

Konu 19

GnRH Agonist ve Antagonist Kullanılan IVF Sikluslarında Prematür Luteinizasyon

Dr. Erol TAVMERGEN
Dr. Cüneyt BARUT

Luteinizasyon

Siklus ortası yüksek düzeylerdeki östrojen etkisiyle LH salınımı olur. LH salınımı etkisiyle granuloza hücreleri de değişime uğrar. Bu arada ovulasyon gerçekleşir ve sonrasında korpus luteum oluşur. Değişen granuloza hücrelerinden oluşan luteal hücreler progesteron salgılamaya başlar. Bu sürece **luteinizasyon** denir.

*IVF sikluslarında luteinizasyon (pratik anlamda söylemek gerekirse progesteron seviyesinin yükselmesi) kullanılan gonadotropin ilaçları nedeniyle, hCG gününde veya öncesinde gerçekleşebilir ki bu da **prematür luteinizasyon** olarak adlandırılır.*

Bu konu içinde öncelikle doğal sıklustaki normal süreçten bahsedilecektir. Ardından GnRH agonist ve antagonist ilaçlar hakkında bilgi verilecek ve bu protokollerin prematür luteinizasyon ile ilişkileri anlatılacaktır.

Doğal siklus

Primordial foliküller lokal inhibitörlerin etkisi altında dinlenme havuzunda beklerler. İlk seçilme ile bir grup primordial folikül, primer foliküllere dönüşür. Ardından sekonder foliküllere dönüşüm olur ve artık gonadotropin

etkisinde büyümeye devam ederler.

GnRH'un pulsatil salınımı gonadotropin sekresyonu için gereklidir. Sürekli olan GnRH salınımı, hipofiz desensitizasyonundan dolayı gonadotropin sekresyonuna yol açmaz. GnRH agonistlerin ART sikluslarındaki prematür luteinizasyonu engelleyici etkisi de bu şekilde gerçekleşir.

FSH etkisiyle foliküller gelişimini devam ettirir. Östrojeni en çok üreten folikül, birtakım otokrin mekanizmalarla baskın folikül haline gelir. *Östrojenin 50 saati aşkın süreyle 200 pg/ml'nin üzerinde olması LH salınımını uyarır. Östrojenin doruk noktasından yaklaşık 36 saat, LH'nin doruk noktasından da yaklaşık 10-12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir.*

FSH siklusu giren foliküllerin seçilmesinde, büyümesinde, östrojen sentezinde ve baskın folikül oluşumunda etkili olurken; LH androjen ve progesteron sentezinde, baskın folikül oluşumunda, oositin olgunlaşmasında, ovulasyonda ve luteinizasyonda etkili olur. Foliküler büyüme LH ihtiyacı duymayabilir ancak LH folikülün olgunlaşmasının tamamlanmasında ve oosit matürasyonunda önemli görevlere sahiptir. *Her iki gonadotropin de doza bağımlı steroid sentezini uyarırken, FSH'nin aksine LH, yüksek dozlarda inhibitör etkiye sahiptir. Yüksek dozlarda LH granuloza proliferasyonunu baskılar, immatür foliküllerin atrezisini ve **prematür luteinizasyonu başlatır.** Optimal foliküler büyüme için LH seviyesinin, ne gerekenden az, ne de fazla olması gerekir; '**LH penceresi**' denilen seviyelerin arasında olması önemlidir.*

GnRH agonistleri

GnRH agonistinin sürekli verildiği durumlarda FSH sentez ve salınımı kısmen, LH sentez ve salınımı ise total olarak bloke olur (1). ART uygulamalarında **GnRH agonistinin kullanımının en önemli avantajı spontan LH salınımını önlemesidir.** Agonist kullanılmadan uygulanan gonadotropin stimülasyonlarında prematür luteinizasyon %20-50 arasında değişmekteydi. Agonist sadece prematür luteinizasyonu önlemekle kalmadı ayrıca elde edilen oosit sayısını, daha iyi bir embriyo seçimini

de yaşlanmanın görülmesi ve rüptürün mekanik olarak gerçekleşmesi olarak verilmiştir. Bu rüptürün LH yükselmesi olmadan gerçekleştiği ve rüptürle kısmi foliküler lutenizasyon ve progesteron artışının olduğu ama fertilize olabilecek oosit ile sonuçlanmadığı belirtilmiştir. Bu durumun 40 üstü yaşlarda yaşlanan ve kalitesi azalan foliküle bağlı olduğu vurgulanmıştır (25).

