



GnRH Agonistleri Ve Antagonistleri: Güncel Yönleri

Aygül Demiroğ* , Gürkan Bozdağ**, Timur Gürkan**

*Clinic Kadın Sağlığı, İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi, Ankara
**Hacettepe Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara

Semptomatik endometriosis ve leiomyoma gibi sebeplerden dolayı zaten kullanılmakta olan GnRH agonistleri, yardımcı üreme tekniklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte kendisine daha da geniş kullanım alanı bulmuştur. İlk uygulandığında mevcut hipofizer gonadotropinlerin hızlıca salınmasına bağlı ortaya çıkan alevlendirici (flare up) etkisi aslında istenmeyen bir yan etkisi olsa da erken spontan ovulasyonu baskılamak amacıyla yakın zamana kadar alternatif olarak kullanılmıştır. Alevlendirici etkisinin olmadığı, ovaryan hiperstimülasyon sendromunun daha az izlendiği, toplam eksojen gonadotropin ihtiyacının daha düşük olduğu iddia edilen GnRH antagonistlerinin ortaya çıkması ile birlikte, klinisyenler arasında hangisinin genel yönleriyle daha uygun olduğu hakkında ki tartışmalar yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ile halen devam etmektedir. Yapılan bu derlemede, mevcut klinik çalışmalar ve güncel bilgiler çerçevesinde, GnRH agonist ve antagonistleri gerek kontrollü ovaryan stimülasyon performansları, gerekse de gebelik oranları açısından detaylıca değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: GnRH agonist, GnRH antagonist, In vitro fertilizasyon, Yardımcı üreme teknikleri, Gebelik.

GnRH Agonists And Antagonists: Current Aspects

GnRH agonists have been widely accepted in some clinical aspects such as symptomatic endometriosis or leiomyomata. Since assisted reproductive technologies have been appeared, GnRH agonists have expanded its clinical usage. Although the flare up effect of agonists has been noted, its application during controlled ovarian hyperstimulation in order to inhibit premature ovulation had been valid without an alternative medication for a long period. Once the GnRH antagonists had been discovered which have been attributed to have no flare up effect with a lower ovarian hyperstimulation syndrome incidence and decrease in requirement of total exogenous gonadotrophin use, it is still controversial whether GnRH antagonists or agonists are more suitable for a optimum ovarian stimulation protocol. In this review, the performance of agonists and antagonists during controlled ovarian hyperstimulation and clinical or ongoing pregnancy rates have been detailed with clinical studies and recent recommendations.

Key Words: GnRH agonist, GnRH antagonist, In vitro fertilization, Assisted reproduction technics, Pregnancy.

Uygun koşullarda yapılmış ovaryan stimülasyon siklusu sırasında, başarılı bir invitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) açısından çok sayıda follikül gelişimi ve oosit elde edilmesi hayattır. Ancak, bilindiği üzere, multifoliküler gelişim sırasında korkulan tıbbi durumlardan biri de spontan ovulasyondur. Spontan olacak erken ovulasyonu önlemek amacıyla da başlıca 2 grup medikasyondan faydalanılmaktadır: (1) GnRH agonistleri, (2) GnRH antagonistleri.

Genel bir bakış yapmak gerekirse, hipotalamik gonadotropin-salgılatıcı hormon (GnRH) hipofizer seviyede gonadotropinlerin ve nihayetinde gonadol hormonların sentezini ve sekresyonunu kontrol eden bir dekaeptittir. GnRH hormonu hipotalamik nörosekretuar hücrelerden pulsatil olarak salgılanıp hipofize özelleşmiş bir portal sistem aracılığıyla ulaşmaktadır ve çok kısa yarı-ömre sahiptir. Hipofiz üzerine yaptığı endokrinolojik kontrollerde dolaylı olarak gametogenez ve steroidogenez üzerine önemli etkileri mevcuttur. Klasik olarak hepimizin bildiği bu fonksiyonlar aslında GnRH-I adlı tipi tarafından yürütülmektedir ve santral sinir sisteminin hipotalamus dışındaki alanlarında ve santral sinir sistemi dışında da bulunabilir.¹ GnRH-I'den 3 adet aminoasitle farklılık gösteren GnRH-II ise bütün omurgalılarda beyin seviyesinde bulunmuştur ve vücutta başka bir çok yerde izlenmektedir.² Beyinde bulunan GnRH-II gonadotropin salınımını salgısını artırarak üreme davranışları üzerine değişikliklere sebep olabilir.³⁻⁵

