

Konu 20

Konu 20

Ovulasyon Tetiklenmesinde hCG, rhLH ve GnRH Agonistlerinin Kullanımı

Dr. Mehmet YILMAZER
Dr. Hakan ÇOKSÜER

Dominant bir folikül içinde yer alan oosit mid-siklustaki luteinizan hormon (LH) piki oluşuncaya kadar birinci mayoz bölünmenin profaz safhasında arrest olmuş halde bulunur. Pre-ovulatuvar dönemde oluşan LH piki oosit maturasyonunun fizyolojik stimulusunu oluştururken, folikül rüptürünün tetiğinin çekilmesini de sağlar. Ovulasyonla folikülden matür oosit atılır ve fallop tüpleri tarafından yakalanarak fertilizasyon için hazır hale gelir. Ayrıca oluşan LH piki aktif korpus luteum oluşumunu sağlayarak luteinizasyona katkıda bulunur. LH'in bu etkileri konsepsiyon oluşumunda önemlidir (1-3).

Gonadotropinler 1960'lerden bu yana anovulatuvar hastalarda folikül stimülasyonu amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. İn vitro fertilizasyon/embriyo transferi (IVF/ET) uygulamalarının başlangıcı ile birlikte normal ovulatuvar hastalarda da stimülasyon amacıyla yaygın bir şekilde kullanılabilir hale gelmiştir. Gonadotropinlerle stimülasyon yapılan hastalarda LH piki genellikle ya oluşmaz ya da zayıftır (1). Spontan LH pikinin human meno-

pozal gonadotropin (HMG) ya da folikül stimulan hormon (FSH) ile ovarian stimülasyon yapılan hastalarda %9-84 oranında olduğu tespit edilmiştir (4-9). Oranlar çok değişkendir ancak otörlerin görüşü gonadotropinlerle stimülasyonda LH piki oluşumunun zayıfladığı yönündedir. LH piki üzerindeki bu inhibisyon etkisinin gonadotropinlerle indüksiyon yapılan hastalarda overden salgılanan bir faktör nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir. Salgılanan bu faktör GnRH'a olan pitüiter cevabı inhibe etmektedir. Bu yüzden gonadotropinlerle tedavi edilen infertil hastalarda oosit maturasyonu ve ovulasyonun oluşması için LH benzer aktiviteye sahip olan human chorionic gonadotropin (hCG) uzun yıllardır kullanılabilir hale gelmiştir (10).

Modern asiste üreme teknikleri tedavi protokollerinde genellikle pitüiter down regülasyon amacıyla endojen gonadotropin üretimini suprese eden uzun etkili GnRH agonistleri kullanılmaktadır. Bu hastalarda da endojen mid-siklus LH piki inhibe olduğundan, LH piki yerine uzun zamandır hCG kullanılmaktadır (11).

HUMAN CHORİONİK GONADOTROPİK HORMON (hCG)

Human chorionik gonadotropin (hCG), FSH, LH, TSH'ında yer aldığı dimerik glukoprotein hormon ailesinin bir üyesidir. Bu hormon ailesinin üyeleri aynı α subuniti paylaşırlarken, β subunit hormona bağlı olarak değişiklik gösterir ve tektir. Her hormonun glikolizasyon derecesi de farklıdır bu da dolaşımdaki yarı ömrü ve reseptör bağlanma affinitesini belirler (12-14).

LH ve hCG arasında önemli bir yapısal benzerlik mevcut olduğundan her iki hormon da aynı reseptörleri stimüle edebilirler (12). Bu özelliklerinden dolayı gebe kadınların idrarından elde edilen hCG çok uzun süredir mid-siklustaki folikül maturasyonu ve ovulasyon indüksiyonu amaçlı LH için bir analog olarak kullanılmaktadır (15). Pre-ovulatuvar folikül mevcut olduğunda hCG uygulamasını granuloza hücre luteinizasyonu, östradiolden progesteron sentezine geçiş, mayozun yeniden devam etmesi ve oosit maturasyonu takip eder. Takibinde 36-48 saat sonra folikül rüptürü gerçek-

sizliğine bağlanabilir. Klinik gebelik oranlarını ve sonuçları iyileştirmek için gerekli luteal faz desteğinin sağlanması ile ilgili ileri çalışmalara gerek vardır (30,42).

