

DERLEME

Luteal Faz Fizyolojisi ve Overi Stimüle Eden Ajanlarla Değişimi

Belgin SELAM, Ata TOPÇUOĞLU

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bolu.

ÖZET

Luteal faz, ovülasyon ile menstrüasyon arasındaki süredir ve progesteron üretimini gerçekleştiren korpus luteumun oluşumu ile karakterizedir. Progesteron salınımı, endometriumun, sekretuar faza dönüşümünü başlatmakta ve implantasyona hazırlanmasını sağlamaktadır. Gebeliğin erken evresinde korpus luteumun çıkartılması abortusla sonuçlanmaktadır. Gebeliğin devamını olumsuz etkileyen luteal faz yetmezliğinde endometriumun sekretuar faza dönüşümü yetersiz ve beklenenden kısa süreli olmaktadır. Özellikle in-vitro fertilizasyonda (IVF) kullanılan overi stimüle edici protokoller luteal faz problemlerine yol açmakta ve progesteron desteği gerektirmektedir. Bu derlemede menstrüel sıklıste, luteal fazın fizyolojisi, overi stimüle edici ajanlar ile değişimi, luteal faz yetmezliği ve desteklenmesinde güncel yaklaşımlar özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Luteal faz. Korpus luteum. Progesteron. IVF.

Physiology of Luteal Phase and its Modulation with Ovulation Induction Regimens

ABSTRACT

Luteal phase is the period between ovulation and menstruation and it is characterized by the formation of corpus luteum which produces progesterone. Progesterone secretion initiates the secretory transformation of endometrium and prepares it for implantation. Removal of the corpus luteum during early pregnancy results with abortion. Secretory transformation of endometrium is inadequate and shorter in duration in luteal phase defect which adversely affects the outcome of pregnancy. Ovarian stimulation protocols used mainly for in-vitro fertilization (IVF) lead to luteal phase problems and necessitate the progesterone support. In the current review, physiology of luteal phase in menstrual cycle, its modification by ovarian stimulation regimens, luteal phase defect and current approach for its support are summarized.

Key Words: Luteal phase. Corpus luteum. Progesterone. IVF.

Luteal Faz Fizyolojisi

Luteal faz, ovülasyon ile menstrüasyon döneminin başlaması arasındaki süre olarak tanımlanır, ortalama 14 gündür. Bu dönemdeki progesteron üretimi korpus luteumun fonksiyonuna bağlıdır. Korpus luteumun bazal membranının dejenerasyonu sonrası, LH aracılığıyla VEGF (vasküler endotel büyüme faktörü) gibi anjiogenezi arttıran faktörlerin salınımına cevap olarak proliferen olan kapillerler, granüloza ve luteal hücre katmanları içerisine girmeye başlar¹. Bu sayede luteal fazda sentezlenen hormonlar büyük miktarda sistemik dolaşıma katılır. Yeterli folikül gelişimi, serum LH seviyesinin ani artışı ve ovülasyon sonrası

pulsatil salınımı ile granüloza ve teka hücrelerinin normal fonksiyonu luteal fazın gelişimi için gereklidir². Ovülasyon öncesi GnRH antagonist uygulanması LH seviyesinin doruk düzeye ulaşmasını engelleyebilmektedir dolayısıyla bu artışın endojen GnRH salınımı ile kontrol edildiği düşünülmektedir³. Progesteron estrojen ile sinerjik etki ederek LH'in doruk düzeyde salınımının zamanlamasını, süresini ve miktarını belirler⁴.

