

GnRH Agonist ile Tetikleme Sonrası Tüm Embrioların Dondurulduğu Olguda Spontan Klinik Gebelik

Şafak Olgan, Enver Kerem Dirican, Onur Kadir Ertürk

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

*email: safakolgan@akdeniz.edu.tr

ÖZET: Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonisti ile oosit matürasyonunun tetiklendiği ve sonrasında tüm embrioların dondurulduğu 27 yaşındaki olguda luteal destek olmaksızın oluşan spontan klinik gebelik sunulmuştur. Polikistik over sendromu (PKOS) tanısıyla, öncesinde 3 sefer kontrollü ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanmış olan hastaya GnRH antagonist protokolü ile intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu tedavisi planlandı. Stimülasyonun 11. gününde ≥ 11 mm 25 adet folikül saptanması üzerine GnRH agonisti uygulanarak final oosit matürasyonu sağlandı. Blastokist evresine kadar gelişim gösteren yüksek kalitedeki embrioların tümü vitrifiye edildi. Taze embriyo transferi planlanmaması dolayısıyla hastaya luteal faz desteği verilmeyerek yedi gün süreyle cinsel ilişki önerilmedi. Ancak, oosit toplanmasının 5 hafta sonrasında amenore yakınmasıyla tarafımıza tekrar başvuran hastaya yapılan transvajinal ultrasonografide fetal kalp atımı müspet spontan tekiz gebelik izlendi. Günümüzde, GnRH agonistlerle tetikleme sonrası luteal fazın nasıl desteklenmesi gerektiğine dair yoğun tartışmalar devam etmektedir. Bu bulgular, ovaryan stimülasyon sonrası suprafizyolojik steroid seviyelerine rağmen, her hastanın korpus luteum fonksiyonlarının devamının farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla, PKOS ve beraberinde endojen lüteinizan hormon aktivitesinin yüksek olduğu hastalar, korpus luteumun sınırlı ancak luteal faz için yeterli aktivitesinin devam edebileceği bir alt grubu oluşturuyor olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: GnRH agonist tetikleme, luteal faz desteği, spontan gebelik

SPONTANEOUS CLINICAL PREGNANCY FOLLOWING GNRH AGONIST TRIGGERING AND FREEZE ALL POLICY

ABSTRACT: We describe a 27 year-old patient undergoing follicle stimulation with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist and freeze-all approach, presented with spontaneous clinical pregnancy without supplementation of luteal phase. The patient had three attempts with controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination due to polycystic ovary syndrome (PCOS) before referring to our clinic for intracytoplasmic sperm injection. A GnRH antagonist protocol was assigned and ovarian stimulation commenced. After the detection of 25 follicles ≥ 11 mm, final oocyte maturation was triggered with GnRH agonist on the eleventh day of stimulation. Since freeze all approach was taken, no luteal phase support was administered. High quality blastocysts were vitrified. The couple was advised to refrain from sexual intercourse for seven days. The patient, however, presented with amenorrhea five weeks after the day of oocyte retrieval. A clinical pregnancy with fetal cardiac activity was determined on ultrasound examination. Currently, there is an ongoing debate on how best to counteract the negative impact of agonist triggering on the luteal phase. Our case demonstrates that corpus luteum functions might diverse despite supra-physiological sex steroids resulting from ovarian stimulation. Therefore, in case of PCOS consisting high endogenous LH activity, corpus luteum might be rescued and luteolysis might limit itself in such cycles shortly after implantation.

