

Đuro Macut*, Lidija Tulić** i Ivan Tulić***

DEFICIT LUTEALNE FAZE I SUPLEMENTACIJA PROGESTERONOM U ART

Sažetak: Deficit lutealne faze (luteal phase deficit, LPD) se definiše kao poremećeno funkcionisanje žutog tela koje dovodi do neplodnosti i gubitka trudnoće. Procenjuje se da je ovaj deficit prisutan kod 6–33% neplodnih žena. LPD u prirodnom ciklusu se dijagnostikuje serumskim nivoom progesterona sredinom lutealne faze manjim od 10ng/ml ili kašnjenjem više od dva dana u histološkom razvoju endometrijuma u odnosu na očekivani za taj dan ciklusa. Za glavne uzroke LPD kod nestimuliranih ciklusa smatraju se slaba proizvodnja folikula u ovarijumu, prerano iscrpljenje žutog tela i slabost unutrašnjih slojeva materice da odgovore na normalan nivo progesterona. Tehnike asistiranje reprodukcije (ART) i stimulirani IVF ciklusi (sa gonadotropin oslobađajućim hormon (GnRH) agonistima ili antagonistima) povezani su sa defektom lutealne faze. Stoga skoro svi IVF centri primenjuju suplementaciju lutealne faze posle kontrolisane ovarijumske stimulacije. Elementi lutealne podrške su administracija progesterona, estradiola i humanog horionskog gonadotropina (HCG). Primena HCG-a i progesterona je efikasna i značajno poboljšava stope trudnoća u ART ciklusima. Ipak, HCG je udružen sa značajnim povećanjem rizika za ovarijalni hiperstimulacioni sindrom kada se koristi sa GnRH agonistima, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom. Primena progesterona peroralnim putem je manje efikasan način aplikacije u odnosu na intramuskularni ili transvaginalni put primene, koji, iako su pokazali slične kliničke ishode, imaju značajnu razliku u sigurnosnom profilu, s obzirom na to da je i.m. put udružen sa pojavom

* Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. Autor za korespondenciju: Doc. dr Đuro Macut, Klinika za endokrinologiju, dr Subotića 13, Beograd, Srbija; E-mail: macut@EUnet.rs.

** Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd.

*** Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd.

ozbiljnih neželjenih efekata i suprafiziološkim nivoima progesterona u serumu. Vaginalni način primene progesterona se pokazao najprihvatljivijim. Optimalno trajanje suplementacije je i dalje otvoreno, uz predlog većine autora da traje do 12-te nedelje trudnoće.

Ključne reči: žuto telo, deficit lutealne faze, progesteron, tehnike asistiranе reprodukcije, IVF, suplementacija lutealne faze

Deficit lutealne faze (luteal phase deficit, LPD) predstavlja jednu od najkontroverznijih tema u reproduktivnoj medicini. Ovaj nedostatak se definiše kao poremećeno funkcionisanje žutog tela, a koje rezultuje neplodnošću i gubitkom trudnoće [1]. Učestalost LPD u plodnih žena se procenjuje i do 4%, dok je kod neplodnih žena procenjena na 6–33% [1, 2]. U ovom radu osvrnućemo se na funkciju hipotalamo-hipofizno-ovarijalne osovine, uloge gonadotropina i ovarijalnih steroida tokom menstrualnog ciklusa, moguće etiopatogenetske uzroke koji dovode do deficita lutealne faze i na mogućnosti lečenja ovog poremećaja.

Hipotalamo-hipofizno-ovarijalna osovina i steroidogeneza u reproduktivnom periodu žene

Gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) predstavlja hipotalamus faktor koji se luči u hipofizni portalni krvotok u formi periodičnih pulseva. To dalje vodi sintezi i lučenju folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz hipofize [3].

