

Final Oosit Matürasyonu İçin GnRH Agonist Tetikleme Kullanımında Güncel Yaklaşım

Current Approaches to the Use of GnRH Agonist Trigger for Final Oocyte Maturation: Review

Ali SEVEN,^a
Hikmet HASSA^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kütahya

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 10.12.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ali SEVEN
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Kütahya,
TÜRKİYE/TURKEY
draliseven@hotmail.com

ÖZET In vitro-fertilizasyon protokollerinde gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri (GnRH-A)'nin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRH'a)'nin final oosit matürasyonu için kullanımı mümkün olmuştur. Bu durum; insan koryonik gonadotropini (hCG) kullanımı ile kıyaslayınca ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS)'nin belirgin olarak azalmasına neden olmuştur. Bu alandaki son gelişmeler GnRH'a kullanımı önerisini güçlendirmiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar; standart luteal faz desteği (LFD) protokolleri uygulanmasına rağmen GnRH'a tetikleme sonrasında belirgin luteal faz yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda modifiye ve yoğun LFD protokolleri kullanılarak; hCG tetikleme ile kıyaslanabilecek kadar iyi reproduktif sonuçlar elde edilmiştir. GnRH-A eşliğinde yapılan ovaryan stimülasyon protokolü ve GnRH'a tetiklemenin birlikte kullanıldığı tedavi şekli, kontrollü ovaryan hiperstimülasyona normal ve yüksek ovaryan yanıt veren hastalarda tercih edilmektedir. Ayrıca, GnRH'a tetikleme; stimülasyona verilen ovaryan yanıtı hesaba katarak bireyselleştirilmiş LFD uygulama imkanı sağlamaktadır. Yapılan son çalışmaların sonuçlarına bakarak; gelecekte GnRH-A protokol uygulanan bütün hastalarda modifiye LFD protokollerinin takip ettiği GnRH'a tetiklemenin kullanılacağını söylemek mümkündür. Ayrıca "dual trigger" ve yoğun LFD uygulamaları ile oldukça iyi reproduktif sonuçlar elde etmenin mümkün olacağı kanaati oluşmuştur.

Anahtar Kelimeler: GnRH'a tetikleme; OHSS; luteal faz desteği

ABSTRACT After the introduction of gonadotropin releasing hormone antagonists (GnRH-A) for use in in vitro fertilization protocols, utilization of gonadotropin releasing hormone agonists (GnRH'a) for final oocyte maturation has become possible. This practice led to a remarkable decrease in frequency of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) when compared to the use of human chorionic gonadotropin (hCG). Recent knowledge in this field supports the grounds for utilization of GnRH'a. Initial studies on this subject showed significant rate of luteal phase failure following GnRH'a trigger, despite administration of standard luteal phase support (LPS) protocols. Later studies used modified and dense LPS protocols with favorable reproductive results that are comparable to hCG trigger. Combination of GnRH'a trigger with ovarian stimulation protocol accompanied with GnRH-A is preferred in patients who give normal or elevated response to controlled ovarian hyperstimulation. Moreover, GnRH'a trigger enables personalized LPS applications by accounting for ovarian response to stimulation. Considering the results of recent studies, it is possible to say that GnRH'a trigger followed by modified LPS protocols will be administered in all patients undergoing GnRH-A protocol in the future. Furthermore, it has been convinced that quite favorable reproductive results would possibly be achieved with utilization of "dual trigger" and dense LPS applications.

Keywords: GnRH'a trigger; OHSS; luteal phase support

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulayıcısı olan hekimler, optimum ovaryan stimülasyon ve başarılı tedavi sonuçları [ciddi ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik

