

İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Sikluslarında Long Luteal Agonist Tedavisi
Long Luteal Agonist Therapy in IVF Cycles
Bülent Çakmak¹, Mehmet Can Nacar²

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Türkiye
²Tokat Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Bölümü, Tokat, Türkiye

Sorumlu Yazar:

Bülent Çakmak
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Şevki Erek Yerleşkesi
60100 Tokat, Turkey
Tel: +90 356 2129500
e-mail:
drbulentcakmak@hotmail.com

Özet

İn vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında daha fazla yumurta elde etmek için birçok kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) protokolü bulunmaktadır; uzun ve kısa agonist protokolleri, tek ve multiple doz antagonist protokolleri ve agonist+antagonist protokolleri gibi. Bu protokollerden hangisinin daha üstün olduğu ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Ancak şu bir gerçektirki; hastanın özelliklerine göre protokol seçimi yapılması elde edilen yeterli sayıda ve kaliteli yumurta ve embriyo sağlanması ve dolayısıyla gebelik şansı artırılmaktadır. Bu yazıda IVF sikluslarında long luteal agonist protokolü diğer protokollerle karşılaştırılması yapıldı.

Anahtar kelimeler: İn vitro fertilizasyon (IVF), gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), infertilite, protokol.

Abstract

There are several controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols in order to obtain more eggs in IVF cycles; like long and short agonist protocols, single and multiple dose antagonist protocols and agonists antagonist protocols. Debate about which of these protocols is superior is still ongoing. However, it is a fact; sufficient number and qualified eggs and embryos are obtained by performing protocol selection according to patient characteristics and hence the chance of pregnancy is increased. In this paper, the comparison of long luteal phase agonist protocol and other protocols were made in IVF cycles.

Key words: In vitro fertilization (IVF), gonadotropin releasing hormone (GnRH), infertility, protocol

Giriş

İnfertilite tedavisinde ilk invitro fertilizasyon (IVF) -tüp bebek- tedavisiyle elde edilen gebelik ve sonrasındaki canlı doğumu takiben 1978'den itibaren büyük gelişmeler yaşanmıştır. Bu ilk IVF gebelik doğal siklusla elde edilmiş olup bu gelişmenin ardından overlerin stimüle edilerek daha fazla yumurta ve dolayısıyla daha fazla embriyo elde edilerek transfer edilen embriyo sayısı artırılarak gebelik şansının artırılması gündeme gelmiştir. Her ne kadar doğal siklus IVF'de hormon bağımlı komplikasyonlar çok az görülmekle birlikte aynı zamanda her siklusta tek yumurta elde edilmesi, %20 oranda yetersiz embriyo gelişimi ve siklusların ancak %50'sinin embriyo transferi (ET) aşamasına ulaşabilmesi nedeniyle son 15 yılda KOH'a olan ilgili artırmıştır (1). IVF sikluslarında agonist ve antagonistlerle birçok protokol uygulanmaktadır; (a) Kısa Agonist protokolleri (co-flare up, mikro doz flare up, ultra kısa), (b) Uzun Agonist protokolleri (uzun luteal, depo-uzun, uzunstop, oral kontraseptif + luteal long), (c) Klasik Antagonist (tek doz, multiple doz), (d) Ultra Kısa Agonist+Antagonist, (e) Klomifen Sitrat + Antagonist, (f) Letrozol + Antagonist, (g) Angonist + Antagonist, gibi. Bu protokollerden hangisinin uygulanacağı konusunda amaç

hastaya göre seçim yaparak en düşük komplikasyon ile en yüksek gebelik oranı elde etmektir.