Gerek GnRH-I gerekse de GnRH-II reseptörleri birkaç tümörde ve hücre dizisinde izlenmiş olup otokrin ve parakrin olarak büyüme üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir.⁵ Tıpkı GnRH agonistlerinde olduğu gibi antagonistleri de gonadal steroidleri süprese eder ve mevcut gonadal ağırlıkları azaltır. Ancak, GnRH agonistleri uygulandığında, ilk başta ortaya çıkan artmış gonadotropin salgısı ve piki sebebiyle alevlenme (flare up) etkisi ortaya çıkar ve inhibisyon etkisi 7-14 güne kadar gecikebilir. Her ne kadar GnRH reseptör sayısında belirgin bir azalma olsada süpresyonun kesin mekanizması bilinmemektedir.⁶ Örneğin farelerde yapılmış bir çalışmada GnRH agonisti verildikten sonra reseptör mRNA'sı sayısı azalmış ancak reseptör protein seviyeleri artmış veya aynı seviyede kalmıştır.⁷ Bu da GnRH agonisti süpresyonun tam anlamıyla olmadığını düşündürmektedir. Tam tersine, GnRH antagonistleri GnRH reseptör gen ekspresyonunu tamamen olarak bloke etmektedir ve kısa sürede hipofizer süpresyona yol açmaktadır.⁸ GnRH membran reseptörlerinin kısa zamanda down regüle olmasının ardından nükleer reseptörler ise artmaktadır. Bu da reseptörlerin yer değiştirerek membrandan hücre içine doğru hareket ettiğini düşündürmektedir.⁹

GnRH AGONİSTLERİ

GnRH hormonun farmakolojisini tekrar hatırlayacak olursak, bir decapeptid yapısındadır (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly.NH₂) ve ilk olarak Schally ve ark tarafından 1971 yılında bulunmuştur.¹⁰ Hipotalamik nöronlar tarafından prekürsör polipeptidler halinde salınır. GnRH aminoasitlerinin önemli fonksiyonlarında görev alanlar 1, 2, 3, 6 ve 10 pozisyonunda olanlardır. Pozisyon 6'daki aminoasitler enzimatik klivajda, pozisyon 2 ve 3'dekiler gonadotropin salınımında, pozisyon 1,6 ve 10 da olanlar ise üç boyutlu yapının korunmasında görev alırlar. İki-dört dakika kadar kısa bir yarılanma ömrüne sahiptirler ve bu özellikleri 5-6, 6-7 ile 9-10 numaralı aminoasitler arasındaki bağların çabuk yıkılmasına bağlıdır. Altı numaralı aminoasitin pozisyonunun veya C terminaline glisin-amid yerleştirilmesi uzun yarılanma ömrüne sahip GnRH agonistlerinin ürtilmesini sağlamaktadır. GnRH agonistleri intramuskular, intranasal veya ciltaltı şeklinde tatbik edilebilirken oral olarak kullanılamazlar. Yukarıda da tanımlandığı gibi ilk uygulandığında bir alevlendirici etkisi mevcuttur ve bu dönemde dolaşımda artmış FSH ve LH seviyeleri tesbit edilmektedir. Bu etki özellikle bireyin kendi yüksek GnRH ve düşük östrodiol seviyelerinin artmış gonadotropin uyarımı yaptığı erken folliküler

dönemde en yüksektir. İlaç uygulanmasından yaklaşık 1-3 hafta sonra ise hipogonadotropik hipogonad durum oluşmaktadır. Duyarsızlık sürecindeki ilk neden muhtemel reseptör sayısındaki azalma ve reseptörlerin efektör sistemden ayrılmalarıdır. İlginç olarak bu dönemde sadece çok duyarlı yöntemlerle test edilebilen biyolojik olarak inaktif gonadotropinler halen üretilmektedir; ancak seviyeleri oldukça düşüktür.

GnRH agonistleri ile tedavi sadece yardımcı üreme teknikleri kapsamında değil endometriosis,¹¹ uterin leiomyoma,¹² erken puberte¹³ ve özel tıbbi durumların varlığında (örneğin hemorajik diyatezler) artmış menstrual kanamayı önlemek amacıyla da uygulanabilmektedir. Tablo 1'de bazı GnRH agonistleri görülmektedir.