oranlarının minimize edildiği] arasındaki dengeyi koruma arayışındadır. İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi sırasında final oosit matürasyonu (FOM) için genellikle insan koryonik gonadotropini (hCG) kullanılmaktadır. Ovulasyonu tetiklerken hCG kullanılmasının sebebi; organizmada endojen luteinizan hormon (LH) ile benzer etkiler oluşturmaktır. hCG'nin yarı ömrünün endojen LH'den daha uzun olması ve bu durumun uzamış luteotrofik etki yapması OHSS riskini artırmaktadır.¹ Ek olarak; hCG'nin uzamış LH benzeri etkisine bağlı supra-fizyolojik luteal faz steroid (östradiol ve progesteron) seviyelerinin oosit kalitesi ve endometriyal reseptivite üzerine olumsuz etkileri vardır.^{2,3} Gonen ve ark., 25 yıl önce yaptıkları çalışmada gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRHa)'nin yaklaşık 40 yıldır ovülasyon tetiklemede kullanılan hCG'ye alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.⁴ OHSS genel olarak ya hCG uygulamasından 3-7 gün sonra (erken başlangıçlı) ya da 12-17 gün sonra (geç başlangıçlı) ortaya çıkmaktadır. 1990'lı yıllarda OHSS için yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda hCG tetikleme uygulaması yapılmaz ve siklus iptal edilirdi.⁵ Ancak, siklus iptalinin hastada hayal kırıklığı oluşturmamasının yanında zaman ve para kaybettirmesinden dolayı, OHSS'den korunurken aynı zamanda kabul edilebilir tedavi sonuçlarına ulaştıran metotlar geliştirilmiştir.

İlk kez; Itskovits-Eldor ve ark., ciddi OHSS gelişme riskinin yüksek olduğu gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri (GnRH-A) protokolü ile kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) ve GnRHa ile tetikleme yaptıkları hasta serisinin sonuçlarını 2000 yılında literatüre sunmuşlardır. Araştırmacılar, OHSS semptom ve bulgusuna rastlamadıklarını ve %50 gebelik oranına ulaştıklarını bildirmişlerdir.⁶ GnRHa tetikleme sonrası genellikle yeterli matür oosit toplandığı, embriyo gelişiminin olduğu ve implantasyon potansiyeline sahip oldukları görülmüştür. Ancak bu hastalarda oluşan luteal faz yetmezliği (LFY)'ne bağlı olarak, erken gebelik kayıplarının fazla olduğu ve devam eden gebelik oranlarının düşük olduğu da net olarak ortaya konulmuştur.⁷⁻⁹ Burada değinilmesi gereken önemli nokta ise; söz konusu LFY'nin standart lu-

teal faz desteği (LFD) ile üstesinden gelinememesidir.²

Luteal faz problemlerinin çözümü için üretilen metotlardan biri de "freeze-all" olarak adlandırılan ve GnRHa tetikleme sonrası oluşan embriyoların bir sonraki natürel sıklusta transfer edilmek üzere dondurulmasıdır.¹⁰ Böylece ciddi OHSS'nin elimine edildiği ve OHSS-free kliniklerin hedef olarak belirlendiği GnRH-A protokolü ve GnRHa tetiklemenin birlikte kullanıldığı KOH protokolleri önemli bir araç hâline gelmiştir.^{5,10}

OVÜLASYON TETİKLENMESİNDE GnRHa VE hCG'NİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

hCG; üretimi kolay ve LH'ye göre daha uzun yarı ömrü olan bir moleküldür. YÜT tedavilerinin FOM aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tipik olarak IVF sikluslarında tek bolus doz üriner hCG (5000-10.000 IU) ya da rekombinant hCG (250 µg) yapıldıktan 36 saat sonra oosit toplama işlemi yapılmaktadır.¹¹ Fizyolojik mid-siklus LH piki yaklaşık olarak başlamasından 48 saat sonra sona ermektedir. hCG aracılı LH aktivitesi ise fizyolojik olandan farklı olarak luteal fazda etki göstermektedir. Supra-fizyolojik düzeylerde olan bu LH aktivitesi birçok korpus luteumu stimüle etmekte ve yüksek serum östradiol ve progesteron konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca bu durum; hipofizden salgılanan endojen LH düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır.¹² FOM için hCG uygulanması hâlinde ekzojen hCG'ye bağlı ve luteal fazda yaklaşık 8-10 gün süren bir LH aktivitesi olmaktadır. Bu LH aktivitesi implantasyon başarısı için gerekli olan vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve bazı sitokinlerin salınımında artış olmasını da sağlamaktadır. hCG salınımı, ovülasyonun 8. gününden sonra tedricen implante olan embriyonun görevi hâline gelmektedir.¹³