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH) Agonisti

GnRH, medial bazal hipotalamusun arkuat nükleusu ve ventral hipotalamusun preoptik bölgesindeki nöronlarca üretilir ve salgılır. Aksonlar boyunca taşınarak hipofizin portal sistem kapiller ağına pulsatil olarak salgılır (2). GnRH, dekapeptid yapıda bir hormon olup 56 amino asitli büyük bir prekürsörün (GAP – GnRH ilişkili peptid) parçası olarak sentezlenir. GnRH'nın yapısı insan dahil tüm memelilerde benzer olup etkisi kadın ve erkekte benzerdir (1,3). GnRH ön hipofiz gonadotrop hücreleri uyararak folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salgınımını uyarır. Pulsatil salgınım frekansı folliküler ve luteal fazda değişik olmakla birlikte FSH ve LH salgınımı için pulsatil salgınım ihtiyacı vardır (4,5). GnRH salgınımının devamlı olması – pulsatil olmaması- durumunda gonadotropin (FSH, LH) sentez ve salgınımında azalma meydana gelmektedir (6,7). GnRH'nın yarı ömrünün kısa olması nedeniyle tedavi amacıyla kullanılmak üzere GnRH molekülü üzerinde amino asit diziliminde değişiklikler yapılarak uzun yarı ömrü olan ve daha potens olan GnRH agonisti preperatları geliştirilmiştir.

Günümüze kadar 100'den fazla GnRH analogu geliştirilmiş olup klinikte kullanım yeri edinmiş olan birkaç agonist vardır. Bunlar; (a) nanopeptidler (Löprolid, Buserelin, Goserelin), (b) dekapeptidler (Nafarelin, Triptorelin) olarak sınıflandırılır. Agonistler tıpkı GnRH gibi kısa dönem kullanımda gonadotrop hücreleri uyararak gonadotropin (FSH, LH) sentez ve salınımını artırarak etki gösterir. Böylece follikül büyümesi üzerine pozitif etki göstererek östradiol seviyelerinde yükselmeye neden olur (8). Ayrıca bu kısa dönem etki GnRH reseptörlerinde up-regülasyona neden olmaktadır. GnRH analoglarının devamlı kullanımı (pulsatil olmayan) reseptörlerde down-regülasyona neden olup FSH ve LH salınımında azalma yaparak follikül büyümesinde durmaya neden olur. Esasında GnRH analoglarının IVF sikluslarında KOH için kullanım alanı bu etkilerinden yararlanma şeklindedir. Yani kısa kullanımda "flare up" etki ve uzun süre kullanımda FSH ve LH salınımını baskılamasıdır. Ancak şunu da unutmamak gerekir ki; uzun dönem agonist kullanımında -21 gün kullanımda postmenopozal östradiol seviyesi görülür, hipoöstrojenizmetkilerine sebep olabilir (9). GnRH agonisti tedavisi olmadan yalnızca gonadotropinle yapılan KOH'da %20-50 oranında prematür LH salınımı ve dolayısıyla lüteinizasyon görülmekte olup

bu da artmış siklus iptal oranı ve düşük gebelik oranları ile ilişkilidir (10-12).

Agonist kullanımı ile prematür LH salınımını etkili bir şekilde engellenmektedir (11). Böylece prematür LH salınımı nedeniyle iptal edilen siklus oranı GnRH agonisti kullanımı ile %20'den %2'ye gerilemiştir (13).

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH) Antagonisti

GnRH antagonistleri hipofizde GnRH reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanıp GnRH'nın reseptöre bağlanarak hipofizden FSH ve LH salınımını engeller. Antagonistin miktarı yeterli olduğu sürece gonadotropin supresyonunu sürdürürler. Reseptör blokajı hemen olduğundan etkilerini derhal gösterip ortamdaki uzaklaşınca da etkinlikleri hemen ortadan kalkar. Antagonistler de agonistler gibi KOH'da prematür LH salınımını etkili bir şekilde önlerler (14,15). Antagonistlerin agonistlere üstünlüğü; (a) reseptör blokajı sayesinde hızlı etki, (b) başlangıç "flare up" etkisinin olmaması, (c) hipoöstrojenemi etkilerine neden olmaz, (d) etkisi hızla geri döner, (e) daha az miktarda gonadotropin ihtiyacı, (f) daha düşük overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski, (g) daha kısa tedavi süresi şeklinde sıralanabilir (16).