Tablo 1. Bazı GnRH agonistleri.

Leuprolide
Buserelin
Nafarelin
Histrelin
Goserelin
Deslorelin
Tryptorelin

GnRH ANTAGONİSTLERİ

GnRH antagonistleri (GnRH-ant) mevcut GnRH hormonundaki aminoasitlerden birden çoğunun yer değiştirmesiyle ortaya çıkarılabilmektedir. Mevcut GnRH antagonistleri ilgili reseptöre bağlandıktan sonra kompetatif inhibisyon yaparlar ve fizyolojik GnRH'ın bağlanmasına izin vermezler. Bundan dolayı agonistlere göre çok daha ani bir teropatik etki ortaya çıkar ve 24-72 saat içinde tüm etkinliklerini gösterirler. Antagonistlerin agonistlere göre önemli bir yan etkisi ise histamin salınımına neden olabileceğinden dolayı allerjik reaksiyonlardır. Hidrofobik N ucunun ve bazik/hidrofiliklik C ucunun tarif edilen yan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Aynı yan etki ikincil nesil GnRH-ant'de nisbeten daha az olsa da halen mevcuttur. Bu yan etki üçüncü nesil GnRH-ant'de 5, 6 ve 8 pozisyonundaki aminoasitlerin yer değişimiyle de beraber belirgin olarak azalmıştır. Günümüzdeki GnRH antagonistleri sadece yardımcı üreme tekniklerinde değil, tıpkı GnRH agonistleri gibi prekoks puberte, endometriosis¹⁴ ve prostat kanserinin¹⁵ tedavisinde de kullanılabilirler.

Tablo 2'de günümüzde kullanılabilen bazı GnRH antagonistleri, Tablo 3'de ise bunların klinik uygulama yolları ve endikasyonları verilmiştir.

GnRH Agonistleri Ve Antagonistleri: Güncel Yönleri

Tablo 2. Mevcut GnRH antagonist dekapeptidleri.

Abarelix
Acyline
Antarelix
Cetrorelix
Degarelix
Ganirelix
Iturelix
Ornirelix
Antide

Tablo 3. Peptid yapısındaki GnRH antagonistlerinin klinik uygulama alanları.

Dekapeptid adı	Uygulama yolu	Onaylanmış uygulama alanları	Klinik uygulama alanları
Abarelix	Cilt altı	Yok	Prostat kanseri endometriosis
Acyline	Cilt altı	Yok	Erkek kontrasepsiyonu
Tevereliks	Cilt altı	Yok	Yok
Setroreliks	Cilt altı	IVF	Prekoks puberte Myom Jinekolojik kanserler
Degarelix	Cilt altı	Yok	IVF Prostat kanseri
Ganirelix	Cilt altı	IVF	PKOS OHSS
Iturelix	Cilt altı	Yok	Myom
Ornitide	Cilt altı	Yok	Yok

ERKEN LH PİKİ VE IVF/ICSI UYGULAMALARI

Bilindiği gibi, IVF/ICSI uygulamaları folliküler gelişimin kontrollü olarak stimülasyonunu içermektedir. İnsan menopozal gonadotropinleri (hMG) veya rekombinant insan folliküler stimulan hormonları (rFSH) oosit elde etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca üriner FSH veya ultra-saflaştırılmış üriner FSH'lerde mevcuttur. Ancak, gonadotropin ile indüklenmiş erken luteinize hormon (LH) piki ve erken ovulasyon uygulanan siklusun iptalini gerektirebilir ve tüm IVF/ICSI sikluslarının %20 kadarında GnRH agonisti veya antagonisti kullanılmaz ise spontan ovulasyon meydana gelmektedir¹⁶. Bu açıdan, çoğu infertilite kliniği, hipofizer down-regulasyon ile erken LH piklerini engellemeye çalışır. Bunu sağlamak için ilk olarak 1980'lerin sonlarında gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRH-a) klinik uygulamalara sunulmuştur. Piyasaya sürülmesinin ardından Dünya çapında bütün IVF uygulamalarında vazgeçilmez bir ürün haline gelmiştir ve özellikle siklus iptali oranları %2'lere kadar azalmış ve bunun sonucunda klinik gebelik oranlarında artma saptanmıştır.¹⁶