Serum progesteron düzeyi ovülasyona kadar artmaya devam eder. Ovülasyon sonrası azalan progesteron seviyesinde luteal fazın ortasında artış gözlenir. Bu fazda progesteron overde yeni folikül gelişimini baskılar⁵. Korpus luteumda, LH reseptörleri içermeyen, olasılıkla granüloza hücrelerinden türemiş büyük hücreler, estrojen reseptörleri eksprese etmekte ve estradiole cevap olarak progesteron sentezlemektedir⁶. Teke hücrelerinden türediği varsayılan küçük hücreler ise çok sayıdadır, LH ve HCG reseptörleri içerir⁵. PGF_{2α} her iki hücreden de progesteron salınımını geç luteal fazda direk olarak inhibe etmektedir, erken luteal fazda ise progesteron sentezini

Geliş Tarihi: 11.08.2004
Kabul Tarihi: 30.11.2004

Dr. Belgin SELAM
MD, Bilkent-1 Çamlık Sitesi E-7 Blok No:23
Bilkent, Ankara
Tel: 0 536 979 65 44
e-mail: fusunbselam@yahoo.com

indükleyebilmektedir⁷. LH, düşük frekansda ve yüksek amplitüdde salınır. Progesteron luteal fazda hipofizden LH salınımını etkileyerek LH sekresyonunu kontrol etmektedir⁸. Progesteron enjeksiyonu ortalama serum LH konsantrasyonunu, amplitüdünü ve frekansını azaltmaktadır⁹. Korpus luteumun fonksiyonunun devamı sürekli tonik LH sekresyonuna bağlıdır¹⁰. LH stimülasyonu yokluğunda korpus luteum 12-16 günde geriler ve korpora albicansı oluşturur¹¹. Gebelik oluşursa plasenta tarafından sentezlenen hCG, LH benzeri etki gösterir ve korpus luteumun sürekli progesteron salgılamasını indükler. Oosit donasyonu yapılan hastalardaki araştırmalara göre gebeliğin devam edebilmesi için 5. gestasyon haftasına kadar korpus luteumun fonksiyonunun devamı gereklidir, bu haftadan sonra gelişmekte olan plasenta gerekli progesteronu salgılar¹². Luteal fazda korpus luteumdan estrojen ve progesteron salınımında gonadotropinlerin yanı sıra steroidler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin yer aldığı lokal otokrin ve parakrin mekanizmalar da etkilidir⁶.

Luteal Faz Yetmezliği

LH salınımı ile indüklenmeyen korpus luteum varlığında kadınlarda düşük serum progesteron seviyeleri izlenmekte ve korpus luteum yetmezliği olarak tanı konulmaktadır¹³. Bu hastalarda korpus luteum tarafından salınan az miktarda progesteron seviyeleri bile GnRH salınımını baskılayarak çok az miktarda LH salınımına sebep olmakta, hipotalamik korpus luteum yetmezliği olarak da adlandırılmaktadır¹³. Endometriumun histolojik gelişiminde 2 günden fazla gecikme luteal faz yetmezliğini tanımlamada literatürde en sık başvurulan yöntemdir, Noyes ve arkadaşlarının tarif ettiği klasik kriterlere göre yapılır¹⁴. Over stimülasyonu uygulanan sıklıslerde ise daha çok luteal faz ortasında serumda progesteron ölçülmektedir.

Luteal Fazın Overi Stimüle Edici Ajanlar ile Değişimi

In-vitro fertilizasyonda (IVF) kullanılan tüm stimülasyon protokolleri ile birlikte luteal faz yetmezliği gözlenmektedir¹⁵. GnRH salınımında yavaşlama, LH salınım amplitüdünün azalmasına ve korpus luteumun gerilemesine sebep olmakta, lutealizisi engellemek için LH dozlarını arttırmak ya da hCG uygulaması gerekmektedir¹⁶. IVF sıklıslerinde luteal faz anormalliklerinin, overlerin hiperstimülasyonu ile folliküler fazdaki yüksek estrojen seviyelerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür¹⁷. IVF sıklıslerinde luteal fazda artmış progesteron seviyeleri beraberinde azalmış luteal faz süresi tesbit edilmiştir¹⁸. Folliküler fazda eklenen GnRH agonist tedavisi luteal fazda hipofizdeki baskı-

lanmanın normale dönüşünü yavaşlatarak korpus luteum desteğinin kaybına yol açmaktadır¹⁹. Çok sayıda follikül aspirasyonu sırasında granüloza hücrelerinin de alınması progesteron salınımında azalmaya yol açmaktadır²⁰. Özellikle GnRH agonist kullanılan IVF-ET sıklıslerinde luteal fazda progesteron ya da hCG desteği gebelik oranlarını arttırabilmektedir²¹.

