

Konu 17

Agonist ve Antagonist Siklusları

Dr. A. Serhan CEVRİOĞLU

GİRİŞ

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üreme fonksiyonunun temel hipotalamik düzenleyicisidir. Peptid yapıda olup, 56 aminoasidin sıralanmasıyla oluşmuştur. Medial bazal hipotalamusta yer alan nöronlardan sentezlendikten sonra pulsatil bir biçimde hipofiz bezinin portal sistemindeki kapillerlere salgılanır. GnRH ön hipofiz bezinin gonadotropik hücrelerindeki özgül reseptörlere bağlanıp, intrasellüler sinyal mekanizmalarını uyararak folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH)'un sentezlenmesini sağlar. Gonadotropin sekresyonu sıklığı geç foliküler fazda ortalama 71 dakikada bir iken, geç luteal fazda 216 dakikada bir olmaktadır. Hipofizin saatte 3'ten fazla veya sürekli GnRH'la uyarılması durumunda, hipofizdeki reseptörlerin duyarsızlaşması nedeniyle normal FSH ve LH sekresyon paterni gerçekleşmemektedir (1,2).

Doğal GnRH'nın kimyasal yapısının keşfedilmesi sonrasında birçok sentetik GnRH analogları üretilmiştir. Bunların birçoğu hipofiz bezinden aşırı miktarda FSH ve LH sekresyonuna neden olmakta (flare-up effect) ve GnRH agonistleri (GnRH-a) olarak isimlendirilmektedirler. GnRH-a sürekli uygulanmaya devam edildiğinde LH ve FSH salgısı baskılanmaktadır. Buna karşın hipofizdeki reseptörleri yarışarak bloke eden ve gonadotropin salgısında hızlı bir düşüşe yol açan diğer analoglar ise GnRH

antagonistleri (GnRH-ant) olarak adlandırılmaktadırlar (3). Agonist veya antagonistler ile hipofiz-over aksının belli bir süre baskılanması güncel yardımla üreme teknikleri tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. İstenen farmakolojik etkilerin elde edilebilmesi için doğal GnRH'ya göre daha güçlü, uzun süre etkili ve daha fazla reseptör bağlanma yeteneği olan ajanların geliştirilmesi için molekülün aminoasit yapısında değişiklikler yapılmıştır (4), (Tablo 1).

Klinik uygulamalar

GnRH agonistik analoglarının uzun süreli ve non-pulsatil etki ile geçici olarak gonadal steroid salgılanmasını baskılayarak medikal gonadektomi yapmaları prostat kanseri, meme kanseri, santral prekoks puberte, endometriozis, hirsutismus gibi birçok endikasyonla kullanılmalarına neden olmuştur.

Yardımla üremede GnRH-a kullanımının en önemli amacı spontan LH pikinin etkin bir biçimde önlenmesi ve bu sayede siklus iptal oranlarını azaltmasıdır. Bunun yanı sıra GnRH-a seçilen oosit ve embriyo sayılarının artmasını sağlamakta, böylece gebelik oranlarını da arttırmaktadır.

Yardımla üremede kullanılan GnRH agonistleri

Tablo 1'de isimleri verilen agonistlerden Leuprolide, Buserelin, Triptorelin ve Nafarelin klinik uygulamada yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Deslorelin ve Histerelin'e ilgili pek klinik araştırma sonucuna rastlanamamışken, Goserelin'in depo formda endometriozis tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür. Yaygın klinik kullanımlarına rağmen GnRH analoglarının uygulama dozları konusunda halen kesin bir sonuca varılamamıştır.

GnRH agonistlerinin uygulanma yolları

GnRH-a intramusküler veya subkutan depo enjeksiyonuyla, intranazal veya subkutan olarak kullanılabilirler. Depo preparatların bir uygulama ile yeterli düzeyde gonadal supresyon yapmaları mümkün olmakla beraber, bu etkinin bazen 8 haftaya dek uzaması, etkinin erken gebelik haftalarında da sürebilmesi yönüyle

farklılık görülmemiştir (17).

GnRH-ant protokollerinde antagonistin etki süresinin kısa süreli olduğu öne sürülerek luteal faz desteğinin yapılması gerekliliği tartışılmıştır. Beckers ve ark.'nın konuyla ilgili olarak yürüttükleri prospektif, randomize araştırmanın sonucunda luteal faz desteği yapılmayan olgularda luteal fazın kısaldığı, gebelik oranlarının belirgin düzeyde azaldığı (% 14.7) ortaya konulmuştur (18). **GnRH-ant sikluslarındaki luteal faz yetersizliği sadece antagonistin luteal dönemde devam eden etkisine bağlı değil, aynı zamanda suprafizyolojik düzeylerdeki seks steroidlerinin feedback mekanizma üzerinden uzun süreli hipofizer supresyon yapmasına da bağlanmaktadır.**