GnRH-a'lar ile ilk kullanılan rejim luteal long protokoldür. Bu protokolda GnRH-a enjeksiyonuna tedaviden önceki siklusun midluteal fazında başlanır ve gonadotropinlerle indüksiyona başlamadan hemen önce GnRH reseptörlerinde yeterli down-regülasyonu meydana gelmiş olur. Muhtemelen en çok kullanılan ve kabul edilen rejimdir. Almanyada'ki IVF/ICSI uygulamalarının %70 kadarında uygulanan rejim luteal long protokoldür.¹⁷ Ancak, hipooöstrojenemiye ait yan etkiler ve yeterli folliküler gelişim için GnRH antagonistlerine (GnRH-ant) göre artmış hMG veya FSH kullanımı ile beraberdir.¹⁸ Luteal long protokol dışında oral kontraseptif luteal long, kısa, ultra kısa ve mikrodoz flare-up protokollerde diğer GnRH-a'lerin kullanıldığı rejimlerdir. Ancak en yüksek gebelik oranları, seçilen hasta grubuna bağlı olarak, luteal long protokole aittir. Bu yüzden mevcut GnRH-a ve GnRH-ant IVF/ICSI performansı karşılaştırmalarında hep luteal long protokol standard alınmaktadır.

Setroreliks ve ganirelix üçüncü nesil GnRH-ant'dir ve doz bağımlı olarak sürekli olarak tatbik edildiğinde GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden FH ve LH salınımını durdurur. Bu etkisi tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür. Ganirelix potent bir GnRH-ant'dir ve minimal histamin salgılatıcı etkisinin dışında yüksek sıvı çözünürlüğüne sahiptir. GnRH'ın kendisiyle karşılaştırıldığında tam 9 kat fazla reseptör bağlanma affinitesi vardır. Klinik çalışmalarda ise çok iyi tolere edilmiştir.¹⁶

IVF uygulamaları sırasındaki LH piklerini önlemek için gerekli minimal GnRH-ant dozu (hem setroreliks hem ganirelix için), multiple protokolda 0.25 mg/gün ve tek doz tedavide 3 mg'dır¹⁶. Eğer multiple doz planlanıyor ise spontan adet 2-3. günü gonadotropin tedavisinin başlamasının ardından adet 6-7 .günü tatbik edilmeye başlanır ve hCG gününe kadar devam edilir. Ayrıca önde giden follikül 13-14mm'yi geçtiğinde veya estradiol seviyesi 600pg/ml'yi geçtiğinde de günlük enjeksiyonlara başlanmalıdır. Özellikle setroreliks daha az histamin salıcı etkisi vardır. GnRH-ant uygulaması sırasında korpus luteumun fonksiyonuna ve yapısal bütünlüğüne devam etmesi için dışarıdan LH eklenmesi gerekebilir. Folliküler dönemde uygulandıktan sonra 24-72 saat içinde östrodiol seviyelerinde düşme ve LH seviyelerinde baskılanma olmaktadır.¹⁶ Eğer tek dozluk GnRH-ant tedavisi planlanıyor ise serum estradiol seviyeleri 600pg/mL'yi geçtiğinde 3 mg olacak şekilde GnRH-ant enjekte edilebilir. Üç mg'lık doz erken ovulasyonu

engelleyebilecek en düşük dozdur ve 96 saat kadar etkin olmaktadır.¹⁷

GnRH antagonistleri agonistlere göre bir çok potansiyel avantajı bünyesinde barındırabilir. İlk, antagonist ile tedavi süresi agoniste göre daha kısadır¹⁸. Bunun nedeni agonistlerde tedavi süreci bir önceki siklusun midluteal aşamasında başlarken, antagonistlerde adet 6-7. günü civarında günlük enjeksiyonlar şeklinde başlamasıdır. İlk başta olan alevlenme etkisi olmadığından dolayı etkisi hızlıdır ve bu yüzden folliküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir (5-7. güne kadar). Bunun yanında, agonistlerle tedavi edilen kadınlarda ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği belirtileri ise daha azdır; çünkü östrojen seviyeleri GnRH-ant kadar şiddetli baskılanmamıştır.¹⁸ İkinci olarak, agonistlerin eksojen gonadotropin uyarısına verilecek cevabı çok daha fazla azaltma ihtimali ortadan kalktığı için (çünkü GnRH-ant'leri folliküler dönemde başlamaktadır) kullanılan indüksiyon dozu GnRH-ant protokollerde daha da düşük olabilecektir¹⁹. Aynı nedenden dolayı bir antagonist kullanan uyarı protokolleri daha önce agonistlerle başarısız olduğu bilinen kötü yanıt hastalarda daha başarılı olabilir.²⁰ Üçüncüsü, agonistlerin flare etkisi ortadan kalktığı için GnRH antagonistler altında, erken folliküler dönemde follikül kisti oluşma şansı daha azdır. Son olarak, antagonistlerde ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski agonist kullananlara göre daha az görülmektedir.²¹