KOH yaparken GnRH antagonist kullanılan IVF sikluslarında ovülasyon tetiklenmesi bolus doz GnRH agonist ile yapıldığında; GnRH agonist hipofizdeki GnRH reseptörlerinde GnRH-A'ların yerini almakta ve bu durum gonadotropinlerde tıpkı

natürel sıklularda olduğu gibi mid-siklusta ani bir artış (flare-up) etkisi yapmaktadır.¹¹ Natürel sıklulardaki LH artışı üç fazlıdır ve 48 saat sürer. Oysa; GnRHa ile tetiklenen sıklulardaki LH artışı iki fazlıdır ve yaklaşık 24-36 saat sürmektedir.^{14,15} Bu durum FOM için GnRHa kullanıldığı zaman hipofizden salınan total gonadotropin miktarında belirgin bir azalma ile sonuçlanmaktadır.^{4,15} Böylece GnRHa tetikleme kullanılan KOH sıklularda erken luteal fazdaki endojen LH konsantrasyonu dramatik olarak düşmektedir.¹⁶ Sonuç olarak; erken luteal fazda olması gereken endojen LH seviyelerini ve/veya reproduktif sonuçları korumak için standart LFD'de modifikasyonlar yapma gereği oluşmuştur.¹⁷ Bu konuda yapılan bir Cochrane meta-analizinde; hCG kullanılan taze otolog sıklulardaki canlı doğum oranları %31 iken GnRHa kullanılan sıklularda %12'dir. Donör sıklularda hCG ve GnRHa kullanılan gruplar, canlı doğum oranları açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı meta-analizde hCG ve GnRHa kullanılan sıklularda OHSS oranları da karşılaştırılmış ve hem donör sıklularda hem de taze otolog sıklularda GnRHa kullanılan grupta OHSS belirgin olarak daha az bulunmuştur.¹⁸

OVÜLASYON TETİKLEME VE LUTEAL FAZ DESTEĞİNDE MODİFİYE TEKNİKLER

"DUAL TRIGGER"

"Dual trigger"; Shapiro ve ark. tarafından 2008 yılında tanımlanmış, içinde erken luteal fazdaki LH eksikliğini giderecek olan bolus olarak düşük doz hCG'yi ve GnRHa tetiklemenin faydalarını barındıran bir metottur.¹⁹ "Dual trigger" genellikle standart luteal faz desteği ile devam etmektedir. Shapiro ve ark., polikistik over sendromlu (PKOS) veya ultrasonografi (USF)'de PKOS benzeri görünüme sahip OHSS için yüksek risk altındaki 182 hastayı dâhil ettikleri retrospektif bir çalışmada "dual trigger"ın etkilerini incelemişlerdir. Hastalara FOM tetikleme gününde 4 mg bolus doz löp-rolid asetat ve ek olarak ortalama 1.428 IU hCG verilmiştir. Hastaların her birinden ortalama olarak 20 oosit toplanmıştır. Blastokist transferlerini takiben elde edilen transfer başına gebelik oranı

%58'dir. Bütün hastalar arasında yalnızca bir kişide geç başlangıçlı OHSS gelişmiştir.²⁰ Griffin ve ark.nın yaptığı retrospektif kohort çalışmaya ise yüksek OHSS riski olan ve pik östradiol değeri <4.000 pg/mL olan hastaların olduğu 102 IVF sıklulu dâhil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmış ve sadece GnRHa ile ya da GnRHa + 1.000 IU hCG ile FOM için tetikleme yapılmıştır. Bütün hastalara yoğun luteal destek uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; gruplar arasındaki canlı doğum oranları "dual trigger" grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Oranlar GnRHa tetikleme grubunda %32,9 iken "dual trigger" uygulanan grupta %52,9'dur. GnRHa grubunda hiç OHSS görülmez iken; "dual trigger" grubunda sadece bir hafif OHSS görülmüştür.²¹