Prema teoriji „dve ćelije – dva gonadotropina”, i FSH i LH su neophodni za sazrevanje folikula jajnika i sintezu steroidnih hormona [4]. LH podstiče proizvodnju androgena (dehidroepiandrosterona, androstenediona i testosterona) iz holesterola i pregnenolona, podstičući aktivnost 17 α -hidroksilaze u ćelijama teke. Androgeni zatim difuzijom prelaze do ćelija granulose u kojima FSH stimuliše ekspresiju aromatoznog citohroma P450, koji konvertuje androgene u estrogene [5]. Porast nivoa estrogena ima negativni povratni efekat na sekreciju FSH. Nasuprot tome, LH prolazi proces bifazne regulacije od strane cirkulišućih estrogena. Pri nižim koncentracijama estrogeni inhibiraju sekreciju LH, dok pri višim nivoima estradiola (200 pg/ml) tokom više od 48 sati, estrogene povećavaju oslobađanje LH [6]. Lokalna interakcija estrogena i FSH u dominantnom folikulu indukuje sintezu LH receptora na ćelijama granulose što dovodi do njihove luteinizacije, lučenja progesterona i otpočinjanja ovulacije. Ovulacija će se dogoditi u zreom folikulu 10–12 sati nakon nastanka LH pika ili 34–36 sati nakon početnog rasta LH sredinom ciklusa [7]. Skok LH sredinom ciklusa odgovoran je za naglo povećanje lokalne koncentracije prostaglandina i proteolitičkih enzima u zidu folikula [8]. Zbog ovih supstanci, folikularni

zid, koji se sastoji od kolagena, postepeno slabi i perforira praćen sporim izbacivanjem oocita kroz tako nastao otvor [9].

Funkcionalna veza među GnRH neuronima hipofize uspostavlja se na kraju prvog trimestra trudnoće. Na ovaj način svi delovi gonadnog sistema, uključujući hipotalamus, hipofizu i jajnik, prisutni su i pre rođenja. Međutim, visoke koncentracije estradiola i progesterona poreklom iz placente smanjuju proizvodnju hormona u fetusu. Nakon rođenja i prestanka steroidne aktivnosti posteljice, nivo gonadotropina se povećava. Porast FSH je povezan sa aktiviranjem ovarijuma, što se uočava ultrazvučnim pregledom i povećanjem nivoa inhibina B i estradiola. FSH je viši kod devojčica nego kod dečaka. U periodu od 12 do 20 meseci, reproduktivna osovina je ponovo potisnuta i period relativne neaktivnosti traje sve do puberteta. Na početku puberteta, pulsatilna sekrecija GnRH podstiče proizvodnju hipofiznih gonadotropina, a što se registruje prvobitno samo u toku sna, a kasnije u toku dana i noći [10].

Ovulacija i funkcija žutog tela

Ruptura folikula u vreme ovulacije je udružena sa stvaranjem bogate kapilarne mreže indukovane angiogenim faktorima, kao što je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) iz granuloza ćelija [11]. Luteinizirane ćelije granuloze eksprimiraju gene uključene u sintezu progesterona. Luteinske ćelije teke proizvode 17-hidroksiprogesteron koji predstavlja supstrat za aromatizaciju od strane luteiniziranih ćelija granuloze. Zbog toga što se LH i humani horionski gonadotropin (hCG) vezuju za zajednički receptor, uloga LH u podršci žutog tela može biti zamenjena pomoću hCG u prvih 10 nedelja po koncepciji [12].

Lutealna faza se definiše kao period između ovulacije i kliničkog uspostavljanja trudnoće ili početka menstruacije nakon dve nedelje [13]. Kada se jajna ćelija oslobodi tokom ovulacije, ona sa sobom ponese i sloj granuloza ćelija koji je prekriva. Deo granuloza ćelija, koji preostaje iza, vezan je za zid kolabiranog folikula. Sa endokrinološke tačke gledišta, najznačajniji događaj u ranom razvoju žutog tela predstavlja činjenica da kapilarni krvni sudovi teke interne prodiru u bazalnu membranu, a kao odgovor na sekreciju faktora angiogeneze kao što su vaskularni endotelni faktori rasta [14], tako da granuloza postaje vaskularizovana. Ovakav angiogenezni odgovor omogućava velikoj količini lutealnih hormona da dospeju u sistemsku cirkulaciju. Ove ćelije predstavljaju aktivne sekretorne strukture koje proizvode progesteron, estrogen i inhibin A.

