

# Ovulasyon İndüksiyonunda Luteinizan Hormonun Önemi

## THE ROLE OF LUTEINIZING HORMONE IN OVULATION INDUCTION

Banu BİNGÖL\*, M. Ziya GÜNENÇ\*\*

\* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

### Özet

Folikül gelişimi ve oosit matürasyonu selüler ve endokrin mekanizmalara bağlı oldukça karmaşık bir olaydır. Gonadotropik hormonların - folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)- folikül gelişiminde önemli rolleri vardır. LH'un ovaryan steroid sentezinde ve ovulasyondaki rolleri oldukça iyi tanımlanmıştır. Ancak follikülogenez ve oosit matürasyonu üzerinde ne tür etkileri olduğu konusu ise henüz çok açık değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Ovulasyon indüksiyonu,  
Luteinizan hormon

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:120-125

### Summary

Follicular development and oocyte maturation which depends on cellular and endocrine factors, have a grift mechanism. LH and FSH have important roles in follicular development and these are well defined, but it is not clear what kind of roles they have in folliculogenesis and oocyte maturation.

**Key Words:** Ovulation induction,  
Luteinizing hormone

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:120-125

### Luteinizan Hormonun Sentezi, Salınımı ve Regülasyonu

LH 92 aminoasitten oluşan alfa ve 112-114 aminoasitten oluşan beta subünitleri olan bir hormondur. Alfa bölümü FSH, TSH (troid stimulan hormon), ve HCG (human koryonik gonadotropin) hormonlarının alfa üniteleri ile benzerdir. Hormonların biyolojik ve immünolojik özgünlüklerini beta parçaları belirler. Luteinizan hormon ön hipofizden salgılanır ve yarı ömrü 30 dakikadır. Normal LH sekresyonu için pulsatil gonadotropin releasing hormon (GnRH) salgınımına ihtiyaç vardır. Yüksek konsantrasyonlarda estrogen LH üzerinde pozitif feed back etkisine sahipken, progesteronun ise luteal fazda negatif etkisi vardır. LH'un biyolojik aktivitesi teka hücrelerde membran üzerindeki reseptörler düzeyinde gerçekleşir, bu etki hızlı ve geri dönüşümlüdür. LH, adenilat siklaz enzimini stimüle eder böylece c-AMP sentezi artar, ve steroidogenez uyarılır. Oluşan c-AMP ise piruvat kinazı aktive eder, böylece mitokondriye kolesterol

transportu artar. Mitokondriye ulaşan kolesterol pregnenolona dönüştürülür ve bu işlem androjen sentezinde hız belirleyen basamaktır. Böylece LH, teka hücrelerde androjen üretimini stimüle eder (1).

Granuloza hücrelerde LH reseptörleri, FSH stimülasyonu sayesinde foliküler fazın orta ve geç safhasında gelişir. Bu dönemde FSH ve LH, granuloza hücrelerde foliküler gelişimi destekler, aromataz aktivitesini ve inhibin üretimini artırır, folikül ve oositi ovulasyona hazırlarlar.

LH'un folikülogenez üzerindeki etkileri, folliküler gelişim basamaklarına göre değişkenlik gösterir. Tüm foliküler faz boyunca LH, üzerinde LH reseptörleri taşıyan teka hücrelerini etkileyerek androjenlerin tonik üretimini sağlar. Androjenler ise granuloza hücrelerinde estradiole dönüştürülmek üzere aromataz enzimi tarafından substrat olarak kullanılırlar. LH, aynı zamanda FSH tarafından indüklenen spesifik reseptörleri yoluyla granuloza hücre fonksiyonlarının kontrolüne katkı

lır. LH, aromataz aktivitesini doz bağımlı olarak artırır. Yüksek konsantrasyonlarda ise hücre proliferasyonu üzerinde negatif etkiye sahiptir (2). LH'nın yüksek konsantrasyonlardaki bu antiproliferatif etkisi foliküler matürasyonun optimal olduğu anda foliküler gelişimi durdurmaya hizmet eder.