GnRHa TETİKLEME SONRASI hCG İLE MODİFİYE LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Bu yöntemin temel amacı, GnRHa ile yapılan ovülasyon tetiklemesinden sonra erken luteal fazda yetersiz olan endojen LH'yi hCG ile yerine koymaktır. Böylece implantasyon ve ovaryan steroid sentezi için gerekli LH salgısı sağlanmış olmaktadır.¹¹ Castillo ve ark. bir çalışmalarında, GnRHa tetikleme sonrası aralıklı olarak düşük doz hCG uyguladıkları OHSS için yüksek riske sahip 192 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastalara "oocyte pick-up (OPU)" gününden itibaren 3 günde bir 1.000 IU, 500 IU ya da 250 IU hCG uygulamışlar ve %43,8 oranında klinik gebelik oranı elde etmişlerdir. Ancak, %4,1 oranında orta ve %3,6 oranında ciddi OHSS komplikasyonları oluşmuştur.²² Humaidan ve ark., yaptıkları birkaç çalışmada hem normo-responder hem de high-responder hastalarda yapılan GnRHa tetikleme sonrası HCG kullanımının reproduktif sonuçları normalize ettiğini bildirmişlerdir.^{16,17,23}

Humaidan ve ark. OHSS için düşük veya riske sahip 390 hastayı dâhil ettikleri randomize kontrollü çalışmada, GnRHa tetiklemeyi takiben luteal faz desteği için hCG uygulaması ve yalnız hCG ile tetikleme metotlarının sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Hastaları; ≥ 11 mm folikül sayısı ≤ 14 adet ise düşük risk grubuna (randomize kontrollü çalışma 1, grup A ve grup B'yi içermektedir), ≥ 11 mm

folikül sayısı 15-25 adet ise yüksek risk grubuna (randomize kontrollü çalışma 2, grup C ve grup D'yi içermektedir) dâhil etmişlerdir. Her iki gruptaki hastalar GnRH α tetikleme + OPU sonrası hCG (grup A ve grup C) ve yalnız hCG (grup B ve grup D) tetikleme uygulamaları ile kendi aralarında randomize edilmiştir. Düşük risk grubundaki GnRH α tetikleme+OPU sonrası hCG uygulaması grubundaki hastalara (grup C) OPU'dan 5 gün sonra tekrar hCG uygulanmıştır. Grup A'da hiç OHSS görülmez iken grup B'de geç başlangıçlı iki (%3.4) OHSS olması görülmüştür. Tersine OHSS için düşük riske sahip hastalarda grup C'de OHSS görülmemiş iken grup D'de iki geç başlangıçlı OHSS görülmüştür. Çalışmaya dâhil edilecek hastalar seçilirken ≥ 11 mm 25'ten fazla folikülü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma dışı bırakılan bu hastalar için "freeze-all" uygulaması kullanılmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında reproduktif sonuçlar açısından fark saptanmamıştır.²⁴

GnRH α TETİKLEME SONRASI YÜKSEK DOZ ÖSTRADİOL VE PROGESTERON İLE MODİFİYE LUTEAL FAZ DESTEĞİ

GnRH α tetiklemenin çalışmalarda kullanıldığı ilk zamanlarda, reproduktif sonuçların GnRH α tetikleme kullanılan hasta gruplarında daha kötü olduğu görülmüştür.^{9,25} Bu durum; erken luteal fazda endojen LH'nın ve standart LFD'nin yetersiz olması ile açıklanmıştır. İlk kez 2006 yılında yaptıkları çalışmada Babayof ve ark., OHSS için yüksek risk altında olan ve GnRH α ile tetikleme yapılan hastalarda yüksek doz östradiol ve progesteron kullanımını tanımlamışlardır, ancak bu çalışmada da reproduktif sonuçların iyi olmadığı bildirilmiştir.²⁶ Sonrasında Engmann ve ark. OHSS için yüksek risk altında olan 40 yaş altı 66 hastayı dâhil ederek prospektif randomize kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Kontrol ve çalışma gruplarındaki tüm hastalara OPU gününden itibaren negatif gebelik testine kadar ya da transvajinal USG'de fetal kalp atımı görülene kadar her gün 50 mg intramusküler (IM) progesteron verilmiştir. Ek olarak GnRH α grubuna OPU gününden bir gün sonra başlayarak negatif gebelik testine kadar ya da 10. gebelik haftasına kadar günaşırı transdermal 0,3 mg "patch" östradiol uygulanmıştır. Sonuç olarak; implantasyon, klinik