Kod žena i drugih primata, proizvodnja steroidnih hormona u žutom telu zavisi od postojanja stalne proizvodnje LH [15]. Ukoliko dođe do koncepcije i implantacije, blastocista, koja se razvija, sekretuje humani horionski gonadotropin (hCG). Uloga hCG koji proizvodi embrion je da se održava žuto telo i njena sekrecija [16]. Procenjeni

početak placentalne steroidogeneze (luteoplacentalni šift) dešava se tokom 5. nedelje gestacije, koja se računa od poslednje menstruacije pacijentkinje [17].

Ranije se prerani početak menstruacije prepoznavao kao deficit lutealne faze (LPD) za proizvodnju progesterona. Ovaj deficit se smatrao mogućim za korekciju primenom egzogenog progesterona [18]. Patofiziološke izmene kompleksnih reproduktivnih procesa, koji dovode do kašnjenja u sazrevanju endometrijuma karakterističnom za LPD, uključuju poremećenu folikulogenezu, oštećenu funkciju žutog tela i poremećaj lutealne funkcije još od rane trudnoće. Različita klinička stanja, kao što su hiperprolaktinemija, hiperandrogena stanja, gubitak težine, stres, i intenzivno vežbanje mogu dovesti ne do oligo ili anovulacije, već se mogu manifestovati kao LPD [19]. Tri glavna uzroka deficita lutealne faze kod nestimulisanih ciklusa uključuju slabu proizvodnju folikula u ovarijumu, prerano iscrpljenje žutog tela, i neuspeh unutrašnjih slojeva materice da odgovore na normalan nivo progesterona.

Iako je LPD jasno definisana na eksperimentalnim modelima, njena klinička dijagnoza ostaje i dalje kontroverzna. Deficit lutealne faze u prirodnom ciklusu se definiše kada je serumski nivo progesterona sredinom lutealne faze manji od 10ng/ml [20]. Međutim, nivo progesterona sredinom lutealne faze ne odražava uvek i stepen sazrevanja endometrijuma [21]. Stoga je predloženo da najrealniji konsenzus o postojanju deficita lutealne faze predstavlja kašnjenje više od dva dana u histološkom razvoju endometrijuma u odnosu na očekivani za taj dan ciklusa [22].

Suplementacija lutealne faze u ART

Normalna funkcija žutog tela predstavlja osnovu za pripremu uterusa za implantaciju, i stabilizaciju endometrijuma za trudnoću. Normalnu lutealnu fazu karakteriše odgovarajući hormonalni milje, uključujući adekvatne nivoe sekrecije progesterona od strane žutog tela i sekretornu transformaciju endometrijuma [23]. Funkcija žutog tela, pored ostalog, zavisi od podrške hipofiznih gonadotropina tokom lutealne faze u ovulatornim ciklusima. Bez signala LH, žuto telo može biti disfunkcionalno, a sledstveno i sekrecija estradiola i progesterona može biti abnormalna.

Implantacija podrazumeva specifičnu interakciju između blastociste i maternalnog endometrijuma. Ovarijalni steroidi indukuju specifičnu diferencijaciju endometrijuma. Prozor implantacije definisan je kao period kada je uterus receptivan, 8–10 dana posle ovulacije [24]. Bez odgovarajuće stimulacije progesteronom ili estradiolom, endometrijalna receptivnost može biti kompromitovana, što dovodi do smanjenja stope implantacije i trudnoća. Posle koncepcije i implantacije, blastocista u razvoju sekretuje HCG, što održava žuto telo i njegovu sekreciju. Prelazak sa ovarijalne na placentnu produkciju gonadalnih steroida dešava se u periodu koji traje nedeljama. Placentni progesteron može se detektovati rano, oko 50-og dana

gestacije [17]. Prevremeni skok LH dešava se u 20–25% IVF ciklusa. Izlaganje visokim nivoima LH rezultuje prevremenom luteinizacijom i indukcijom maturacije oocita, što ima za posledicu povećanje stopa isključenih ciklusa i smanjenje stopa trudnoća posle IVF [25, 26].

