

GnRH agonistlerle tetikleme: Guncel gelismeler

Shahar Kol, Peter Humaidan

Özet

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonist'in (GnRHa) hCG yerine oosit maturasyonunu sağlamak amacıyla kullanılabileceği konsepti birkaç yıl önce uygulamaya girmiştir. Bu alanda ki güncel gelişmeler bu uygulamayı desteklemektedir. GnRHa ile tetikleme ovaryan hiperstimulasyon sendromunu tamamen yakın ortadan kaldırmak, endojen LH artışına ek olarak FSH artışını da sağlamak ve ovaryan uyarıma cevaba dayanarak luteal faz desteğini kişiselleştirmek gibi avantajlar sağlamıştır. Bizler otomatik hCG uygulamasının değiştirilmesi gerektiğini ve hastalarımızın ihtiyaçları, güvenlikleri ve rahatları açısından GnRHa ile tetiklemenin ileride daha çok tercih edileceğini düşünmekteyiz.

Giriş

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonist protokollerinin ve oosit olgunlaşması için bolus olarak GnRH agonistlerin (GnRHa) ovaryan hiperstimulasyon sendromundan (OHSS) korunmak amacıyla kullanılmasının ardından bu yazının ilgili bireyleri 2009 yılında Kopenhag GnRH Agonist Tetikleme Workshop Grubunu kurdular. İlk toplantı Kopenhag'da yapıldı ve GnRHa tetikleme ile ilgili birbirinden farklı çalışmaların yapılmasını sağladı. Bu çalışmaların büyük kısmı GnRHa ile tetikleme sonrası standart luteal faz desteğine rağmen ortaya çıkan luteal yetmezliği aşmaya yöneliktir. Bu makale de GnRHa ile tetiklemeye son zamanlarda artan ilgi nedeniyle en güncel gelişmelerin sunulması amaçlanmıştır.

Fizyoloji

LH ile homolog olması nedeniyle hCG, son oosit olgunlaşması amacıyla yardımcı üreme tedavi sıralarında tercih edilen ve uzun yarılanma ömrüne sahip, üretimi kolay mükemmel bir molekül kimliğindedir. Tipik olarak, IVF sikluslarında oosit toplamadan 36 saat önce uriner (5000 – 10000 unite) veya rekombinant (250 mikrogram) hCG tatbik edilebilir.

hCG ile tetiklenmiş LH, fizyolojik mid-siklus LH ve FSH artışının tersine 48 saat sürmez ve etkisi luteal fazdan birkaç gün sonra daha devam eder. Fizyolojik dozların üstünde ki bu LH aktivitesi birden çok korpus luteumun idame etmesini ve böylece yüksek dozlarda östrojen ve progesteron salınmasını sağlar ki hipofizden endojen LH salınımında engeller. Bu etki yaklaşık 7-10 gün sürer ve VEGF, LIF ve FGF2 gibi implantasyon için gerekli yapıların up-regulasyonunu sağlar. Ardından bu görev giderek daha fazla hCG salgılamaya başlayan implante olmuş embriyoya devredilir.

GnRH agonistlerinin verilmesinin ardından hipofizden gonadotropinler (flare up) salınmaktadır ancak fizyolojik şemaya göre bazı farklılıklar göstermektedir. Doğal siklusdaki LH artışı 3 fazlı ve 48 saat süreli iken GnRHa ile tetiklendiğinde sadece iki fazlıdır ve 24-36 saat sürmektedir. Bu durumda normal gebelik oranlarının sağlanabilmesi için standart erken luteal faz desteği programında değişiklik yapmak gereği ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde mid-siklus LH artışını tamamen taklit edebilen ticari bir ürün mevcut değildir. Bu konuda yapılmış çalışmalar neticesinde rekombinant LH kullanılması ise çok yüksek dozlar gerektirmesi nedeniyle yeterli yaygınlığa ulaşamamıştır.

Çift tetikleme (Dual trigger)

GnRH agonist ile tetiklemenin ardından endojen LH ve FSH ile sağlanan avantaj küçük doz ile tatbik edilen hCG hormonu ile kombine edilerek erken luteal fazda ki LH yetmezliği giderilmeye çalışılmaktadır. Çift tetikleme sonrası genellikle standart yöntemlerle luteal faz desteği sağlanmaktadır. Shapiro ve ark, PKOS veya polikistik over görünümüne sahip olup OHSS için yüksek riskli olan kadınlarda çift tetiklemeyi denemiştir. Bu yöntemle 182 hasta tedavi edilmiş ve 4 mg leuprolid asetat sonrası ortalama 1428 IU hCG tatbik edilmiştir. Hastalardan ortalama 20 oosit elde edilmiş ve blastokist transferi sonrası %58 gebelik elde edilmiştir. Yüksek riskli bu gruptan sadece 1 hastada geç başlangıçlı OHSS gelişmiştir.