Long Luteal Agonist Protokolü

Bu protokolde amaç hipofizden gonadotropin salınımını maksimum düzeyde kontrol altına almaktadır. Bunun için yaklaşık iki hafta kadar ya da downregülasyonu tamamen sağlayana kadar günlük GnRH agonisti uygulanmaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi prematür LH salınımının supresyonu o sıklusta kohorta giren folliküllerin matürasyonu için önemlidir. Bir önceki siklusun 21. günü 0.5-1 mg/gün Löprolid asetat (GnRH agonsiti olarak) subkutan başlanır. Alternatif olarak tek yüksek doz da verilebilir (17). Luteal fazda başlanan GnRH agonistinın “flare up” etkisi endojen östrojen ve progesteron tarafından bloke edilir. Siklusun 2-4 günleri arasında siklusun kontrol altına alındığında emin olmak için E₂ <30 pg/ml olduğu görüldüğünde stimülasyona başlanır (hMG veya FSH; 225-300 IU/gün, subkutan) (18). GnRH agonisti yarı doza düşülerek hCG gününe kadar prematür LH salınımını engellemek için devam edilir. hMG (veya FSH) dozu follikülometri (transvajinal ultrasonografi ile) ve serum E₂ düzeylerine göre ayarlanarak devam edilir. Büyüklüğü >17 mm olan 3-4 adet follikülsaptandığında 10000IU veya 250µg hCG subkutan olarak yapılır; 36 saat sonrasında da oositler toplanır. Long luteal agonist protokolünde IVF/ICSI sikluslarında canlı doğum oranları hMG ile stimülasyon yapılanlarda rekombinant FSH

ile stimülasyon yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte spontan abortus, çoğul gebelik, OHSS ve siklusiatal oranları benzer bulunmuştur (19).

Sonuç

İVF sikluslarında long luteal agonist tedavisi uzun süredir kullanılan ve prematür LH salınımını etkili bir şekilde bloke eden bir KOH protokolüdür. IVF/ICSI sikluslarında birçok KOH protokolü uygulanmakta olup hangi protokolün en iyi olduğu hastaya göre değişmektedir. Dolayısıyla KOH protokolü seçiminde amaç hastaya göre seçim yaparak en düşük komplikasyon ile en yüksek gebelik oranı elde etmek olmalıdır.

Kaynaklar

1. Çalışkan E, Çakıroğlu Y. Kontrollü over hiperstimülasyonu protokolleri. Yardımcı Üreme Teknikleri (Editör: Önder Çelik). Adana. Nobel Kitabevi (Özyurt Matbaacılık). 2011;271-314.
2. 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(1):243-8.
3. Özeren M. Kontrollü over uyarısı için kullanılan ilaçlar: kломifen sitrat, aromataz inhibitörleri, gonadotropinler

- ve gonadotropin serbestleştirici hormon analogları. Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı (Çeviri editörleri: Tülay Erez, Oktay Arda, Semih Kaleli). İstanbul. Nobel tıp kitabevleri (Nobel matbaacılık). 2010;519-39.
4. Bäckström CT, McNeilly AS, Leask RM, Baird DT. Pulsatile secretion of LH, FSH, prolactin, oestradiol and progesterone during the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17(1):29-42.
 5. Reame N, Sauder SE, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormonesecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(2):328-37.
 6. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:53-88.
 7. Knobil E, Hotchkiss J. The menstrual cycle and its neuroendocrine control. In: Knobil E, Neill J, eds. *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press, 1988.
 8. Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas AT. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril*. 1984;41(6):863-71.
 9. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinizing hormone releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod*. 1995;10(8):1974-81.
 10. Fleming R, Coutts JR. Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril*. 1986;45(2):226-30.
 11. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Dosefinding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod*. 2000;15(11):2333-40.
 12. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1990;5(4):357-76.
 13. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmüller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1994;9(5):788-91.

14. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1015-20.
15. Fluker M1, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT Jr, Schoolcraft W, Shapiro DB; North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001;75(1):38-45.
16. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, Selvaggi LE. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:26.
17. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD002808.
18. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003;80(5):1086-93.
19. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23(2):310-5.