Primena Gn-RH analoga u potpunosti suprimira oslobađanje hipofiznih gonadotropina i smanjuje stope isključenih ciklusa. Edwards i Steptoe [27] su prvi sugerisali da neodgovarajuća lutealna faza, nastala zbog ovarijalne stimulacije, može dovesti do neuspeha IVF. Drugi autori su ukazali da je suplementacija lutealne faze posle primene dugog protokola kontrolisane ovarijumske stimulacije sa Gn-RH agonistima korisna u nastajanju trudnoća posle IVF [28–31].

Aspiraciona biopsija endometrijuma na dan punkcije i aspiracije preovulatornih folikula u IVF ciklusima sa administracijom Gn-RH agonista pokazala je da postoji ubrzano sazrevanje endometrijuma u preko 90% pacijentkinja. Ako ovo ubrzanje prelazi tri dana, u ovim ciklusima nije konstatovana trudnoća [32, 33].

Pinopode se pojavljuju tokom rane lutealne faze kod žena podvrgnutih kontrolisanoj ovarijumskoj stimulaciji [34]. Endometrijalne biopsije tokom sredine lutealne faze ukazale su na kašnjenje od 2 do 4 dana u stimulisanim ciklusima [30]. U slučajevima suplementacije lutealne faze progesteronom ili HCG-om, histologija endometrijuma u toku srednje i kasne lutealne faze je normalna [35].

Jedna grupa autora smatra da poremećaj lutealne faze, nastao u ciklusima sa administracijom Gn-RH analoga za indukciju ovulacije, ne može slučajno da se desi, već da pre zavisi od preovulatornog profila fiziološkog skoka hormona uključenih u proces ovulacije [36].

Lutealna faza u ART ciklusima može biti poremećena usled jednog ili više sledećih faktora:

- Supresije endogene sekrecije LH tokom lutealne faze kao posledica perzistentne supresije hipofize od strane Gn-RH agonista,
- Suprafiziološki nivoi estradiola i progesterona u ranoj lutealnoj fazi mogu dovesti do ubrzanog razvoja endometrijuma. Otuda asinhronija između embriona i endometrijuma i smanjenje stope trudnoća u IVF ciklusima. Receptivni endometrijum olakšava vremenski određen dijalog između embriona i endometrijuma. Promenjena hormonalna sredina visokim nivoima progesterona ili promenjenim odnosom estradiola i progesterona može da utiče na razvoj endometrijuma i, na kraju, na implantaciju embriona [37–40].
- Trajanje produkcije ovarijalnih steroida kraće je u stimulisanim ciklusima u poređenju sa spontanim. Rana maturacija može da spreči uspešnu implantaciju zbog naglog smanjenja koncentracije estradiola i progesterona u ART ciklusima u poređenju sa normalnim.
- Aspiracija ćelija granuloze koje okružuju oocit može da utiče na produkciju progesterona.

Slična zapažanja o poremećaju lutealne faze primećena su i pri administraciji Gn-RH antagonista u toku kontrolisane ovarijumske stimulacije. Konstatovano je da su nivoi LH u serumu u ranoj i srednjoj lutealnoj fazi ART ciklusa tretiranih sa gonadotropin – Gn-RH antagonistima takođe niski uprkos režimu korišćenom za maturaciju oocita [41, 42].

U jednoj studiji na 55 pacijentkinja stimulisanih po šemi: r-FSH+Gn-RH antagonista+HCG, aspiraciona biopsija endometrijuma urađena na dan aspiracije oocita, pokazala je da nije došlo do trudnoće ukoliko je histološki došlo do odstupanja u sazrevanju endometrijuma većim od tri dana [43]. U ciklusima bez suplementacije lutealne faze, dužina iste je skraćena i dolazi do ranog krvarenja [44].