Klomifen-sitrat

Klomifen-sitrat (CC) hipotalamustaki estrojen reseptörlerin ile etkileşerek LH ve FSH sekresyonunu arttıran estrojen agonisti ve antagonisti bir ajandır²². CC tedavisi sonrasında folliküler LH konsantrasyonları plaseboya göre yüksek bulunmaktadır²³. Over stimülasyonu uygulanan hastalarda CC, folliküler fazın ortasındaki LH ve FSH salınımlarının amplitüdülerini arttırmaktadır²⁴. CC endometrium üzerinde anti-estrojenik etkili olmasına rağmen luteal faz ortasında alınan biyopsi örnekleri normal olarak değerlendirilmiştir²⁵. CC'nin hCG ile ya da gonadotropin ve hCG ile beraber kullanımlarında ise endometriumda matürasyonda gecikme, yetersiz sekresyon ve atrofi gibi patolojiler gözlenmektedir²⁶. CC, gonadotropin ve hCG ile indüklenen sıklıslerde hCG enjeksiyonu sonrası endojen LH seviyesinde artış izlenmektedir. Progesteronun LH salgılanmasında pozitif etkisi olabilir²⁷. CC ve hMG ile yapılan IVF sıklısleri ile ilgili çalışmaların meta-analizi luteal fazda progesteron desteğinin gerekli olmadığını göstermektedir²⁸. Gonadotropin ve gonadotropin-antagonisti ile over stimülasyonu yapılan IVF sıklıslerinde klomifenin eklenmesini araştıran çalışmada folliküler ve luteal fazda LH konsantrasyonlarının klomifen kullanılan sıklıslerde yüksek olduğu rapor edilmiştir²⁹. CC'nin hipotalamustaki östrojen reseptörlerine, östrojenlere göre daha uzun süreyle bağlaşımın, CC sıklıslerinde yüksek luteal faz LH konsantrasyonlarına sebep olabileceği öne sürülmektedir (29,30).

HMG-HCG

HMG/hCG ile ovülasyon indüksiyonu uygulanan sıklıslerin %14'ünde luteal faz defekti tesbit edilmiştir³¹. Endometriumdan alınan biyopsi örneklerinin erken luteal fazda yaklaşık %40'ı sıklısl gününden ileride gözlenirken geç luteal fazda stroma ve gland yapılar arasında morfolojik matürasyonda uyumsuzluk dikkati çekmektedir^{32,33}. Randomize çalışmalarda hCG uygulaması ardından gebelik oranlarında artış gözlenmemektedir³⁴. Sadece hMG ile ya da beraberinde GnRH antagonistleri ile uygulanan IVF sıklıslerinde luteal fazın erken döneminde ya da ortasında ölçülen LH seviyeleri düşük bulunmuştur³⁵.

GnRH-agonist

GnRH-agonist tedavisinin bitiminden sonra hipofiz bezi fonksiyonunun geri dönmesi yaklaşık 2-3 hafta almaktadır³⁶. GnRH-agonistlerinin kullanıldığı uzun, kısa protokollerde, GnRH-agonistin foliküler fazda erkenden sonlandırılmasını takiben, luteal faz süresi-

Luteal Faz Fizyolojisi ve Overi Stimuli

nin azalması ve düşük serum progesteron seviyeleri tesbit edilmektedir^{36,37}. Luteal faz yetmezliğinin erken gebelik üzerinde negatif etkilerini önlemek amacıyla GnRH-agonist kullanılan IVF siklüslerinde bu dönemde progesteron desteği önerilmekte ve gebelik oranlarını arttırdığı rapor edilmektedir²¹.