gebelik ve devam eden gebelik oranlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, ancak çalışma grubunda hiç OHSS görülmez iken kontrol grubu hastaları arasında %31 oranında, şiddeti çeşitli seviyelerde olan OHSS görülmüştür.²⁷ Orvieto ve ark.nın OHSS için yüksek riskli 67 hastayı dâhil ederek yaptığı bir kohort çalışmada ise Engmann ve ark.nın çalışmasında belirtilen yoğun luteal destek uygulamalarına rağmen implantasyon ve klinik gebelik oranları, daha önce yaptıkları benzer ama yoğun luteal destek içermeyen çalışmanın sonuçları ile kıyaslanabilir seviyede düşük kalmıştır.^{28,29} Griffin ve ark. 2012 yılında yeni bir yaklaşım olarak hastaları luteal destek için FOM tetikleme günündeki östradiol konsantrasyonlarına göre ikiye ayırmayı önermişlerdir. Araştırmacılar, buna göre; östradiol konsantrasyonu >4.000 pg/mL olanlarda daha önce tanımladıkları LFD'yi ve östradiol konsantrasyonu <4.000 pg/mL olanlarda ise "dual trigger" (GnRH α +1.000 IU hCG)'e ek olarak yoğun LFD'yi vermeyi önermişlerdir.²¹

GnRH α tetikleme sonrası LFD için ideal progesteron uygulama yolu tartışmalı bir konudur. Ancak bu hastalarda anormal luteal faz varlığı ve monitörizasyon ihtiyacından dolayı gelecekte muhtemel olarak IM yol tercih edilecektir. Östradiol uygulaması ise karaciğerden ilk geçiş etkisini ortadan kaldırma ve diğer veriliş yolları ile ilgili çalışma olmadığı için transdermal "patch" yolu ile yapılmaktadır.³⁰

GnRH α TETİKLEME SIRASINDA BAŞARININ ÖNGÖRÜSÜ

Kummer ve ark.nın 316 IVF siklusunu dâhil ederek yaptıkları retrospektif kohort bir çalışmaya göre; klinik gebelik oranlarının en önemli prediktör değerleri FOM için tetikleme gününde bakılan serum LH ve östradiol konsantrasyonlarıdır. Tetikleme gününde serum östradiol seviyeleri ≥ 4.000 pg/mL olan hastalarda ortalama serum LH seviyeleri; 3,5 IU/L olup, serum östradiol seviyeleri <4.000 pg/mL olan gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Bu çalışmanın sonucuna göre; OHSS için yüksek riske sahip hastalarda GnRH α tetikleme yapılması için GnRH-A protokol seçilmeli, tetikleme günü östradiol değeri ≥ 4.000 pg/mL olan hastalarda yoğun luteal östradiol ve progesteron desteği veril-

melidir. Serum östradiol değeri ≥ 4.000 pg/ml olan grupta gebelik oranlarının oldukça iyi olduğu gözlenmiştir. Tersine OHSS için yüksek risk altında olan ve serum pik östradiol değeri < 4.000 pg/mL olan hasta grubunda GnRHa tetikleme sonrası gebelik oranları düşüktür. Araştırmacılar, bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak; serum pik östradiol değeri < 4.000 pg/mL olan hasta grubunda ovülasyon tetikleme gününde GnRHa'ya 1.000 IU hCG eklemek ya da tetiklemeden 35 saat sonra (OPU gününde) 1.500 IU hCG eklemekle daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini belirtmişlerdir.³¹ Bu konuyla ilgili aynı merkezden yapılan başka bir çalışmada, GnRH-A protokol ve GnRHa ile tetikleme yapılan 508 olog ve donör IVF siklusu incelenmiştir. Bütün hastaların GnRHa tetikleme sonrası 8-12. saatler arasında LH, östradiol ve progesteron hormon seviyelerine bakılmıştır. Çalışmanın temel amacı bu protokolün uygulandığı hasta grubunda toplanan toplam ve matür oosit sayısını öngörebilecek parametreleri saptamaktır. Çalışma sonucunda OPU sırasında toplanacak oosit sayısını predikte edebilecek LH ve progesteron seviyeleri için net bir eşik değeri belirtilmemiştir. Ancak "boş folikül sendromu (BFS)" gelişen tüm hastaların düşük LH (< 15 IU/L) ve progesteron ($< 3,5$ ng/mL) seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar; GnRHa tetikleme sonrası LH ve progesteron ölçümünün; hem OPU öncesi BFS ihtimalini öngörüp hastalara danışmanlık verebilmek hem de hCG ile tekrar tetiklemeye karar verebilmek için kullanışlı bir araç olduğunu ifade etmişlerdir.³²