Elementi lutealne podrške su administracija progesterona, estradiola i HCG.

S u p l e m e n t a c i j a p r o g e s t e r o n o m. Progesteron je osnova lutealne faze. On je toliko krucijalan u pripremi endometrijuma i podršci trudnoći da ga mnogi kliničari vide kao jedini bitan hormon u lutealnoj fiziologiji. On treba da bude egzogeno obezbeđen u svim programiranim ciklusima i u većini stimulisanih ciklusa da bi se postigle odgovarajuće stope trudnoća.

S u p l e m e n t a c i j a e s t r a d i o l o m. Konvencionalni protokoli suplementacije lutealne faze u ART-u podrazumevali su administraciju samo progesterona, iako se estradiol i progesteron sekretuju zajedno i oba prevremeno padaju u većini slučajeva posle ciklusa kontrolisane ovarijumske stimulacije. Dok estradiol ne utiče direktno na luteinizaciju, određena količina estradiola je ipak neophodna za stimulaciju povećanja broja receptora za progesteron, da bi progesteron mogao da deluje. Kao podrška konstataciji da lutealni estradiol može da bude korišćen jeste rezultat metaanaliza koje su pronašle da je administracija HCG (koja stimuliše produkciju estradiola i progesterona) superiorniji oblik lutealne podrške u poređenju sa samim progesteronom, dok je sam progesteron, nasuprot tome, bolji nego da nema lutealne podrške [30, 45]. Skorašnja ispitivanja administracije HCG, kada su nivoi estradiola sredinom lutealne faze bili niski u IVF ciklusima, takođe su pokazala povećanje stope trudnoća sa tim načinom primene [46]. Ipak, pošto postoji povišen rizik za nastanak sindroma ovarijumske hiperstimulacije do koga dovodi HCG, korišćenje HCG-a da bi se dobila kombinovana sekrecija estradiola i progesterona nije široko prihvaćena.

N a č i n i p r i m e n e s u p l e m e n t a c i j e. Mogući načini administracije progesterona uključuju: peroralni, parenteralni (i.m.), transvagalni i rektalni.

P e r o r a l n a p r i m e n a. Razvoj procesa mikronizacije omogućio je bolju apsorpciju peroralnog progesterona. Ipak, nivoi progesterona u cirkulaciji su niski posle peroralne primene, da bi pružili adekvatnu podršku endometrijumu. Prvi prolaz progesterona kroz jetru posle peroralnog unosa vodi do izražene metaboličke razgradnje istog, tako da u najboljem slučaju samo 10% unete doze cirkuliše

kao aktivni progesteron [47]. Bilo kakvo povećanje doze unete peroralno, da bi se postigli neophodni serumski nivoi progesterona, prouzrokuju određeni stepen somnolencije neprihvatljive za većinu pacijenata. Skorašnja klinička ispitivanja peroralne suplementacije IVF ciklusa potvrđuju neadekvatnost ovog načina primene. Zabeleženo je da su pacijentkinje koje su uzimale samo peroralno progesteron u svojim IVF ciklusima imale nižu stopu implantacije i trudnoća i veću stopu spontanih pobačaja.

I n t r a m u s k u l a r n i n a č i n p r i m e n e. Parenteralna administracija oslobađa progesteron u relativno visokim koncentracijama, bez metaboličke razgradnje koja se sreće kod peroralne primene. Međutim, povremeno uzrokuje ozbiljne neželjene efekte, a oporavljanje od njih može da traje više nedelja, jer je poluživot uljanog rastvora u mišiću dug. Činjenica je da ovaj protokol dovodi do najvećih nivoa progesterona u serumu, koja mogu biti iznad fiziološkog nivoa. Endometrijalna arhitektura je generalno pokazala adekvatan razvoj „u fazi” i stope pobačaja i trudnoća izgleda da su normalne [13, 48].