KEYWORDS: GnRH agonist trigger, luteal phase support, spontaneous conception

1. Giriş

Geçen yüzyılın başında, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) antagonistlerinin üremeye yardımcı tedavilerde kullanılmaya başlanması (1) final oosit matürasyonunun GnRH agonistleri ile tetiklenebilmesine olanak sağlamıştır. Bu uygulama ile beraberinde tüm embriyolar dondurularak yüksek ovaryan yanıtı hastalarda ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) engellenebilir (2,3). Ancak tüm embriyoların dondurulması stratejisinin bile halen OHSS riskini tam olarak engellemediği bildirilmektedir (4). GnRH agonistleri ile final oosit matürasyonu tetiklenmesi sonrasında taze embriyo transferinin yapılması da diğer bir alternatiftir. Ancak bu konuyla ilgili yapılan yayınlarda standart dozda luteal faz desteği ile gebelik oranlarının daha düşük olacağı bildirilmiştir (5). Bu durum hem suprafizyolojik seks steroid seviyelerine (6,7) hem de hCG'e göre GnRH agonistleri uygulandığında lüteinizan hormon (LH) aktivitesinin daha kısa süreli oluşuna bağlanmıştır (8,9). GnRH agonist uygulaması sonrasında progesteron seviyelerinin yaklaşık 5 gün içerisinde bazal seviyelere geri dönmesi luteolizisin bir göstergesidir (10). Günümüzde, GnRH agonistlerle tetikleme sonrası luteal fazın nasıl desteklenmesi gerektiğine dair yoğun tartışmalar halen devam etmektedir. Bu hususta düşük doz hCG uygulamaları ya da yoğun luteal destek önerilen yaklaşımlardır (11,12). Sonuç olarak, tek başına GnRH agonistlerinin kullanımı sonrası şiddetli luteolizin geliştiği ve luteal fazın yetersiz olacağı düşünülmektedir. Ancak bu görüşün aksine, GnRH agonist ile final oosit matürasyonu sağlanarak sonrasında tüm embriyoların dondurulduğu toplam 5 hastada luteal faz desteği verilmemesine karşın spontan gebelik oluştuğu henüz bildirilmiştir (13,14). Benzer şekilde bizim vakamızda da GnRH agonisti ile tetikleme ve tüm embriyoların dondurulması stratejisine karşın, luteal faz desteği sağlanmadan spontan klinik gebelik izlendi.

2. Olgu Sunumu

27 yaşındaki, 4.5 yıldır primer infertil olan, hasta çocuk sahibi olma isteğiyle Akdeniz Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'ne başvurdu. Hastanın anamnezinden polikistik over sendromu (PKOS) tanısı aldığı,

düzenli bir ilaç kullanmadığı ve oligomenoresinin (45 gün ara ile menstruasyon) bulunduğu öğrenildi. Fizik muayenede hafif kıllanma artışı, akne ve yağlı cilt dışında özellik yoktu. Vücut kitle indeksi 29.6 kg/m² ve bel çevresi 110 cm ölçüldü. Dış merkezde histeroskopik uterin septum rezeksiyonu ve tanısal laparoskopi (normal uterus ve patent fallop tüpleri) yapıldığı hastaya ait kayıtlardan görüldü. Yaptığımız ultrasonografide (3.gün) uterus / overler doğal görünümde ve bilateral overlerde toplam 45 adet antral folikül (2-10 mm) saptandı. Bazal (3. Gün) hormon değerlendirmesinde folikül uyarıcı hormon (FSH): 5.5 IU/ml, LH: 17.7 IU/ml, östradiol (E2): 29 pg/ml idi. Semen analizi normal olarak değerlendirildi. PKOS ve anovulasyon tanısıyla öncesinde 3 sefer kontrollü ovaryan stimulasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanmış olan hastaya GnRH antagonist protokolü ile intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu tedavisi planlandı. Menstrasyonun 3. gününde 150 IU/gün rekombinant FSH (Gonal-F; Merck, İstanbul, Türkiye) başlandı. Simülasyonun 5. gününde E2: 451 pg/ml olup, foliküllerin 10mm veya daha altında olduğu izlendi. Stimülasyonun 6. gününde GnRH antagonisti (Cetrotide; Merck, İstanbul, Türkiye) tedaviye eklendi. Tedavinin 8. gününde E2: 2753 pg/ml olması üzerine rekombinant FSH dozu 75 IU'ye düşülerek 3 gün devam edildi. Stimülasyonun 11. günü 5 adet folikül ≥ 17 mm saptandı (E2: 8246 pg/ml, progesteron: 1.5 ng/ml) ve 0.2 mg triptorelin asetat (Gonapeptyl; Ferring, İstanbul, Türkiye) yapıldı. 11'mm'nin üzerindeki toplam folikül sayısının 25'in üzerinde olması dolayısıyla tüm embriyoların dondurulması planlandı (15). GnRH agonisti uygulanmasının 36 saat sonrasında oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Toplam 13 adet metafaz-2 oosit ve 1 adet metafaz-1 oosit elde edildi. Toplam 14 oosite intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu uygulandı ve 10'unda başarılı şekilde fertilizasyon gerçekleşti. Blastokist evresine kadar gelişim gösteren yüksek kalitedeki embriyoların tümü (4 adet 5AA, 2 adet 4BB) vitrifiye edildi. Taze embriyo transferi planlanmaması dolayısıyla hastaya luteal faz desteği önerilmedi ve 7 gün süreyle ilişki yasağı konuldu. Oosit toplanmasından 5 hafta sonrasında amenore yakınmasıyla tarafımıza tekrar başvuran hastaya yapılan transvajinal ultrasonografide fetal kalp atımı müspet tekiz gebelik saptandı. Ultrasonografide OHSS'ye ait bulgu

saptanmadı. Fetal kalp atımı saptanması nedeniyle hastaya sonrasında da luteal destek verilmeyerek rutin gebelik takibine devam edildi.