GnRH-ant ile doğal siklus uygulaması

Doğal siklus uygulaması özellikle OHSS riski olan olgularda riski azaltmak amacıyla uygulanan yöntemlerdendir. Rongieres-Bertrand ve ark.'nın iyi yanıt vermesi beklenen olgular üzerinde yürüttüğü araştırmada; Follikülometrik takipte öndeki folikül çapı 14 mm ve serum estradiol seviyesi 100-150 pg olduğunda olgulara 0.5 mg cetrorelix uygulamasını takiben, 150 IU/gün hMG başlanmıştır. Olguların %55'inde embriyo transferine gidilebilmiş, embriyo transferi uygulananların %33'ünde gebelik elde edilmiştir (19). Elde edilen sonuçlar çok başarılı olmasa da özellikle OHSS riski olan olgularda kolay uygulanabilen, düşük maliyetli bir yöntem olduğu söylenebilir.

Zayıf ovaryan yanıtı olgularda GnRH-ant uygulaması

GnRH-ant'leri siklus başlangıcında endojen gonadotropinleri baskılamadığından düşük yanıtı olgular için ideal olabilir. Konuyla ilgili son zamanlarda yapılan bir meta analizde agonist protokollerine göre antagonistlerde daha fazla oosit elde edildiği, buna karşın gebelik oranlarını da içeren klinik parametre sonuçları yönünden gruplar arasında farklılık oluşmadığı ortaya konulmuştur (20).

Sonuç olarak GnRH-antagonistleri

- Önceden hipofizer supresyon gerektirme-

mesi ve kısa stimülasyon süresi ile daha hasta dostu bir tedavi protokolüdür.

- Spontan menstruel siklus içinde daha fizyolojik bir ovaryan stimülasyon sağlanır.
- Premature LH çıkışı riski olduğu dönemde hipofizer supresyona başlanır.
- OHSS riski belirgin derecede azaltılır.
- Bu yararlarına karşın istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte gebelik oranlarında bir miktar azalma olmaktadır.

GnRH-antagonist sikluslarında

- Kombine oral kontraseptifler veya estrogen ile tedavi öncesi siklus hazırlığı foliküllerin senkronizasyonunu arttırmaktadır.
- Follikül çapı 11-12 mm'ye ulaştığında GnRH-ant'ne başlanabilir.
- Follikül çapı 17-18 mm'ye ulaştığında hCG uygulaması yapılmalıdır.
- Daha iyi sonuç elde etmek için luteal faz desteği uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Carmel PW, Araki S, Ferin M. Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Endocrinology* 1976; 99: 243-8.
2. Catt KJ, Martinez-Feuntes AJ, Hu L, et al. Recent insights into the regulation of pulsatile GnRH secretion. *Gynecol Endocrinol Rev* 2003; 17:2 (abstract O-004).
3. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, et al. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynecological disorders. *Hum Reprod* 1994;9:769.
4. Katren MJ, Rivier JE. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocrinol Rev* 1986; 7: 44-66.
5. Devreker F, Govaerts I, Bertrand E, et al. The long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues impaired the implantation rate. *Fertil Steril* 1996;65:122-6.
6. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, et al. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of invitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
7. Daya S. Gonadotropin-releasing hormone agonist

- protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. The Cochrane Library 2001; Issue 1. Oxford: Update Software.
8. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, et al. High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomised, controlled trial: *Hum Reprod* 2000; 15: 2292-6.
 9. Huirne JAF, Schats R. The use of GnRH agonists. In *Textbook of assisted reproductive Technologies laboratory and clinical perspectives*, Third edition, Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z (eds), London, Informa Healthcare, Chapter 39, 2009; 529-538.
 10. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, et al. The single or dual administration of the LHRH antagonist cetrorelix prevents premature LH surges in an IVF-ET program. *Fertil Steril* 2001; 62:468-76.
 11. Albano C, Smitz J, Camus M, et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67: 917-22.
 12. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. LHRH antagonist protocols in IVF do not lead to worse results than the long LHRH agonist protocol. *Rev Gynecol Obstet* 2000; 7: 249-250.
 13. Samama M, Olivennes F, Fanchin R, et al. One year treatment with GnRH antagonist single dose cetrorelix protocol in controlled ovarian hyperstimulation: a comparative study with GnRH agonist treatment. *Hum Reprod* 2002; 17 (Abstract book) 2001; 16: 89.
 14. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonists in assisted conception: a Cochrane Review. *Hum Reprod* 2002; 17: 874-85.
 15. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et al. 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; 12: 651-71.
 16. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimising GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 567-70.
 17. Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Felberbaum RE, et al. Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril*. 2001;75:18-22.
 18. Beckers NGM, 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: 4186-92.
 19. Rongières-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod*. 1999;14:683-8.
 20. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:628-38.