T r a n s v a g i n a l n i n a č i n p r i m e n e. Ima nekoliko bitnih prednosti:

- Pogodan i prihvatljiv za pacijenta;
- Nije bolan i ne zahteva nikakvu specijalnu opremu i vežbe za primenu;
- Retko dovodi do alergijskih reakcija.

Početna ispitivanja koja su poredila različite načine primene progesterona u ART ciklusima podržale su prednosti transvaginalnog pristupa. Dovroey i sar. [49–51] ukazali su da je transvaginalna primena takođe dobra (ako ne i bolja) kao i i.m., a jasno bolja od peroralnog. Bazirano na ovim razmatranjima, sledeći protokoli se koriste, sa različitom efikasnošću u pripremi endometrijuma kao i podršci trudnoći:

- Progesteron u ulju 50mg i.m. jednom dnevno ili depo progesteron 250mg i.m. na drugi dan,
- Utrogestan 200mg, 3–4 puta dnevno,
- Crinone gel 8% 90mg, 1–2 puta dnevno.

Suplementacija u stimulisanim ART ciklusima

Skoro svi IVF centri primenjuju suplementaciju lutealne faze posle kontrolisane ovarijumske stimulacije, barem u drugoj polovini ciklusa (lutealna faza). Uobičajeno je da se počinje na dan aspiracije oocita ili odmah posle. Postoje sledeće mogućnosti:

- Administracija progesterona sa ili bez estradiola na dan aspiracije oocita ili tri dana posle i nastavlja se do testa na trudnoću oko 14-og dana od aspiracije,
- HCG svakih 3–5 dana tokom lutealne faze u ciklusima sa niskim rizikom za OHSS.

Suplementacija u ciklusima recipijenta

U ciklusima donacije jajne ćelije, recipijent treba da bude sinhronizovan sa donorom, da bi se obezbedila receptivnost endometrijuma u odgovarajuće vreme. „Folikularna” faza ovih ciklusa može da varira od kratke, čak 7 dana, do duge, čak 35 dana, a da nisu posledica nekog poremećaja [52, 53]. Većina centara nastoji da krene sa suplementacijom estradiola nekoliko dana pre nego što donor započne sa stimulacijom. Početak administracije progesterona varira, od dana kada donor dobija svoj HCG do dana aspiracije oocita.

Gn-RH agonisti: nova podrška lutealne faze?

Gn-RH agonisti su skoro predloženi kao nova podrška lutealne faze, koji mogu da deluju na hipofizne gonadotropne ćelije, endometrijum i sam embrion [54]. Pretpostavlja se da Gn-RH agonisti mogu da podržavaju žuto telo stimulišući sekreciju LH od strane hipofiznih gonadotropnih ćelija ili delujući direktno na endometrijum putem lokalne ekspresije Gn-RH receptora [55].

U prospektivnoj randomizovanoj studiji Tesarik i saradnici [54] procenjivali su efekat administracije Gn-RH agonista (0,1 mg triptorelina) u lutealnoj fazi na ishod u protokolu sa Gn-RH agonistima i antagonistima tokom kontrolisane ovarijumske stimulacije (n=300, n=300). Metodom slučajnog izbora dobijali su 1 injekciju Gn-RH agonista (ispitivana grupa) ili placebo (kontrolna grupa) 6-og dana posle ICSI. Stope trudnoća bile su povećane kod oba protokola, u dugom protokolu Gn-RH agonista stope implantacije bile su 29,8% vs 18,2%. Stopa trudnoća u toku bile su 46,8% vs 38%. Od pacijenata tretiranih protokolom Gn-RH antagonistima stope implantacije bile su 27,1% vs 17,4%, a trudnoće u toku 44,8% vs 31,9%. Uprkos ovim inicijalnim ohrabrujućim rezultatima previše je rano da se generalno prihvati administracija Gn-RH agonista u suplementaciji lutealne faze. U odnosu na bezbednost postoji velika zabrinutost o mogućim neželjenim efektima na oocite, i, što je još važnije, na embrione [56]. Da bi se dokazala moguća pozitivna uloga administracije Gn-RH agonista u lutealnoj fazi stimulisanih IVF ciklusa neophodne su dalje velike prospektivne studije.