GnRH antagonist

GnRH antagonistlerinin korpus luteum üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir. GnRH antagonist tedavisinin bitiminden birkaç saat sonrasında hipofiz GnRH uyarana cevap vermesi, gonadotropin salgılaması nedeniyle, geç folliküler fazda antagonist uygulaması sonrasında luteal faz desteği gerekmeyeceği öne sürülmüştür³⁸. Klinik çalışmalarda ise, IVF siklüslerine eklenen GnRH antagonistlerinin lutealizisi prematür olarak başlatarak, luteal faz süresini kısalttığı ve gebelik oranlarını etkilediği rapor edilmektedir. GnRH antagonist uygulanan ve luteal faz desteği verilmeyen IVF siklüslerinde, sürenin kısa olduğu ya da serum progesteron seviyelerinin düşük ölçüldüğü luteal faz defektleri tesbit edilmiştir³⁹. IVF siklüslerinde GnRH antagonistleri folliküler LH konsantrasyonlarını anlamlı derecede azaltmaktadır⁴⁰.

Luteal Fazın Desteklenmesi

İnfertilite tedavisinde randomize çalışmaların metaanalizinde hCG ya da progesteron ile luteal faz desteğinin plaseboya göre daha yüksek gebelik oranlarını sağladığı rapor edilmektedir^{21,41}. HCG progesterona göre daha olumlu klinik sonuçlar sağlamamaktadır ve özellikle GnRH-agonisti ile birlikte kullanıldığında over hiperstimülasyonu sendromu riskini arttırmaktadır⁴². Ovülasyon indüksiyonu ya da OPU sırasında zarar görebilen korpus luteumun desteklenmesi için progesteron önerilmektedir^{21,41}. Erken luteal fazda progesteron seviyeleri preovulatar follikül sayısı ve GnRH agonist kullanımı ile bağlantılıdır⁴³. IVF için kontrollü over stimülasyonu sonrası progesteron desteği uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre luteal faz progesteron seviyeleri yüksek bulunmaktadır⁴⁴. IVF siklüslerinde artmış uterus kontraksiyonları varlığında gebelik oranlarında düşüş gözlenmekte, progesteron seviyeleri 100 ng/ml'in üzerinde olan hastalarda ise embriyo transferi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı rapor edilmektedir⁴⁵. Oosit aspirasyonu öncesi yüksek progesteron seviyeleri de IVF sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Oosit aspirasyonu öncesinde başlayan progesteron destekli IVF siklüslerindeki gebelik oranları, progesteronun oosit aspirasyonu yapıldığı günün akşamı başlanan siklülere göre daha düşük olduğu rapor edilmektedir⁴⁶.

Luteal fazın progesteronla desteklenmesinde en uygun yöntem henüz belirli değildir⁴². Son yıllarda yapılan çalışmalar IVF siklüslerinde progesteronla

birlikte estrogen desteğinin implantasyon ve gebelik oranlarını arttırabileceğini göstermektedir^{41,47}. Yakın bir gelecekte, özellikle moleküler biyolojideki gelişmeler luteal fazın fizyopatolojisi ve desteklenmesi konusunda daha net veriler elde etmemizi sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Anastasi 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: 1144-7.
2. Jones G. Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991; 3: 641-68.
3. Leroy I, D'Acremont M, Brailly-Tabard S, et al. A single injection of a gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix postpones the luteinizing hormone (LH) surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge. *Fertil Steril* 1994; 62: 461-7.
4. Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 792-6.
5. Speroff L, Gordon JD (eds) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı Çeviri: Işık AZ, Vicdan K, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.
6. Wuttke W, Theiling K, Hinney B, Pitzel L. Regulation of steroid production and its function within the corpus luteum. *Steroids* 1998;63:299-305
7. Wuttke W, Pitzel L, Knoke I, Theiling K, Jarry H. Immunoendocrine interactions affecting luteal function in pigs. *J Reprod Fertil Suppl* 1997;52:19-29.
8. Shoupe D, Mishell Jr DR, Fossum G, et al. Antiprogesterin treatment decreases midluteal luteinizing hormone pulse amplitude and primarily exerts a pituitary inhibition. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1982-5
9. Soules M, Steiner R, Clifton D. Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 378-82.
10. Filicori M, Butler J, Crowley W. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73: 1638-47.
11. Lenton EA, Landgren B, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 91: 685.
12. Scott R, Navot D, Hung-Ching L, Rosenwaks Z. A human in vivo model for the luteal placental shift. *Fertil Steril* 1991; 56: 481-484.
13. Hinney B, Henze CH, Kuhn W, Wuttke W. The corpus luteum insufficiency: A multifactorial disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:565-70.
14. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3-25.
15. Tavaniotou A, Albano C, Smits J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. *J Reprod Immunol* 2002;55:123-30.
16. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003;14:236-42.
17. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:737-56.

