

Konu 16

GnRH Antagonistleri

Dr. Mustafa BAHÇECİ
Dr. Ulun ULUĞ

GİRİŞ

Üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) yöntemleri büyük bir ihtimalle tıbbın tüm disiplinleri arasında son 30 yılda en fazla gelişme gösterenidir. İlk IVF gebeliğinin naturel siklus sonucunda geliştiğini düşünürsek, günümüzdeki uygulamalarla karşılaştırıldığında, ne derece ilerlemelerin olduğunu anlamış oluruz. IVF'deki gelişmeleri değerlendirdiğimizde laboratuvar koşullarının gelişmesi, embriyolojideki ilerlemeler ve son olarak ovarian stimülasyonda kullanılan farmakolojik ajanların geliştirilmesini sayabiliriz. Bu bölümde, ovarian stimülasyon sırasında kullanılan GnRH antagonistleri anlatılacaktır.

Pratik olarak baktığımızda, IVF'de gebelik oranını artırabilmek için elimizde multipl sayıda oositin olması ve buna bağlı olarak da gelişen embriyolarda seçim yapabilmek şansımızın olması önemlidir. Doğal olarak hipofiz bezinin pozitif ve negatif feed-back mekanizmaları sayesinde monofoliküler bir ovarian siklus vardır. Özellikle Estradiol seviyesinin eşik düzeyi aşıldığında hipofizer LH tetiklemesi olarak spontan ovulasyon gelişir. Ovarian stimülasyonun sadece gonadotropinler ile uygulandığı dönemlerde yaklaşık %20 siklusda prematür LH tetiklemesi olmakta ve siklus iptallerine yol açmaktaydı (1). Bu bağlamda stimülasyon monitorizasyon hekim tarafından değil fizyolojik şartlar tarafından yönetilmek-

teydi. Bu bağlamda hipofiz bezinin desensitize edilmesi ve gonadotropin dozunun artırılabilmesi, siklus süresinin uzatılması GnRH agonist analoglarının 1980'lerde tedaviye ilave edilmesi sayesinde olmuştur. Sonuçta uygulanan stimülasyonun adı artık kontrollü ovarian hiperstimülasyon'dur (KOH). GnRH agonistleri sayesinde gebelik oranları artmış ve siklus iptalleri azalmıştır.

Agonist analogların KOH içerisinde uygulanma dozu ve süresine göre çeşitli protokoller geliştirilmiştir (2). Konumuzun dışında olmasına rağmen en fazla tercih edileni, bir önceki siklusun orta luteal fazında başlayıp, ovulasyon tetikleme gününe kadar devam eden uzun protokoldür. Uzun protokolle beraber yanında rekombinant gonadotropinlerin verilmesi yüz güldürücü gebelik oranlarının görülmesine neden olmuştur. Buna rağmen gelişen modern hayat şartlarına paralel olarak tedavi süresinin kısaltılması, kullanılacak gonadotropin dozunun azaltılabilmesi ve hasta dostu olarak daha az enjeksiyonun yapılabilmesi amacıyla farklı GnRH analoglarının uygulanması ihtiyacını doğurmuştur.

Buradan yola çıkarak GnRH antagonistlerinin klinik kullanıma girmesi 1990'ların sonunda gerçekleşmiştir.

Niçin GnRH antagonisti

Bilindiği gibi GnRH hipotalamustaki arkuat çekirdeklerden periodik ve pulsatil olarak hipotalamo hipofizer traktusa salgılanan bir decapeptiddir. GnRH amino asit zincirinde yapılan bazı değişiklikler agonist etkiye veya antagonist etkiye yol açar (Şekil 1).

Agonist etki hipofizden FSH ve LH gonadotropinlerinin kan dolaşımına salgılanmasına yol açar ki biz buna flare-up etkisi demekteyiz. Yaklaşık sabit dozda 5 ile 7 günden sonra agonist analoglar, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerinde internalizasyon başka bir değişle reseptörlerin hücre membranından sitoplazmaya çekilmesine yol açarak desensitizasyona yol açar (3). Bu evreden sonra dolaşımdaki Estradiol seviyesi hipofiz bezinde pozitif feed back mekanizmasının çalışmasına neden olamaz ve erken LH yükselmesi önlenmiş olur. Sonuçta