OHSS VE GnRHa TETİKLEME

OHSS son yıllarda giderek azalmakla birlikte günümüzde hâlâ IVF sikluslarına bağlı oluşan majör komplikasyonlardan biridir. "European Society of Human Reproduction and Embrology (ESHRE)"nin hazırladığı bir rapora göre, 2010 yılında Avrupa'da 1.500 hasta bildirilmiştir. Bu rakam tüm stimüle edilmiş hastaların %0,3'ünü temsil etmektedir (2009 yılında %0,8). OHSS ölümcül olabilecek bir komplikasyondur ve ölüm oranı literatürde 100.000 IVF siklusunda 3 olarak bildirilmiştir. Bu ölümlerin olduğu hastalara ovülasyon için hCG uygulanmış ve "freeze all" stratejisi planlanmıştır.^{11,33}

GnRHa tetiklemenin en önemli faydalarından biri OHSS'nin neredeyse tamamen elimine edilmesidir. Bu fenomeni açıklayan mekanizma ise; bolus doz GnRHa verilen hastada lutealiz olması ve endojen LH'nin yarı ömrünün hCG ile kıyaslayınca oldukça kısa olmasıdır.¹¹ Trofoblastlardan salgılanan endojen hCG ovülasyondan sonraki 8. günde kanda ölçülebilir düzeye çıkmaktadır.³⁴ 8. gün korpus luteumları kırtarmak için geç bir zamandır. Bu durum GnRHa tetikleme kullanımının geç başlangıçlı OHSS'yi neredeyse tamamen elimine etmesini açıklamaktadır.¹³

GnRHa tetikleme sonrasında nadir de olsa ciddi OHSS hastaları görülebilmektedir. İngiltere'den 2011 yılında erken başlangıçlı bir ciddi OHSS hastası bildirilmiştir. Bu vaka, 30 yaşında PKOS olan ve erkek faktöre bağlı IVF uygulanan bir hastadır. Tetikleme günü östradiol konsantrasyonu 13.041 pg/mL'dir ve OPU'da 13 oosit toplanmıştır. Ayrıca, hematokrit konsantrasyonu OPU günü %41 iken OPU günü %37 olmuştur. Hastadan tetikleme sonrası 3-4 günde 3,9 L kanlı asit drene edilmiştir. Bu durum, OPU sırasında oluşmuş bir kanama komplikasyonuna bağlı ortaya çıkmış olabilir.^{11,35} Seyhan ve ark.nın yaptığı retrospektif kohort çalışmaya 23 hasta dâhil edilmiş ve bu hastalara tetiklemeden 35 saat sonra 1500 IU hCG yapılmıştır. hCG dozu uygulandıktan 1 saat sonra OPU yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hepsi OHSS için yüksek riske sahiptir. Toplam 6 hastada ciddi OHSS gelişmiştir ve bunlardan 5'i erken başlangıçlıdır.³⁶ Bu sonuçlara bakıldığında; "GnRHa tetikleme kullanılsa dahi OHSS açısından dikkatli olunmalı" yorumunu yapmak mümkündür.