3. Tartışma

Vakamızda PKOS varlığından dolayı yüksek ovaryan yanıt düşünülerek OHSS riskini azaltmak amacıyla GnRH agonisti ile oosit maturasyonu sağlanmıştır. Yedi gün süreyle cinsel ilişki önerilmemesine rağmen kendi bireysel tutumu ile ilişkide bulunması sonucu spontan klinik gebelik oluşmuştur. Ancak, oosit toplama işlemi sonrası hiçbir dönemde luteal faz desteği verilmemiştir. Bunun yanında hasta OHSS açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmesine karşın erken ya da geç dönemde OHSS gelişmemiştir.

Fetal ultrasonografi sonuçlarına göre, konsepsiyonun muhtemelen oosit toplama günü veya sonrasında olduğunu saptadık. Olgumuzun yüksek over yanıtı olduğu göz önünde bulundurulacak olursa, aspire edilmeyen folikülden gelişen bir spontan gebelik olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında over stimülasyonunun etkisiyle yüksek estradiol seviyelerine bağlı ilişki sonrası daha uzun süre spermlerin servikal mukusda canlı kalabileceği literatürde bildirilmiştir (16)

GnRH agonistlerinin tetiklediği LH artışı muhtemelen korpus luteum fonksiyonlarının devamını sağlamak için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle düşük doz hCG, ya GnRH agonistleri ile beraber ya da oosit toplama işlemi öncesi uygulanabilir (15,17). Primatlarda pitüiter gonadotropin desteği olmadan eksojen uygulanan LH desteğinin 3 gün içerisinde sağlanması ile corpus luteumun devam edebildiği görülmüştür (18). LH desteği sağlanmadığı durumlarda final oosit maturasyonundan sonra 7 güne kadar luteal hücrelerde eksojen HCG'ye yanıt olduğu bilinmektedir (19). Fertilizasyon sonrası embriyo henüz implante olmadan (ovulasyondan 8 gün sonra), maternal serumda hCG saptanabilir (20). Doğal döllemenin meydana gelmesi sonrasında corpus luteumun devamlılığının LH'ya moleküler benzerlik gösteren ve

trofoblastlardan salınan hCG dolayısıyla olabilir. Bu sayede hCG etkisiyle LH'daki eksiklik kompanse edilebilir. Olgumuzda da implantasyon sonrası korpus luteum fonksiyonları hCG etkisiyle geri dönmüş olabileceğini düşünüyoruz. Ancak endojen hCG desteğinin başladığı süre net olarak bilinmemektedir. Bu konuyu ele alan ve toplam 5 hastanın sunulduğu vaka takdimlerinde 4 hastanın PKOS tanısı aldığı dikkatimizi çekti (13,14). Benzer şekilde, bizim olgumuz da PKOS saptanıp stimülasyonun ilk günü LH seviyesi 17.7 IU/ml ölçülmüştür. Dolayısıyla, Yaralı ve ark.'nın belirttikleri üzere PKOS'lu hastalarda GnRH puls jeneratörünün azalmış sensitivitesi ve artmış LH aktivitesine bağlı korpus luteum fonksiyonları korunuyor olabilir (13). Hastamızda da GnRH agonist ile tetikleme günü LH değeri 4.7 IU/ml olup GnRH antagonistinin kesilmesi sonrasında intrinsik destek oluşturabilecek değere yükselme şansının varlığı bilinmemektedir. Ayrıca olgumuz OHSS açısından yüksek riskli olmasına karşın, spontan gebelik sonrası geç OHSS izlenmemiştir. Bu durum, Yaralı ve ark. tarafından intrinsik LH desteğinin azalmasına bağlı çok sayıda folikülün lutealize uğramasına karşın sınırlı sayıda folikülün hCG etkisiyle fonksiyonlarını devam ettirebilmesine bağlanmıştır (13).