REKOMBİNANT HUMAN LH (rhLH)

hCG ve LH yapısal olarak benzer hormonlardır. Her iki hormonda luteinizasyon ve lutein hücrelere destek konusunda aynı doğal fonksiyona sahiptir. hCG'nin en önemli yapısal özelliklerinden birisi sialik asit içeriğinin yüksek olmasıdır. hCG bu nedenden dolayı uzun serum yarı ömrüne ve artmış biyolojik aktiviteye sahiptir. hCG uzun yıllardır ovulasyonun tetiklenmesinde kullanılan en önemli ajan olmuştur. Ancak LH'a göre uzun yarı ömrü ve foliküller üzerinde olan uzamış etkisi klinik pratikte istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (45). Bu bağlamda ovulasyonun tetiklenmesinde yeni ajanların kullanılabilirliğini araştırmak mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

Genetik mühendislik teknolojileri ve post-transcriptional biyosentez alanındaki gelişmeler yeni ajanların gelişimine imkan tanımıştır. Bu ajanlardan bir tanesi de rekombinant human LH (rhLH)'tır. Primatlarda pitüiter, üriner, rekombinat LH'nin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için bir farmakokinetik çalışma yapılmış. İntravenöz uygulama sonrası bu üç formun ortalama konsantrasyon zaman eğrileri paralel olarak bulunmuştur (46). Yine gönüllü insanlarda yapılan bir çalışmada üriner ve rekombinant LH'nin benzer farmakokinetik özellikler sahip olduğu rapor edilmiştir (47-49).

Mid-siklustaki gonadotropin artımını taklit etmek için kullanılabilecek başka bir alternatif yüksek dozda alınan rhLH olabilir. Ancak rölatif olarak yarı ömrü kısadır, bu nedenle yüksek ya da multiple dozda uygulanmalıdır (46,50). European Recombinant LH Study Group'un yayınladığı çalışma sonuçlarına göre, tek doz rhLH in vitro fertilizasyon ve emriyo transfer hastalarında son foliküler maturasyon ve erken luteinizasyonun indüksiyonunda etkilidir. Bu etki 5000 IU üriner hCG uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında benzerdir. Tek doz rhLH hCG ile karşılaştırıldığında OHSS görülme oranında yüksek derecede azalma saptanmıştır.

Tek doz rhLH 15000 ve 30000 IU aralığında uygulandığında en yüksek etkinlik/güvenlik oranına sahiptir (51).

Al-Inany tarafından ovulasyon tetiklenmesi için üriner hCG ve rhLH'nin kullanımının karşılaştırılması amacıyla 2 çalışmanın analiz edildiği bir raporda, her kadın için klinik gebelik oranı, devam eden/doğumla sonuçlanan gebelik oranı açısından iki ilaç arasında fark bulunmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca iki ilaç arasında ciddi OHSS oluşumu ve düşük oranı açısından da fark olmadığı rapor edilmiştir (2).

Ovulasyon tetiklenmesinde rhLH kullanımıyla ilgili randomize kontrollü çalışmalar hala yeterli sayıda değildir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Itskovits-Eldor J, Levron J, Kol S. Use of Gonadotropin-releasing hormone agonist to cause ovulation and prevent the ovarian hyperstimulation syndrome Clin Obstet Gynecol 1993;36:701-716.
2. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Proctor M. Recombinant versus urinary gonadotrophins for triggering ovulation in assisted conception. Hum Reprod 2005;20(8):2061-73.
3. Farrag A, Costantini A, Manna C, Grimaldi G. Recombinant hCG for triggering ovulation increases the rate of mature oocytes in women treated for ICSI. J Assist Reprod Genet. 2008;25(9-10):461-6.
4. Ferraretti, AP, Garcia J.E, Acosta AA, Jones JS. Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization in normally menstruating women. Fertil Steril 1983;40: 742-747.
5. Healy DL, Burger HJ. Serum follicle stimulating hormone luteinizing hormone and prolactin during the induction of ovulation with exogenous gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 1983;56: 474-478.
6. Levran D, Lopata A, Nyudu PL et al. Analysis of the outcome of in vitro fertilization in relation to the timing of human chorionic gonadotropin administration by the duration of estradiol rise in stimulating cycles. Fertil Steril 1985;44: 335-341.
7. Muashar SJ, Garcia JE, Rosenwaks Z. The combination of follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization Fertil Steril 1985;44:62-69.
8. Huang KE, Chang SY, Muechler EK, Graham MC.