KAYNAKLAR

1. Drosch K, Muasher SJ, Brzyski RG, Jones GS, Simonetti S, Liu HC, Rosenwaks Z. Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989 Feb;51(2):292-7
2. Muasher SJ. Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Clin Ther.* 1992;14 Suppl A:74-86
3. van Loenen AC, Huirne JA, Schats R, Hompes PG, Lambalk CB GnRH agonists, antagonists, and assisted conception *Semin Reprod Med.* 2002 Nov;20(4):349-64
4. Wormald PJ, Eidne KA, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone receptors in human pituitary: ligand structural requirements, molecular size, and cationic effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Dec;61(6):1190-4
5. Huirne JA, van Loenen AC, Schats R, McDonnell J, Hompes PG, Schoemaker J, Homburg R, Lambalk CB Dose-finding study of daily GnRH antagonist for the prevention of premature LH surges in IVF/ICSI patients: optimal changes in LH and progesterone for clinical pregnancy. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):359-67
6. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod Biomed Online.* 2005 Aug;11(2):189-93
7. Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiiriadis A, Kalantaridou S, Georgiou I, Paraskevaidis E. A prospective randomized study comparing gonadotropin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1354-62.
8. Bahçeci M, Ulug U, Ben-Shlomo I, Erden HF, Akman MA. Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study. *J Reprod Med.* 2005 Feb;50(2):84-90
9. European and Middle East Orgalutran Study Group Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2001 Apr;16(4):644-51
10. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist busereilin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):526-31
11. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Decaud H, Alvarez S, Moreau L, Nicollet B, Zorn JR, Bouchard P, Frydman R. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):314-20
12. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Hum Reprod.* 2005 Sep;20(9):2373-5
13. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF *Hum Reprod Update.* 2006 Jul-Aug;12(4):333-40
14. Kolibianakis EM, Tarlatzis B, Devroey P GnRH antagonists in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2005 Jun;10(6):705-12.
15. Winkler N, Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR Gonadotropin releasing hormone antagonists suppress aromatase and anti-Müllerian hormone expression in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2009 Nov 5.
16. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Sapir O, Pinkas H, Fisch B In vitro fertilization cycle outcome after coasting in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist versus GnRH antagonist protocols. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):377-82.
17. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazábal A, Remohí J, Simón C, Pellicer A Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). *Hum Reprod.* 2001 Dec;16(12):2533-9.
18. Lin Y, Kahn JA, Hillensjö T Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod.* 1999 Apr;14(4):885-8.
19. Ulug U, Turan E, Tosun SB, Erden HF, Bahçeci M Comparison of preovulatory follicular concentrations of epidermal growth factor, insulin-like growth factor-I, and inhibins A and B in women undergoing assisted conception treatment with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and GnRH antagonists. *Fertil Steril.* 2007 Apr;87(4):995-8.
20. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001750.

21. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online*. 2005 May;10(5):567-70.
22. Murber A, Fancsovičs P, Ledó N, Gilán ZT, Rigó J Jr, Urbancsek J. Impact of GnRH analogues on oocyte/embryo quality and embryo development in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a case control study *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Sep 25;7:103.
23. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Aug;25(8):365-74.
24. Luo X, Xu J, Chegini N Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH α) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003 Dec 16;1:1-25.
25. Chou CS, Beristain AG, MacCalman CD, Leung PC Cellular localization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II in first-trimester human placenta and decidua. *Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1459-66.
26. Chou CS, Zhu H, MacCalman CD, Leung PC Regulatory effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II on the levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in primary cultures of human extravillous cytotrophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4781-90.
27. Chou CS, Zhu H, Shalev E, MacCalman CD, Leung PC The effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II on the urokinase-type plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor system in human extravillous cytotrophoblasts in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5594-603.
28. Sirayapiwat P, Suwajanakorn S, Triratanachai S, Niruthisard S. The effects of GnRH antagonist on the endometrium of normally menstruating women *J Assist Reprod Genet*. 2007 Dec;24(12):579-86.
29. Saadat P, Boostanfar R, Slater CC, Tourgeman DE, Stanczyk FZ, Paulson RJ Accelerated endometrial maturation in the luteal phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation: impact of gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists. *Fertil Steril*. 2004 Jul;82(1):167-71.
30. Bahçeci M, Ulug U, Erden HF, Tosun S, Ciray N Frozen-thawed cleavage-stage embryo transfer cycles after previous GnRH agonist or antagonist stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jan;18(1):67-72.
31. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahçeci M Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2001 May;16(5):868-70.
32. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):651-71.
33. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):159-68
34. Bahçeci M, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bayazit N Impact of coasting in patients undergoing controlled ovarian stimulation with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril*. 2006 May;85(5):1523-5.
35. Bahçeci M, Ulug U, Sismanoglu A, Tosun S, Cengiz B Early pregnancy loss rates were different among singleton gestations conceived by ICSI using GnRH agonist and antagonist. *J Assist Reprod Genet*. 2009 Apr;26(4):227-9.
36. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, Tarlatzis BC Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):445-52.
37. Bahçeci M, Ulug U Route of progesterone administration for luteal phase support may affect outcome of controlled ovarian hyperstimulation for IVF with ICSI using GnRH antagonist. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Sep-Oct;25(9-10):499-502.