4. Sonuç

Tüm embriyoların dondurulduğu olgumuzda luteal faz desteği uygulanmamasına karşın spontan fetal kalp atımı bulunan sağlıklı gebelik saptadık. Bu bulgular, ovaryan stimülasyon sonrası suprafizyolojik steroid seviyelerine rağmen, her hastanın korpus luteum fonksiyonlarının devamının farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir. PKOS ve beraberinde endojen LH aktivitesinin yüksek olduğu hastalar, korpus luteumun sınırlı ancak luteal faz için yeterli aktivitesinin devam edebileceği bir alt grubu oluşturabilir. Bu nedenle luteal fazın monitörizasyonu ve hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmiş luteinizan destek sağlanması bu hususta umut vaat eden yaklaşımlar olabilir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Tarlatzis, B.C. Fauser, B.C. Kolibianakis, E.M. Diedrich, K. Rombauts, L. Devroey, P. (2006). GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update*, 12, 333-340.
2. Griesinger, G. Schultz, L. Bauer, T. Broessner, A. Frambach, T. Kissler, S. (2011). Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a "freeze-all" strategy: a prospective multicentric study. *Fertil Steril*, 95, 2029-2033.
3. Pundir, J. Sunkara, S.K. El-Toukhy, T. Khalaf, Y. (2012). Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PKOS? *Reprod Biomed Online*, 24, 6-22.
4. Gurbuz, A.S. Gode, F. Ozcimen, N. Isik, A.Z. (2014). Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases. *Reprod Biomed Online*, 29, 541-544.
5. Humaidan, P. Bredkjaer, H.E. Bungum, L. Bungum, M. Grøndahl, M.L. Westergaard, L. Andersen, C.Y. (2005). GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 20, 1213-1220.
6. Fatemi, H.M. (2009). The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online*, 19, 4331.
7. Tavaniotou, A. Devroey, P. (2006). Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reprod Biomed Online*, 13, 326-330.
8. Damewood, M.D. Shen, W. Zacur, H.A. Schlaff, W.D. Rock, J.A. Wallach, E.E. (1989) Disappearance of exogenously administered human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*, 52, 398-400.
9. Yen, S.S. Llerena, O. Little, B. Pearson, O.H. (1968). Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 28, 1763-1767.
10. Fatemi, H.M. Polyzos, N.P. van Vaerenbergh, I. Bourgain, C. Blockeel, C. Alsbjerg, B. Papanikolaou, E.G. Humaidan, P. (2013). Early luteal phase endocrine profile is affected by the mode of triggering final oocyte maturation and the luteal phase support used in recombinant folliclestimulating hormone-gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 100, 742-747.
11. Haas, J. Kedem, A. Machtinger, R. Dar, S. Hourvitz, A. Yerushalmi, G. Orvieto, R. (2014). HCG (1500IU) administration on day 3 after oocytes retrieval, following GnRH-agonist trigger for final follicular maturation, results in high sufficient mid luteal progesterone levels - a proof of concept. *J Ovarian Res*, 7, 35.
12. Engmann, L. Benadiva, C. (2012). Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger with aggressive luteal support. *Fertil Steril*, 97, 531-533.
13. Yarali, H. Bozdog, G. Polat, M. Yarali, I. Humaidan, P. (2016). Spontaneous clinical pregnancy following GNRH agonist trigger for final oocyte maturation and freeze-all approach: a case report. *Reprod Biomed Online*, 32, 233-236.
14. Gurbuz, A.S. Deveer, R. Ozcimen, N. Ozcimen, E.E. Lawrenz, B. Banker, M. Garcia-Velasco, J.A. Fatemi, H.M. (2016). Absence of luteal phase defect and spontaneous pregnancy in IVF patients despite GnRH-agonist trigger and "freeze all policy" without luteal phase support: a report of four cases. *Gynecol Endocrinol*, 32, 18-20.
15. Humaidan, P. Polyzos, N.P. Alsbjerg, B. Erb, K. Mikkelsen, A.L. Elbaek, H.O. Papanikolaou, E.G. Andersen, C.Y. (2013). GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod*, 28, 2511-2521.
16. Milki, A.A. Hinckley, M.D. Grumet, F.C. Chitkara, U. (2001). Concurrent IVF and spontaneous conception resulting in a quadruplet pregnancy. *Hum Reprod*, 16, 2324-2326.
17. Lin, M.H. Wu, F.S. Lee, R.K. Li, S.H. Lin, S.Y. Hwu, Y.M. (2013). Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*, 100, 1296-1302.
18. Hutchison, J.S. Zeleznik, A.J. (1985). The corpus luteum of the primate menstrual cycle is capable of recovering from a transient withdrawal of pituitary gonadotropin support. *Endocrinology*, 117, 1043-1049.
19. Weissman, A. Lurie, S. Zalel, Y. Goldchmit, R. Shoham, Z. (1996). Human chorionic gonadotropin: pharmacokinetics of subcutaneous administration. *Gynecol Endocrinol*, 1996, 10, 273-276.
20. Fishel, S.B. Edwards, R.G. Evans, C.J. (1984). Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro. *Science*, 223, 816-818.