### Luteinizan Hormonun Etkileri

Günümüzde gonadotropin agonisti veya antagonisti uygulanan birçok protokolda LH biyoaktivitesi baskılanmakta, hatta bazen ölçülebilir bir değer gözlenemediği derin baskılanmalar da karşımıza çıkmaktadır. **Ancak yazının okunması sürecinde GnRH analogları veya antagonistleri ile hipofiz desensitizasyonu yapılan kadınlar ve hipogonadotropik hipogonadizm olgularının benzer klinik görünümü ayrı olaylar olduğu, gonadotropin tedavisine aynı şekilde cevap vermeyebileceklerini hatırlatmak yararlı olacaktır.**

LH biyoaktivitesi her olguda baskılanmalı mıdır? LH'un eşik değeri kaç IU (internasyonal ünit) olabilir? LH'un tavan değeri belirlenebilir mi? Eğer yüksek LH seviyelerinin granuloza hücreleri üzerindeki zararlı etkisi PCOS 'lu kadınlarda gözleniyorsa ve hipogonadotropik hipogonadal kadınlarda sadece rekombinant FSH (rec.FSH) ile ovulasyon indüksiyonu gerçekleştirildiğinde estradiol replasmanı yapılmasına rağmen gebelik elde edilemiyor ise (3) ovulasyon indüksiyon protokollerinde LH'un klinik kullanımı nasıl olmalıdır? İndüksiyon esnasında foliküler fazın tercihen hangi döneminde LH düzeyleri hangi aralıkta tutulabilirse oosit kalitesi, fertilizasyon oranları, embryo büyüme hızı, implantasyon oranları, blastokist oluşumu ve klinik gebelik oranları optimum olabilir? Hangi durumlarda rekombinant luteinizan hormon (rec. LH) indüksiyona eklenmelidir? Tüm bu sorulara spekülasyon olmayan cevapların bulunması için iyi planlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

LH'un steroidogenez üzerindeki öncelikli rolü hipogonadotropik hipogonadizm olgularında iyi incelenmiştir. Bu hastalarda rekombinant FSH uygulaması foliküler gelişim sağlarken beraberinde steroid üretimi gözlenmemektedir. Ancak, LH

eklenmesi ile doza bağlı olarak artan düzeylerde estradiol üretimi gözlenmektedir (4). Estradiol ise endometriumu embryo implantasyonuna hazırlayan hormondur. Bu gözlem nedeniyle gebelik için gereken en düşük dozu tanımlayan bir LH eşik değeri tanımlanmaya çalışılmış, ancak eldeki immünoimetrik yöntemlerle tanımlanabilen kesin bir değere henüz ulaşılammıştır.

Oosit ve folikülün optimal olgunlaşmasında bir miktar LH'a ihtiyaç vardır. Normal bir folikül ve oositin gelişmesi için düşük düzeyde bir LH seviyesi yeterli görülmektedir. Foliküler gelişim için LH'un 3-5 ünite/litre gibi düşük seviyeleri yeterli görünmektedir (5). Shoham ve arkadaşlarının 1994 yılında hipogonadotropik hipogonadizmli kadınlarda LH'un 75 IU/gün kullanılmasıyla foliküllerin estradiol üretebildikleri gözlenmiştir (6).

LH, teka hücrelerinde androjen üretimini stimüle eder. Bu etkisi fetal hayattan menapoz sonrasına kadar devam eder. Son zamanlarda anlaşıldı ki; androjenler primatlarda preantral ve küçük antral foliküllerde growth faktörler gibi etkide bulunuyorlar (7). Gerçekte de androjen reseptör (AR) çokluğu granuloza hücre proliferasyonu, azlığı ise granuloza hücre apoptozisi ile korele gitmektedir. mRNA ekspresyonu sağlıklı preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinde yüksektir (8) ve daha önemlisi lokal üretilen androjenler immatür foliküllerin FSH'a cevabını artırmaktadır (9). Böylece androjenler granuloza hücrelerinde estrojen sentezinin prekürsörleri olarak kullanılırken, diğer taraftan primatlarda foliküler gelişimi artıran etkiye de sahiplerdir. Aynı zamanda FSH tedavisiyle androjen reseptörlerinde belirgin artış gözlenmiştir (10). Sonuçta androjenler primatlarda foliküler büyümeyi de başlatmaktadırlar.