GnRH antagonistlerinin avantajlarının yanında bazı potansiyel dezavantajları da mevcuttur. Günlük düşük dozlarda uygulandığı zaman reçete edilen tedaviye mutlak uymak esastır ve tedavi protokolünde esneklik GnRH-a'lara göre daha azdır. Ayrıca, antagonistler agonistlere göre endojen gonadotropin salgısını daha kesin durduklarından dolayı, düşük dozlarda antagonist alan hastalarda bile yetersiz LH seviyeleri olabilir. Hatta, antagonist tedavisi başladığında östrodiol seviyeleri plato yapabilir veya düşebilir.²² Her ne kadar folliküler gelişim çok etkilenmese de bazıları düşük dozda hMG eklemeyi tercih edebilir (75 IU FSH ve 75 IU LH). Üçüncü olarak, uzun agonist protokol kullananlara göre antagonist tedavi alanlarda gebelik oranları hafif bir miktarda düşüklük gösterebilir.²³

Bireysel olarak, belirli antagonist protokolleri standard uzun luteal protokollerle karşılaştıran ilk randomize klinik çalışmalarda her 2 yöntemin benzer gebelik oranlarına sahip olduğu görülmüştür.^{19, 24, 25} Ancak, benzer 5 çalışmayı bünyesinde barındıran ve 2002 yılında yayınlanan bir meta analizde klinik gebelik

oranı eşit sayıda iyi embryo transfer edilmesine rağmen antagonist grupta %5 kadar daha azdır.²³ Genel olarak, toplam gonadotropin dozu ve süresi, tepe östrodiol seviyesi ve elde edilen oosit ve embryo sayısında antagonist kolda daha az olarak rapor edilmiştir. Ludwig M ve ark'nın¹⁷ yaptığı bir başka meta-analizde antagonist protokollerde, luteal agonist protokole göre toplam klinik gebelik oranları, stimülasyona başlayan hasta başına klinik gebelik oranları, oosit toplanması veya embryo transfer edilmesi başına gebelik oranları hep düşük bulunmuştur (OR 0.82; %95 CI 0.68–0.99). Bunun nedeni muhtemelen GnRH antagonistlerinin follikülogenez, blastomer oluşumu ve endometrial gelişme de önemli bir yere sahip mitotik programlamanın etkilenmesinden dolayı olabilir veya mevcut deneyimin GnRH-a'lere göre daha az olmasına da bağlanabilir.²⁶ Ancak, yine aynı meta-analizde setoreliks kullananlarda ki toplam gebelik, oosit toplanması veya embryo transfer edilmesi başına gebelik oranları GnRH-a ile benzer iken ganireliks ile yapılmış çalışmalarda tüm gebelik parametrelerinde düşüklük saptanmıştır. Klinik olarak devam eden gebelik oranları açısından ise GnRH-a ve GnRH-ant kolları benzer sonuçlar vermiştir. Ganireliks (günlük 0.25 mg) ve setoreliksi (tek doz, 3 mg) prospektif ve randomize olarak 185 hasta ile değerlendiren yeni bir çalışmada ise hiçbir hastada erken ovulasyon olmamış ve her iki kolda follikül başına maksimum östrodiol seviyesi, elde edilen oosit sayısı, elde edilen metafaz-II oosit sayısı ile 2-PN sayısı ve embryo kalitesi arasında bir farklılık gözlenmemiştir.²⁷ Ayrıca, gebelik ve implantasyon oranları arasında da bir farklılık gözlenmemiştir.