Modifiye luteal-faz desteği ve GnRH agonist tetikleme sonrası hCG

Bu yöntemde amaç GnRHa ile tetiklemeyi sağlayıp endojen LH ve FSH artışını sağlar iken oosit toplama sonrası düşük doz hCG vererek implantasyon ve luteal fazda ki steroidogenez için gerekli luteal LH desteğini sağlamaktır. Bu protokol daha önce normal ve aşırı cevap veren kadınlarda Humaidan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ayrıca benzer sonuçlar Radesic ve Tremellen (2011) tarafından da elde edilmiştir. 71 hastadan ortalama 17'ser oosit elde edilirken transfer başına %52 gebelik ve %8 düşük oranı sağlanmıştır. Sadece 1 hastada 7 gün hospitalizasyon gerektiren geç başlangıçlı OHSS ortaya çıkmıştır.

İlginç olarak oosit toplama günü ve 4 gün sonra 1500 IU hCG– OHSS için düşük riskli kadınlarda – luteal fazı bir nebze kırtarmış olup ek luteal faz desteği gerektirmemiştir. Bu sonuç aynı zamanda OHSS için düşük riskli kadınlarda uzun luteal faz desteğine ihtiyaç olmadığına da işaret etmektedir.

Modifiye luteal-faz desteği ve GnRH agonist tetikleme sonrası: yoğun luteal östrojen ve progesteron uygulaması

Babayof ve arkadaşları OHSS için yüksek riskli hastalarda GnRHa ile tetikleme sonrası estradiol ve progesteronla yoğun luteal destek uygulamışlardır. Ancak bu yöntemin reproduktif açıdan sonuçları tam bir hayal kırıklığı olmuştur. Ardından Engmann ve ark (2008), OHSS için yüksek riskli hastalarda (n=33) benzer bir yöntem izlemiştir ve OHSS'den başarılı bir şekilde korunurken makul gebelik oranlarını da sağlayabilmişlerdir. Öbür yandan hCG ile tetiklenen kolda OHSS ihtimali %30 civarındadır. Bu sonuçlar yakın dönemde Imbar ve arkadaşları tarafından gözlemsel bir çalışma ile desteklenmiş ve donma-çözme siklusuyla karşılaştırılmıştır. Yazarlar taze uygulama sonrası %27 canlı doğum oranı rapor etmişlerdir. Son olarak 2010-2011 arası dönemde tedavi edilmiş 67 yüksek riskli OHSS hastası GnRHa ile tetiklendikten sonra Engmann protokolüne benzer yöntemle tedavi edilmiştir. Ancak gebelik sonuçları yine tam bir hayal kırıklığı olmuştur. Griffin ve arkadaşlarına göre oosit tetikleme günündeki estradiol seviyelerine göre hastalar sınıflandırılmalıdır. Estradiol seviyeleri 4000 pg/ml üzerinde olanlarda yazarlar sadece Engmann protokolünde ki gibi yoğun bir destek önerirken altında çift tetikleme (GnRHa + 1000 IU hCG) ve yoğun destek kombinasyonu önermektedir.

OHSS

ESHRE tarafından verilen bir bildiride IVF için yapılan ovaryan uyarımlar da OHSS halen ciddi komplikasyonlardan biridir. 33 ülkenin 26 tanesinde OHSS rapor edilmiştir. 2007 yılında 2470 OHSS rapor edilmiş olup tüm siklusların %0.7'ne karşılık gelmektedir. OHSS sıklığında ciddi bir farklılık söz konusudur: UK (%1.3) ve Rusya (%1.8) en yüksek orana sahipken Almanya ve İspanya'da en düşük seviyelerdedir (%0.3). Ancak OHSS'nin tahmin edilenden daha az rapor edildiği düşünülmektedir.

Önemli bir konuda OHSS'nin ölümcül sonuçlarının olabileceğidir. İngiltere tabanlı bir veri dökümüne göre 2003 – 2007 yılları arasında OHSS'e bağlı 4 ölüm bildirilmiştir ki 100.000 siklusla 3 ölüm anlamına gelmektedir. Hollanda'dan yapılan raporda benzer rakamları vermektedir. Önemli bir tespit tüm ölümlerin hCG ile tetiklenen ve oositlerin dondurulduğu sikluslarda olmasıdır.

OHSS ve GnRHa ile tetikleme

OHSS'nin tamamen elimine olması GnRHa ile yapılan tetiklemenin en büyük avantajıdır. Bunun nedeni hCG'e göre daha az yarılanma ömrüne sahip endojen LH'nin ortama salınması nedeniyle lutealiz olmasıdır. Ovulasyonun 8. Günü trofoblastlardan salınan hCG hormonunun ölçülebilir hale gelmesiyle birlikte artık korpus luteumun kurtulması çok zordur ve bu da gebelik ile ilişkili geç OHSS ihtimalini ortadan kaldıracaktır. Beraber düşünüldüğünde GnRH antagonist siklusla GnRHa ile tetikleme ileride hayal edilen OHSS'siz klinik hayalinin gerçeğe dönüşmesidir.