18. Jones HW. What has happened? Where are we? *Hum Reprod* 1996;11(Suppl. 1):7-24.
19. Smitz J, Van Den Abbeel E, Bollen N, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in the follicular phase on in-vitro fertilization outcome in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 1992;7:1098-102.
20. Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI, et al. Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1999;72:823-29.
21. 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;61:1068-76.
22. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action—a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984;42:331-44.
23. Archer DF, Hofmann G, Brzyski R, et al. Effects of clomiphene citrate on episodic luteinizing hormone secretion throughout the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:581-92.
24. Martikainen H, Ronnberg L, Ruokonen A, Kauppila A. Gonadotropin pulsatility in a stimulated cycle: clomiphene citrate increases pulse amplitudes of both luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1991;56:641-5.
25. Yeko TR, Nicosia SM, Maroulis GB, Bardawil WA, Dawood MY. Histology of midluteal corpus luteum and endometrium from clomiphene-citrate induced cycles. *Fertil Steril* 1992; 57: 28-32.
26. Sterzik K, Dallenbach C, Schneider V, Sasse V, Dallenbach-Hellweg G. In-vitro fertilization: the degree of endometrial insufficiency varies with type of ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1988; 50: 457-62.
27. Demoulin A, Dubois M, Gerday C, et al. Variations of luteinizing hormone serum concentrations after exogenous human chorionic gonadotropin administration during ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1991; 55: 797-804.
28. Daya S. Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in vitro fertilization and embryo transfer: a meta-analysis of clinical trials. *Hum Reprod* 1988;3:731-4.
29. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Effect of clomiphene citrate on follicular and luteal phase luteinizing hormone concentrations in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 2002;77:733-7.
30. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2:483-506.
31. Olson JL, Rebar RW, Schreiber JR, Vaitukaitis JL. Shortened luteal phase after ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1983; 39: 284-91.
32. Garcia JE, Acosta AA, Hsiu JG, Jones HW Jr. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 41: 31-5.
33. Benediva C, Metzger D. Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril* 1994;61: 700-4.
34. Keenan J, Moghissi K. Luteal phase support with HCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 983-7.
35. 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;16:663-7.
36. Smitz J, Erard P, Camus M, et al. Pituitary gonadotropin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* 1992; 7: 1225-9.
37. Beckers NG, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000;15:43-9.
38. Felberbaum RE, Reissmann T, Kupker W, et al. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:151-5.
39. 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;70:357-9.
40. Leroy I, d'Acremont M, Brailly-Tabard S, et al. A single injection of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist (Cetrorelix) postpones the luteinizing hormone (LH) surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge. *Fertil Steril* 1994;62:461-7.
41. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-99.
42. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004830.
43. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertil Steril* 1994;62:1011-7.
44. Segal S, Casper RF. Progesterone supplementation increases luteal phase endometrial thickness and estradiol levels in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992;7:1210-3.
45. Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, et al. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000;15(Suppl 1):90-100.
46. Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, et al. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. *Fertil Steril* 1999;71:11-4.
47. Gorkemli H, Ak D, Akyürek 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.