GnRH-antagonit protokollerde daha yüksek dozda gonadotropin uyarımı antagonist protokollerde elde edilecek folliküllerin sayısını artırmak açısından bir çare olabilir.²⁸ Diğer bir alternatif yaklaşımda bir önceki siklusun luteal faz aşamasında mikronize östrojen vererek stimülasyonu uyarmaktır (adet 20. gününden itibaren gonadotropin tedavisi başlanıncaya kadar 4.0mg). Luteal faz östrodiol tedavisi folliküler büyümeyi artırır ve çaplar arası uyumsuzluğu azaltır. Bu da olgun oosit sayısını ve elde edilen embryo sayısını antagonist protokollerde artırabilir.²⁹

Antagonist protokollerde ortaya çıkan daha düşük gebelik oranlarının sebebinin net olarak açıklamakta mümkün değildir. GnRH antagonistlerinin pek ihtimal dahilinde olmasa da oositlere, embryolara veya endometriuma direkt olumsuz etkilerinin olması buna neden oluyor olabilir.³⁰ Yeni uygulanan yöntemlerin ilk başta deneyimsizlikten dolayı başarısız olması ana

sebeplendirilebilir ve zaman geçtikçe daha iyi sonuçlar alınacak olabilir. Her ne kadar antagonistlerin zamanla ART'de standart hale gelip agonistlerin yerinin tamamen alıp almayacağı net değilse de polikistik over sendromu olanlarda ve agonist tedavisiyle kötü yanıt veren kişilerde ümit verici olduğu aşikardır.

Bilindiği gibi PCO'li hastalarda tonik olarak yüksek dozda LH salınımı olmaktadır ve standart ovulasyon indüksiyonu rejimleri kullanıldığında, özellikle obez olanlarda, nadiren erken LH salınımına sebep olunabilir. PCOS'li hastalar aynı zamanda şiddetli şekilde uyarıldıklarında OHSS geliştirmeye de eğilimlidirler. Hem agonistler hem de antagonistler artmış LH konsantrasyonlarını baskılayabilirler; ama, aşırı cevap vermeye müsait olanlarda antagonistler kullanıldığında folliküler kohort daha küçük olduğundan dolayı OHSS riski daha az gibi durmaktadır¹⁶. Agonistlerden çok antagonistlerin kullanılması son oosit olgunlaşması için hCG yerine agonist kullanılmasını elverişli hale getirmektedir³¹ ve belki OHSS riski daha da azalmaktadır. Tek doz agonist enjeksiyonu (0.5 mg löprolid, 0.2 mg triptorelin) 24 saatden daha kısa bir sürede fizyolojik LH artışını uyarmaktadır ve FSH ile birlik de ani bir artışla beraber seyredip birkaç gün hCG seviyesi yüksek seyrederek belirgin olarak daha yüksek östrodiol ve progesteron konsantrasyonuna sebep olmaktadır³². 2001 tarihli bir meta analizde ise GnRH-ant kullanılması ile istatistikî anlama ulaşan hafif veya şiddetli OHSS riski azalması izlenmemiş (OR 0.59; %95 CI=0.20-1.75); ancak GnRH prepratları ayrı ayrı değerlendirildiklerinde setoreliks kullananlarda ganirelikse göre istatistikî anlama ulaşan daha fazla OHSS azalması saptanmıştır (OR 0.23; %95 CI 0.10–0.54'a karşı OR 1.13; %95 CI 0.24–5.31)¹⁷. Ayrıca şiddetli OHSS riskide sadece setoreliks baz alındığında anlamlı olmaya çok yaklaşmıştır (OR 0.26; %95 CI 0.07–1.01).

Setoreliks ve ganireliks kullanalarda, GnRH-a'lara göre toplanan oosit sayısı daha az gibi durmaktadır; ancak alt grup analizi yapıldığında setoreliks alanlarda ganirelikse göre elde edilen oosit sayısı daha azdır. Setoreliksde GnRH-a'e göre 2.6, ganireliksde ise 1.6 daha az oosit elde edilmektedir.¹⁷ Daha fazla oosit elde edilmesine rağmen OHSS riskinin setoreliksde daha az olmasının sebebi ise 11-14 mm arası follikül gelişimini daha az olması olabilir³³ ve bu da neden hCG günü luteal protokole göre 650pg/ml kadar daha düşük estrodiol seviyelerinin gözlemlendiğini bizlere açıklayabilir.