Şimdiye kadar İngilizce literatürde sadece 1 tane şiddetli OHSS vakası GnRHa ile tetikleme sonrası rapor edilmiştir. 30 yaşında ve erkek faktör nedeniyle infertiliteden mustarip bir kadın hasta ilk siklusunda OHSS olmuştur. hCG günü estradiol seviyesi 10.041 pg/ml'dir ve 13 oosit toplanmıştır. Hospitalize edildikten sonra düşük doz heparin ve kabergolin (0.5 mg/ gün) ile albümin de içeren iv hidrasyon tedavisi almıştır. Hemogloblin konsantrasyonunun 8g/dl'ye düşmesi nedeniyle oosit toplandıktan 2 gün sonra kan transfüzyonu ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Önemli bir noktada GnRHa ile tetikleme sonrası 0.41 iken 0.35'in altına düşmesi nedeniyle transfüzyon yapılmıştır. Arkasından 3.9 litre kanla bulaşmış asit aspire edilmiştir. Dolayısıyla mevcut vaka bildiriminde OHSS tanısı klinik olarak konulamamıştır.

Cochrane derlemeleri ve GnRH ile tetikleme

GnRHa ve hCG'yi karşılaştıran yeni bir meta-analize göre son oosit maturasyonu için GnRHa düşük canlı doğum oranları nedeniyle rutin olarak tercih edilmemelidir. Hatta taze uygulamalarda YUT'de GnRHa ile tetiklemenin test edildiği daha ileri çalışmalara da kötü gebelik oranları nedeniyle gerek yoktur şeklinde ifade de eklenmiştir. Ancak bu yorumlar henüz çok erken yapılmıştır ve modifiyeli luteal faz ile beraber hem OHSS'nin azaldığı hem de hCG ile tetikleneneler ile benzer gebelik oranlarının lanse edildiği yeni çalışmaları içermemektedir. Dolayısıyla elmalar ile portakallar toplanmaktadır.

Öngörücü faktörler ve OHSS için riskli kadınlarda hastalar nasıl ele alınmalıdır

Her ne kadar GnRH agonist tipini, FSH dozunu, stimulasyon suresini ve tetikleme yöntemini seçerken birçok yöntem olsada OHSS'yi öngörmek zordur. OHSS'yi öngören faktörler birincil ve ikincil etkenler olarak sınıflandırılabilirler. En önemli birincil faktörler: yüksek anti-mullerian hormon, fazla antral follikul sayısı, PKOS, izole PKOS özellikleri ve daha önce OHSS hikayesidir. Tersine ikincil faktörler OHSS'yi %87 oranında öngörebilirler. Örnek olarak 14 adet 11 mm ve üstü follikul varlığı verilebilir. GnRHa ile tetiklemeye karar verildikten sonra artık birkaç klinik seçenek mevcuttur.

Üreme potansiyelini korumak için taze transfer ve düşük doz hCG eklenmesi

Bu yöntem ile artık OHSS riskinde belirgin azalma ve doğum oranlarında anlamsız farklar ile beraberdir. Bu yöntem 118 hasta içeren yeni yapılmış RCT ile kontrol edilmiştir ve hCG kolunda OHSS %3 iken GnRHa ile tetiklenen kolda sıfırdır. 25 follikulun üzerinde tamamını dondurma veya estradiol ve progesteron ile yoğun luteal faz desteği önermekteyiz.

Taze transfer ve yoğun luteal destek

Çift tetikleme (1000 IU hCG) ile beraber taze transfer ve beraberinde 4000 pg/ml'den daha az estradiolu olanlarda yoğun estradiol – progesteron desteği yöntemidir.

Hepsini dondur politikası

Eğer hepsini dondurma politikası uygulanırsa en şiddetli OHSS vakaları bile alt edilebilir. Kriyo-teknolojisinde ki ilerlemeler sayesinde mükemmel ve risksiz kümülatif gebelik oranları rapor edilmiştir.

GnRH agonsit tetikleme: diğer faydaları

Özellikle oosit vericilerinde GnRH agonist ile tetikleme tercih edilmesi gereken yöntemdir. Avantajları OHSS'nin eradikasyonu, artmış over hacmine bağlı abdominal distansiyonun ve ağrının az olması ile kanamaya kadar gecen surenin kısa olmasıdır. Ayrıca agonist ile tetikleme tekrarlayan IVF başarısızlığı, bos follikul sendromu ve tekrarlayan seferler matur oosit elde edilememesi gibi durumlarda da tercih edilebilir.

Sonuç

Son 2 yılda ki hızlı gelişmeler GnRHa'in son tetikleme için önemli bir alternatif olduğu iddiamızı desteklemektedir. GnRHa ile tetikleme hCG ile karşılaştırıldığında daha güvenli, hasta dostu ve bazı fizyolojik avantajlar içermektedir. Her ne kadar GnRHa ile tetikleme sonrası en uygun luteal destek halen araştırılmakta ise de otomatik hCG ile yapılan tetiklemenin özellikle OHSS'den korunma anlamında sorgulanma zamanı gelmiştir.