- The outcome of continued treatment of luteinizing hormone-surged cycles in in vitro fertilization with the use of human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1987;47:816-820.
9. Glasier A, Thatcher SS, Wickmgs EJ et al. Superovulation with exogenous gonadotropin does not inhibit the luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1988;49:81-85.
 10. Ben-Arie A, Weissman A, Shoham Z. Triggering the final stage of ovulation using gonadotrophin-releasing hormone analogues: effective dose, prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and the luteal phase. *Hum Reprod* 1996;11:1146-8.
 11. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant hCG versus urinary hCG *Human Reproduction* 2000;15:1446-51.
 12. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 1981;50:465-95.
 13. Bahl OP. Chemistry of human chorionic gonadotropin. In: Li CH, ed. *Hormonal proteins and peptides*. New York: Academic Press, 1973:171-99.
 14. Birken S, Krichevsky A, O'Connor J, Lustbader J, Canfield R. Chemistry and immunochemistry of hCG, its subunits and its fragments. In: Chin WW, Boime I, eds. *Glycoprotein hormones*. Sero Symposia, 1990:45-61.
 15. Gemzell C. Induction of ovulation with human gonadotropins. *Recent Prog Horm Res* 1965;21:179-204.
 16. Shoham Z. Drugs used for controlled ovarian stimulation: clomiphene citrate, aromatase inhibitors, gonadotropins, and gonadotropin-releasing hormone analogs. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z ed. *Textbook of assisted reproductive techniques laboratory and clinical perspectives*. London: Taylor & Francis, 2004:519-539.
 17. Tay CCK. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists to trigger ovulation. *Human Fertility* 2002;5:G35-G39.
 18. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990;71:918-922.
 19. Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zeleznik AJ. Ovarian response in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone: a role for LH in the final stages of follicle maturation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:228-232
 20. Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P et al. The effect of the dose of human chorionic gonadotrophin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987;48:958-963.
 21. Shaltout AAM, Eid MS, Shohayed AA. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal* 2006;11:89-103.
 22. Polson DW, Mason HD, Saldahna MB, Franks S. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(2):205-12.
 23. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction *Fertil Steril* 2003;79:1051-1059.
 24. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, O'Dea L. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2001;76:67-74.
 25. The international Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in world health organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG *Fertil Steril* 2001;75:1111-1118.
 26. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary hCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation *Hum Reprod*. 2000;15(6):1305-10.
 27. Gidley-Baird AA, O'Neill C, Sinosich MJ, Porter RN, Pike IL, Saunders DM. Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estrogen ratios in humans and mice. *Fertil Steril*. 1986;45(1):69-74.
 28. Forman R, Fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation *Fertil Steril*. 1988 Jan;49(1):118-22.
 29. Nakano R, Mizuno T, Kotsuji F, Katayama K, Wshio M, Tojo S. "Triggering" of ovulation after infusion of synthetic luteinizing hormone releasing factor (LRF) *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1973;52(3):269-72.
 30. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRH α to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider *Hum Reprod*. 2009;24(10):2389-94.
 31. Romeu A, Monzó A, Peiró T, Diez E, Peinado JA, Quintero LA. Endogenous LH surge versus hCG as ovulation trigger after low-dose highly purified FSH in IUI: a comparison of 761 cycles *J Assist Reprod Genet*. 1997;14(9):518-24.
 32. Kumar RS, Kumar SR. Use of gonadotropin rele-

- asing hormone agonist instead of human chorionic gonadotropin for triggering ovulation *J Obstet Gynecol Ind* 2004;54:383-386.
33. Revel A, Casper RF. The use of LHRH agonists to induce ovulation *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 2001;12:105-118.
 34. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 1997;67(5):917-22.
 35. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First established pregnancy after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle stimulating hormone and the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) *Hum Reprod.* 1998;13(2):294-5.
 36. Oberyé JJ, Mannaerts BM, Kleijn HJ, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part I. Absolute bioavailability of 0.25 mg of ganirelix after a single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil Steril.* 1999;72(6):1001-5.
 37. Oberyé JJ, Mannaerts BM, Huisman JA, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril.* 1999;72(6):1006-12.
 38. Felberbaum RE, Reissmann T, Küpker W, Bauer O, al Hasani S, Diedrich C, Diedrich K. 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(2):151-5.
 39. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Frydman R. Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil Steril.* 1996;66(1):151-3.
 40. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1965-8.
 41. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):709-15.
 42. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, Andersen CY. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1213-20.
 43. 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;12(2):159-68.
 44. Kol S, Solt I. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: still a controversy? *J Assist Reprod Genet.* 2008 Feb-Mar;25(2-3):63-6.
 45. Balasch J. The role of FSH and LH in ovulation induction: current concepts and the contribution of recombinant gonadotropins. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z ed. *Textbook of assisted reproductive techniques laboratory and clinical perspectives.* London: Taylor & Francis, 2004:541-565.
 46. Porchet HC, Le Cottonnec JY, Neuteboom B, Canali S, Zanolò G. Pharmacokinetics of recombinant human luteinizing hormone after intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration in monkeys and comparison with intravenous administration of pituitary human luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):667-73.
 47. le Cottonnec JY, Porchet HC, Beltrami V, Munafo A. Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: Part I. Pharmacokinetics after intravenous administration to healthy female volunteers and comparison with urinary human luteinizing hormone. *Fertil Steril.* 1998;69(2):189-94.
 48. le Cottonnec JY, Porchet HC, Beltrami V, Munafo A. Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: Part II. Bioavailability of recombinant human luteinizing hormone assessed with an immunoassay and an in vitro bioassay. *Fertil Steril.* 1998 Feb;69(2):195-200.
 49. le Cottonnec JY, Loumaye E, Porchet HC, Beltrami V, Munafo A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between recombinant human luteinizing hormone and recombinant human follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1998;69:201-209.
 50. Imthurn B, Piazzi A, Loumaye E. Recombinant human luteinising hormone to mimic mid-cycle LH surge. *Lancet.* 1996 Aug 3;348(9023):332-3.
 51. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2607-18