ÖZET

Yukarıda anlatılan araştırmaların bilgileri ışığı altında şu sonuçların çıkarılabileceğini düşünmekteyiz

1. Agonist veya antagonist kullanılan IVF sikluslarında hCG gününde progesteronun yükselmesi, azımsanmayacak düzeylerde dir.
2. Yapılan araştırmaların çoğu retrospektif özelliktedir. Progesteron veya P/E₂ oranının yüksekliğini ifade eden eşik değerlerde fikir birliği yoktur. Buna rağmen antagonist sikluslarında hCG gününde progesteronun yükselmesi, gebelik sonuçlarını olumsuz etkiler görünmektedir. Agonist sikluslarında progesteronun yükseldiği gruplarda gebelik sonuçları olumsuz etkilenmekte ancak anlamlı fark ortaya konamamıştır. İyi dizayn edilmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Progesteron yükselmesinin etkilerinden korunmak için hCG günü biraz daha erkene çekilebilir; antagonist sikluslarında antagonist başlama zamanı daha erkene alınabilir veya bir siklus öncesinden OKS veya östrojen ile siklusa hazırlık yapılabilir.
4. Progesteron yükselmesinin etkileri embriyodan ziyade endometrium üzerine olmaktadır.
5. Over rezervi düşük, ileri yaşlı hastalarda da erken progesteron yüksekliği görülmektedir. Burada asıl olumsuz etki dismatür foliküllerden kaynaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Huirne JAF, Schats R. The use of GnRH agonists. In Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, ed. Textbook of assisted reproductive techniques laboratory and clinical perspectives, second edition. London, UK: Taylor and Francis 2004; 44: 599-608.
2. Kollibianakis E, Bourgain C, Albano C, ve ark. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone, gonadotropin-releasing hormone antagonist and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. Fertil Steril 2002; 78: 1025- 9.
3. Crespo J, Escudero E, Bosch E, ve ark. When to start the GnRH antagonist in IVF? Preliminary results. Hum Reprod 2002; 17 (Abstract book): 34-5.
4. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, Losa GA, Ghisletta M and Candiani GB Secretory changes in pre-ovulatory endometrium during controlled ovarian hyperstimulation with busorelin acetate and human gonadotropins. Fertil Steril 1991; 55: 717-721
5. Lass A, Peat D, Avery S and Brinsden P (1998) 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 13,3203-3205
6. Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smits J, Van Steirteghem A and 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
7. Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanoglu K, Smits J, Van Steirteghem A and Devroey P Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. Fertil Steril 2002; 78: 1025-1029
8. Saadat P, Boostanfar R, Slater CC, Tourgeman DE, Stanczyk FZ and 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; 82: 167-171
9. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS & Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. Trends in Endocrinology and Metabolism 2004; 15:84-90.
10. Ozçakir HT, Levi R, Tavmergen E, Göker EN. Premature luteinization defined as progesterone

- ne estradiol ratio >1 on hCG administration day seems to adversely affect clinical outcome in long gonadotropin-releasing hormone agonist cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30(2): 100-4
11. Lai TH, Lee FK, Lin TK, Horng SG, Chen SC, Chen YH, Wang PC. An increased serum progesterone-to-estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration does not have a negative impact on clinical pregnancy rate in women with normal ovarian reserve treated with a long gonadotropin releasing hormone agonist protocol. *Fertil Steril.* 2008 Aug 11.
 12. Ubaldi F, Albano C, Peukert M, Riethmuller-Winzen H, Camus M, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod.* 1996; 11(7): 1405-7
 13. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2003; 80(6): 1444-9
 14. Segal S, Glatstein I, McShane P, Hotamisliligil S, Ezcurra D, Carson R. Premature luteinization and in vitro fertilization outcome in gonadotropin/gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009; 91(5): 1755-9
 15. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, Van Steirteghem A, Devroey P. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):949-52
 16. Chetkowski RJ, Kiltz RJ, Salyer WR. In premature luteinization, progesterone induces secretory transformation of the endometrium without impairment of embryo viability. *Fertil Steril.* 1997; 68(2): 292-7.
 17. Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohí J. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Hum Reprod.* 2006; 21(6): 1503-7.
 18. Younis JS, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M. Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in in vitro fertilization-embryo transfer cycles with a long gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):294-9
 19. Ou YC, Lan KC, Chang SY, Kung FT, Huang FJ. Increased progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration adversely affects success of in vitro fertilization-embryo transfer in patients stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant follicle-stimulating hormone. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008 Jun;47(2):168-74
 20. R.S. Legro, B.A. Ary, R.J. Paulson, F.Z. Stanczyk and M.V. Sauer. Pregnancy: Premature luteinization as detected by elevated serum progesterone is associated with a higher pregnancy rate in donor oocyte in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 1506-11.
 21. Urman B, Alatas C, Aksoy S, et al. Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. *Fertil Steril* 1999; 72: 975-9
 22. C.A. Venetis, E.M. Kolibianakis, E. Papanikolaou, J. Bontis, P. Devroey and B.C. Tarlatzis. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod update* 2007; 13: 343-55
 23. Bosch E. Comment on: Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod update* 2008; 14(2): 194-5.
 24. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Embryo cryopreservation rescues cycles with premature luteinization. *Fertil Steril.* 2009 Mar 16.
 25. Shahar Kol The vanishing follicle in women aged over forty: Premature, mechanical, LH-independent luteinization may reflect oocyte-follicle low quality? *Medical Hypotheses* 2008; 70(6): 1227-8