OHSS riskini azaltmasının dışında PCOS'li hastalarda halen kullanılmakta olan antagonist rejimlerin olumsuz etkileri de olabilir. Sürekli yüksek seyreden LH seviyeleri antagonist tedavi başlayınca kadar bu seviyelerde gezinir. LH seviyeleri özellikle en büyük follikül 14 mm olunca antagonist tedavisi başlanması planlanırsa erken olarak daha da yükselebilir ve erken folliküler gelişim sırasında yüksek LH seviyelerine mazuriyetin oosit ve embryo kalitesi üzerine olumsuz etkisi olabilir ki bu da düşük gebelik sonuçlarına yol açabilir.³⁴⁻³⁶ Teorik olarak, bir oral kontraseptif ile beraber önceden tedavi vermek bu anlamda uyarım başlamadan önce LH ve androjen seviyelerini baskılayacak ve erken dönemde daha antagonist tedavi verilmeden yüksek LH seviyelerini engelleyecektir. Önceden oral kontraseptif ile baskılama ve ardından antagonist tedavi verilmesi gonadotropine verilecek cevabı sınırlarken son oosit olgunlaşma için agonist ile uyarım yapılması şansını doğurur. Antagonist tedavisine erken başlanması bazı olumlu etkileri beraberinde getirebilir. Bütün bunların sonucunda GnRH antagonistlerinin her derde deva bir ilaç olmadığı ve PCOS'li kadınlarda OHSS riskini azaltırken IVF/ICSI performansını olumsuz etkileyebileceği anlaşılmaktadır.

Kötü over yanıtı olanlarda GnRH antagonistleri kullanılmasının özellikle faydalı olabileceğine dair bazı sonuçlar mevcuttur. Bunun nedeni bu hastalarda kullanılacak agonist uzun tedavinin gerçekten de hipofiz üzerinde olan uzun süreli baskılayıcı etkisinin ortadan kalkmış olması ve tek başına gonadotropinlerle uyarılan hastalarda erken LH salınımını başarıyla sağlamasıdır.³⁷ Seçilmiş hastalarda antagonistlerin kullanılmasıyla ortaya çıkan ilk deneyimlere göre elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve gebelik oranı bir miktar artabilir.³⁸ Kötü over yanıtı hastalarda yapılan randomize bir çalışmada benzer gebelik oranları saptanmıştır; ancak, total gonadotropin dozu ve süresi antagonist tedavi altındakilere göre belirgin olarak azdır.²⁰ Kötü over yanıtı olanlarda yapılan bir başka çalışmada ise antagonistlerde daha düşük tepe östrodiol seviyesine rağmen gebelik oranlarında bir farklılık saptanmamıştır. Standard flare yöntemiyle gebe kalamayan hastalarda antagonist tedavisi uygulandığında artmış transfer edilen embryo sayısı, toplam embryo ve transfer başına cesaretlendirici gebelik oranları gözlenmiştir (11/46, %24). Daha önce uygulamalarında başarısız olunan hastalarda alternatif yaklaşımlarda bulunulduğunda ılımlı bir başarı yakalanacağı beklenebilir; ama, antagonistlerle elde edilen ilk deneyimler onların en az diğer karmaşık

ve yüksek maliyetli yöntemler kadar başarılı olabileceklerini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, GnRH agonistleri üzerine literatürde oldukça geniş bir bilgi birikimi mevcut olsa da yukarıda da tarif edildiği üzere elde edilecek oositin en fazla, OHSS riskinin en düşük, toplam gonadotropin ihtiyacının en az ve gebelik oranlarının en yüksek olduğu optimum bir stimülasyon protokolüne ulaşmak açısından bazı eksikleri vardır. Bunun yanında GnRH antagonistleri bir takım iyileşmeleri klinisyenlere getirirse de bazı dezavantajları da beraberinde taşıyabilmektedir. Dolayısıyla, protokol seçimine hasta bazında karar vermek ve en uygun yöntemi mevcut deneyim ve literatürdeki güncel bilgiler ışığında seçmek en doğrusu yaklaşımıdır.