BOŞ FOLİKÜL SENDROMU

BFS, GnRHa tetiklemenin kullanılmasıyla birlikte karşımıza çıkan handikaplar arasındaki yerini almıştır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. BFS; YÜT'de ovaryan stimülasyon sonrasında normal görünen foliküler gelişim ve östradiol seviyelerine rağmen hiç oosit elde edilememesi ile karakterize bir durumdur.³⁷ Honnma ve ark. 2 hastayı içeren tecrübelerinde, OHSS için yüksek riske sahip hastalarda GnRH-A protokol ve GnRHa tetikleme uygulamışlardır. Yapılan OPU'lar sonrasında her iki

hastanın folikül sayısı ve büyüklüğü yeterli olmasına rağmen oosit elde edememişlerdir. Araştırmacılar, hastalara ilk OPU'dan sonra hCG uygulamak kaydıyla her ikisinden de yeterli sayıda matür oosit elde etmişlerdir.³⁸ Literatürde benzer çalışmalar mevcuttur.³⁹ Bunun üzerine Castillo ve ark., tetikleme için GnRHa kullanılan donör sikluslarını ve hCG kullanılan IVF sikluslarını geriye dönük olarak analiz etmişlerdir. 2.034 donör ve 1.433 IVF hastası karşılaştırılmış ve BFS oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır³⁷ Asada ve ark., bir vaka serisi ile GnRHa tetikleme sonrası oluşan BFS hastalarının yönetimi hakkında birtakım önerilerde bulunmuşlardır. Bu öneriler; GnRHa trigger sonrası OPU günü tek overe OPU yapılması ve eğer oosit yoksa ya da çok az ise serum progesteron seviyesine bakılması, sonrasında ise serum progesteron seviyesi yüksek değilse hCG ile ikinci bir tetiklemeyi takiben ikinci OPU'nun bilateral overlere yapılması, son olarak da OPU'da toplanan bütün oositlerin daha sonra transfer edilmek üzere dondurulması şeklindedir.⁴⁰

SONUÇ VE ÖNERİLER

GnRHa tetikleme, son yıllardaki gelişmeler sayesinde güvenli ve hasta dostu bir yöntem hâline gelmiştir. Ayrıca, hCG tetiklemeye göre fizyolojiye daha yakın olması nedeni ile avantajlar içermektedir. Bu hastalarda yapılması gereken en ideal LFD şekli hâlâ araştırılmaktadır. Ancak; özellikle yüksek risk altındaki hastaları OHSS'den korumak için GnRHa tetikleme de bir seçenek olarak düşünülmelidir. GnRHa tetikleme kullanımı sırasında hastala-

rın yönetimini detaylı olarak incelediğimiz bu derlemenin sonucunda, konusunda otör olarak bilinen bilim adamlarının çalışmalarında yazdıkları önerileri özetlemek istedik. Bu bağlamda; OHSS için yüksek riske sahip hastalarda GnRH-A protokolü ve GnRHa tetikleme önerilebilir. Eğer GnRH-a ile tetiklemeden 12 saat sonra bakılan LH değeri >15 IU/L ise ve progesteron değeri >3,5 ng/mL ise toplanacak oosit miktarının yeterli olacağı düşünülebilir. Geç foliküler fazda hastada mevcut olan 12 mm'lik folikül sayısı 15'ten fazla ise tetikleme günü östradiol seviyesine bakarak karar vermekte fayda vardır. Eğer östradiol konsantrasyonu <4.000 pg/mL ise "dual trigger" uygulanabilir. Östradiol konsantrasyonu >4.000 pg/mL ise GnRHa tetiklemeyi takiben OPU günü 1.500 IU hCG ile luteal destek önerilmektedir. GnRHa tetikleme sonrası LFD amaçlı tekrarlayan hCG dozları verebilmek ve bireyselleştirilmiş LFD için sık aralıklarla (tetiklemeden 12 saat sonra, OPU günü vb.) hormonal değerlendirme yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Günümüzde GnRHa tetikleme kullanımı sırasında geç başlangıçlı ciddi OHSS ve BFS gibi sorunlar varlığını devam ettirmektedir. GnRHa tetikleme kullanımına yönelik daha geniş hasta serilerinde yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Weissman A, Lurie S, Zalel Y, Goldchmit R, Shoham Z. Human chorionic gonadotropin: pharmacokinetics of subcutaneous administration. *Gynecol Endocrinol* 1996;10(4):273-6.
2. Humaidan P, Alsbjerg B. GnRHa trigger for final oocyte maturation: is HCG trigger history? *Reprod Biomed Online* 2014;29(3):274-80.
3. Evans J, Salomonsen LA. Too much of a good thing? Experimental evidence suggests prolonged exposure to hCG is detrimental to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2013;28(6):1610-9.
4. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):918-22.
5. Orvieto R. Triggering final follicular maturation-hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom? *J Ovarian Res* 2015;8:60.
6. 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.
7. Griesinger G, Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Diedrich K, Van Steirteghem A, Devroey P, et al. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live birth after frozen-thawed embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2007;88(3):616-21.

8. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. 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.
9. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005;20(10):2887-92.
10. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26(10):2593-7.
11. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reprod Biomed Online* 2013;26(3):226-30.
12. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(5):236-42.
13. Humaidan P, Papanikolaou EG, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos NP, Devroey P, et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reprod Biomed Online* 2012;24(2):134-41.
14. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(4):792-6.
15. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991;56(2):213-20.
16. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2009;18(5):630-4.
17. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010;93(3):847-54.
18. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008046.
19. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Thomas S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90(1):231-3.
20. Shapiro B, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Comparison of 'triggers' using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2011;95(8):2715-7.
21. Griffin D, Benadiva C, Kummer N, Budinetz T, Nulsen J, Engmann L. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders. *Fertil Steril* 2012;97(6):1316-20.
22. Castillo JC, Dolz M, Bienvenido E, Abad L, Casañ EM, Bonilla-Musoles F. Cycles triggered with GnRH agonist: exploring low-dose HCG for luteal support. *Reprod Biomed Online* 2010;20(2):175-81.
23. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006;13(2):173-8.
24. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, et al. GnRH 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* 2013;28(9):2511-21.
25. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. 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.
26. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2006;21(5):1260-5.
27. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89(1):84-91.
28. Orvieto R. Intensive luteal-phase support with oestradiol and progesterone after GnRH-agonist triggering: does it help? *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):680-1.
29. Orvieto R, Rabinson J, Meltzer S, Zohav E, Anteby E, Homburg R. Substituting HCG with GnRH agonist to trigger final follicular maturation—a retrospective comparison of three different ovarian stimulation protocols. *Reprod Biomed Online* 2006;13(2):198-20.
30. Humaidan P, Engmann L, Benadiva C. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. *Fertil Steril* 2015;103(4):879-85.
31. Kummer NE, Benadiva C, Feinn R, Mann J, Nulsen J, Engmann L. Factors that predict the probability of a successful clinical outcome after induction of oocyte maturation with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2011;96(1):63-8.
32. Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, Nulsen JC, Benadiva CA, Engmann LL. Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH_a) trigger. *Hum Reprod* 2013;28(1):152-9.
33. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod* 2010;25(7):1782-6.
34. Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I, Van Steirteghem A, Williamson R, Akhurst R. Chorionic gonadotrophin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8-cell embryos derived from tripronuclear zygotes. *Hum Reprod* 1988;3(7):909-14.
35. Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S. 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* 2011;95(6):2029-33.
36. Seyhan A, Ata B, Polat M, Son WY, Yerali H, Dahan MH. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum Reprod* 2013;28(9):2522-8.
37. Castillo JC, Garcia-Velasco J, Humaidan P. Empty follicle syndrome after GnRH_a triggering versus hCG triggering in COS. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(3):249-53.
38. Honnma H, Hashiba Y, Asada Y, Endo T. Failure of triggering oocyte maturation with a GnRH agonist in polycystic ovary syndrome: two case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(2):239-40.
39. Stevenson TL, Lashen H. Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review. *Fertil Steril* 2008;90(3):691-8.
40. Asada Y, Itoi F, Honnma H, Takiguchi S, Fukunaga N, Hashiba Y, et al. Failure of GnRH agonist-triggered oocyte maturation: its cause and management. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(4):581-5.