Posle izloženog može da se zaključi da progesteron i estradiol imaju ključnu ulogu u održavanju rane trudnoće. Dok ne dođe do luteoplacentalnog prelaza oko 7. nedelje gestacije, ovarijalna produkcija ovih hormona je kritična. Posle 7. nedelje gestacije placenta normalno proizvodi adekvatne nivoe ovih hormona. Administracija HCG-a i progesterona je efikasna i značajno poboljšava stope trudnoća u ART ciklusima. Ipak, HCG je udružen sa značajnim povećanjem rizika za OHSS kada se koristi sa Gn-RH agonistima, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom da ga dobiju.

Administracija progesterona peroralnim putem je jasno manje efikasan način aplikacije u odnosu na intramuskularni ili transvaginalni put primene i udružena je

sa povećanim stopama neželjenih efekata. Ipak intramuskularni način administracije može takođe da uzrokuje ozbiljne neželjene efekte, kao teške inflamatorne reakcije, sterilne apscese i neugodnosti, te su stoga neophodne alternative. Vaginalni način primene progesterona ima višestruke prednosti, što je podržano kliničkim istraživanjima.

Optimalno trajanje suplementacije lutealne faze je i dalje otvoreno, većina autora predlaže do 12. nedelje gestacije. Međutim, i to ostaje za dalja istraživanja kako se ne bi kompromitovala stopa uspešnih trudnoća.

Literatura

- [1] Soules MR, Clifton DK, Cohen NL, Bremner WJ, Steiner RA. Luteal phase deficiency: abnormal gonadotropin and progesterone secretion patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 813–820.
- [2] Li TC, Cooke ID. Evaluation of the luteal phase. *Hum Reprod.* 1991; 6: 484–499.
- [3] Miller WL, Shafiee-Kermani F, Strahl BD, Huang HJ. The nature of FSH induction by GnRH. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 257–263.
- [4] Kobayashi M, Nakano R, Ooshima A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotrophins and gonadal steroids confirms the ‘two-cell, two-gonadotrophin’ hypothesis of steroidogenesis in the human ovary. *J Endocrinol.* 1990; 126: 483–488.
- [5] Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev.* 1985; 6: 371–399.
- [6] Young JR, Jaffe RB. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 42: 432–442.
- [7] Pauerstein CJ, Eddy CA, Croxatto HD, Hess R, Siler-Khodr TM, Croxatto HB. Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130: 876–886.
- [8] Yoshimura Y, Santulli R, Atlas SJ, Fujii S, Wallach EE. The effects of proteolytic enzymes on in vitro ovulation in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157: 468–475.
- [9] Jamnongjit M, Hammes SR. Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them. *Cell Cycle.* 2006; 5: 1178–1183.
- [10] Foster DL, Jackson LM, Padmanabhan V. Programming of GnRH feedback controls timing puberty and adult reproductive activity. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-255: 109–119.
- [11] Trousdale RK, Pollak SV, Klein J, *et al.* Single-chain bifunctional vascular endothelial growth factor (VEGF)-follicle-stimulating hormone (FSH)-C-terminal peptide (CTP) is superior to the combination therapy of recombinant VEGF plus FSH-CTP in stimulating angiogenesis during ovarian folliculogenesis. *Endocrinology.* 2007; 148: 1296–1305.
- [12] Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med.* 2001; 19: 37–47.