KAYNAKLAR

- King JA, Millar RP. Evolutionary aspects of gonadotropin-releasing hormone and its receptor. *Cell Mol Neurobiol* 1995;15:5-23.
- White RB, Eisen JA, Kasten TL, Fernald RD. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:305-9.
- Grundker C, Gunthert AR, Millar RP, Emons G. Expression of gonadotropin-releasing hormone II (GnRH-II) receptor in human endometrial and ovarian cancer cells and effects of GnRH-II on tumor cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1427-30.
- Tanrıverdi F, Gonzalez-Martinez D, Silveira LF, Hu Y, Maccoll GS, Travers P, et al. Expression of gonadotropin-releasing hormone type-I (GnRH-I) and type-II (GnRH-II) in human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and regulation of B-lymphoblastoid cell proliferation by GnRH-I and GnRH-II. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:587-94.
- Millar RP. GnRH II and type II GnRH receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:35-43.
- Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Bletsas R, Milingos S, Makris N, et al. The effect of the duration of GnRH-agonist down regulation before ovarian stimulation on the biological and clinical outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:251-5.
- Murase M, Uemura T, Gao M, Inada M, Funabashi T, Hirahara F. GnRH antagonist-induced down-regulation of the mRNA expression of pituitary receptors: comparisons with GnRH agonist effects. *Endocr J* 2005;52:131-7.
- Malmusi S, La Marca A, Giulini S, Xella S, Tagliasacchi D, Marsella T, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005;84:402-6.
- Hazum E, Koch Y, Liscovitch M, Amsterdam A. Intracellular pathways of receptor-bound GnRH agonist in pituitary gonadotropes. *Cell Tissue Res* 1985;239:3-8.
- Schally AV, Nair RM, Redding TW, Arimura A. Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 1971;246:7230-6.
- Hoshiai H. Current guidelines for treatment of endometriosis. The present status in Japan. *Drugs Today (Barc)* 2005;41 Suppl A:17-21.
- Furui T, Imai A, Takagi A, Tamaya T, Takagi H, Matsunami K, et al. Differential efficacy of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist treatment on pedunculated and degenerated myomas: a retrospective study of 630 women. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:504-6.
- Stanhope R, Traggiai C. Precocious puberty (complete, partial). *Endocr Dev* 2004;7:57-65.
- Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002;5:12-6.
- Todd NF, Lieberman R, Gulley JL, Dahut W, Arlen PM. Prolonged response to nilutamide in a patient with stage D0.5 prostate cancer who previously failed androgen deprivation therapy. *Am J Ther* 2005;12:172-4.
- Speroff L, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175-82.
- Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Bouchard P, Frydman R. [GnRH antagonists in IVF]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30:657-62; discussion 662-3.
- Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist busarelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod* 2000;15:526-31.
- Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16:868-70.
- Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, et al. 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;15:1015-20.
- de Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotropin-releasing hormone antagonist (Orgalutran/Antagon). *Fertil Steril* 2001;75:688-93.
- Al-Inany H. GnRH agonist versus antagonist therapy. *Hum Reprod* 2002;17:1413; author reply 1413-4.
- Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:1490-8.
- Olivennes F, Rongieres C, Fanchin R, Frydman R. [Perspectives in the use of GnRH antagonists]. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:187-8.
- Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000;15:1211-6.
- Wilcox J, Potter D, Moore M, Ferrand L, Kelly E. Prospective, randomized trial comparing cetrorelix acetate and ganirelix acetate in a programmed, flexible protocol for premature luteinizing hormone surge prevention in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;84:108-17.
- Wikland M, Bergh C, Borg K, Hillensjö T, Howles CM, Knutsson A, et al. A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2001;16:1676-81.
- Fanchin R, Salomon L, Castelo-Branco A, Olivennes F, Frydman N, Frydman R. Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2003;18:2698-703.
- Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Embryo implantation and GnRH antagonists: ovarian actions of GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2001;16:608-11.
- 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;15:1965-8.
- Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. 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;87:709-15.
- Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrode) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:29-32.
- Kolibanakis E, Zikopoulos K, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem A, et al. Reproductive outcome of polycystic ovarian syndrome patients treated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2003;7:313-8.
- Kolibanakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Initiation of gonadotropin-releasing hormone antagonist on day 1 as compared to day 6 of stimulation: effect on hormonal levels and follicular development in in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5632-7.
- Kolibanakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Relationship between LH and oestradiol in IVF cycles before GnRH antagonist initiation. *Reprod Biomed Online* 2003;7:190-3.
- Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667-76.
- Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:2145-7.

Yazışma adresi

Dr. Aygül DEMİROGLU,
CLINIC Kadın Sağlığı, İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi
Çankaya caddesi, No: 20/3, ANKARA
Tel : 312 442 7404
Faks : 312 442 7407
E-Posta : ademiroglu@gmail.com