- [13] Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*. 2007; 13: 581–590.
- [14] Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, George M, Nelson LM. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. *Hum Reprod*. 1998; 13: 1144–1147.
- [15] Devoto L, Vega M, Kohen P, *et al*. Endocrine and paracrine-autocrine regulation of the human corpus luteum during the mid-luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000; 55: 13–20.
- [16] Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril*. 2002; 77: 318–323.
- [17] Scott R, Navot D, Liu HC, Rosenwaks Z. A human in vivo model for the luteoplacental shift. *Fertil Steril*. 1991; 56: 481–484.
- [18] Jones GS. Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991; 3: 641–648.
- [19] Ginsburg KA. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992; 21: 85–104.
- [20] Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994; 62: 54–62.
- [21] Batista MC, Cartledge TP, Nieman LK, Bravo N, Loriaux DL, Merriam GR. Characterization of the normal progesterone and placental protein 14 responses to human chorionic gonadotropin stimulation in the luteal phase. *Fertil Steril*. 1994; 61: 637–644.
- [22] Dawood MY. Corpus luteal insufficiency. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994; 6: 121–127.
- [23] Toner JP. Vaginal delivery of progesterone in donor oocyte therapy. *Hum Reprod*. 2000; 15 Suppl 1: 166–171.
- [24] Paria BC, Lim H, Das SK, Reese J, Dey SK. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. *Semin Cell Dev Biol*. 2000; 11: 67–76.
- [25] Fleming R, Coutts JR. Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril*. 1986; 45: 226–230.
- [26] Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1990; 5: 357–376.
- [27] Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980; 87: 737–756.
- [28] Smitz J, Erard P, Camus M, *et al*. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod*. 1992; 7: 1225–1229.
- [29] Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in busserelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod*. 1993; 8: 40–45.
- [30] Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril*. 1994; 61: 1068–1076.

- [31] Smitz J, Devroey P, Camus M, *et al.* The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod.* 1988; 3: 585–590.
- [32] Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril.* 1997; 67: 521–526.
- [33] Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998; 13: 3203–3205.
- [34] Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod.* 1999; 14 Suppl 2: 99–106.
- [35] Balasch J, Jove I, Marquez M, Vanrell JA. Hormonal and histological evaluation of the luteal phase after combined GnRH-agonist/gonadotrophin treatment for superovulation and luteal phase support in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1991; 6: 914–917.
- [36] Emperaire JC, Parneix I, Ruffie A. Luteal phase defects following agonist-triggered ovulation: a patient-dependent response. *Reprod Biomed Online.* 2004; 9: 22–27.
- [37] Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. *J Reprod Immunol.* 2002; 55: 123–130.
- [38] Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, Jones HW, Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod.* 1999; 14: 787–792.
- [39] Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15: 84–90.
- [40] Frydman R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 1991; 56: 923–927.
- [41] Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod.* 2001; 16: 663–667.
- [42] Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, *et al.* Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4186–4192.
- [43] Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 1996; 11: 1602–1605.
- [44] Albano C, Grimbizis G, Smitz J, *et al.* The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril.* 1998; 70: 357–359.

- [45] Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008; 90: 2116–2125.
- [46] Fujimoto A, Osuga Y, Fujiwara T, *et al*. Human chorionic gonadotropin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate in patients with low late-mid-luteal estradiol levels in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2002; 19: 550–554.
- [47] Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas*. 1993; 16: 185–202.
- [48] De Ziegler D, Fanchin R, Massonneau M, Bergeron C, Frydman R, Bouchard P. Hormonal control of endometrial receptivity. The egg donation model and controlled ovarian hyperstimulation. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 734: 209–220.
- [49] Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod*. 1990; 5: 537–543.
- [50] Devroey P, Palermo G, Bourgain C, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil*. 1989; 34: 188–193.
- [51] Smits J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod*. 1992; 7: 168–175.
- [52] Yaron Y, Amit A, Mani A, *et al*. Uterine preparation with estrogen for oocyte donation: assessing the effect of treatment duration on pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1995; 63: 1284–1286.
- [53] Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril*. 1996; 66: 873–884.
- [54] Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2572–2579.
- [55] Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as novel luteal support: results of a randomized, parallel group, feasibility study using intranasal administration of buserelin. *Hum Reprod*. 2005; 20: 1798–1804.
- [56] Lambalk CB, Homburg R. GnRH agonist for luteal support in IVF? Setting the balance between enthusiasm and caution. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2580–2582.