### LH Düzeyleri ve Gebelik Sonuçları

1985 yılında Stanger ve ark., yüksek serum LH seviyeleri olan kadınlarda IVF başarısının anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdiler (11). Fertilizasyon, klivaj ve gebelik oranları LH konsantrasyonları ile yakından ilişkiliydi. Yüksek serum LH konsantrasyonları izlenen kadınlarda oositlerin erken dönemde atreziye olduğunu düşündü-

ren aşırı fragmantasyon ve asimetrik klivajların gözlenmesi ve gebelik oranlarının düşük bulunması; foliküler fazda yüksek LH'un fertilitiyi olumsuz etkilediği hipotezini destekledi (12).

Yüksek endojen LH düzeylerinin gözleendiği durumlarda artan oranlarda infertilite ve ilk trimester gebelik kayıpları gözlenmektedir (11). LH un yüksekliğine bağlı gelişen yüksek androjenin atreziyi tetiklemesi, oositte mayozun erken başlaması, kumulus ooforusda granülosa hücrelerinin birbirleriyle ilişkisinin bozulması gibi bazı mekanizmalarla polikistik over sendrom'lu (PCOS) kadınlarda gözlenen zayıf oosit ve embryo kalitesi ve buna bağlı azalan fertilizasyon açıklanmaya çalışılmaktadır. PCOS'lu kadınlarda GnRH analogu uygulansın veya uygulanmasın, human menopozal gonadotropin (HMG) kullanılması halinde LH konsantrasyonlarında bariz artış gözlenmemektedir. Bu durum LH un yarı ömrünün kısa olması ile açıklanır (13).

PCOS'lu kadınlarda gözlenen hiperinsülinemi nedeniyle LH'un etkisi artmaktadır. Normalde folikül çapı 9-10 mm'ye ulaştığında granülosa hücreleri LH'a cevap vermeye başlarken PCOS'lu kadınlarda foliküllerin çapının 4 mm oldukları andan itibaren granülosa hücreleri LH'a cevap verirler (14). Bir başka deyişle LH'un granülosa hücreleri üzerindeki negatif etkisi hiperinsülinemi gözlenen durumlarda gerçekleşmektedir.

Yumurta donasyon programlarını içeren çalışmalara bakıldığında ise yüksek endojen LH durumunda hormonun olumsuz etkisi, oosit ve embryo'dan daha ziyade endometrium üzerinde gözlenmektedir (15).

Yüksek değerlerde LH'un hücre gelişimi üzerindeki inhibitör etkisini gösteren çalışmalarında Hillier' LH tavan' kavramını geliştirmiştir (16). Buna göre belli bir değerin üzerinde LH granülosa hücre proliferasyonunu baskılar ve daha az olgunlaşabilmiş oositlerin atreziisini başlatır. Yine yüksek düzeylerde LH, aromataz aktivitesini de suprese eder.

Yardımcı üreme teknikleri (ART) sikluslarında plasma LH düzeylerindeki değişikliklere baktığımızda;

HMG kullanılan uygulamalarda LH, kısa yarı ömrü olması nedeniyle dolaşımdan hızlı ayrılır. HMG injeksiyonundan sonra hafif bir plasma LH yükselmesi izlenir. Bu yükselme minimal ve kısa sürelidir (17).

1986 yılından itibaren gonadotropin releasing hormon agonistleri (GnRH a) kontrollü ovarian hiperstimulasyonda geniş ölçüde kullanılmaya başlamıştır. Endojen LH'un düzeyinin düşmesiyle LH içeren ve içermeyen preparatların hangisinin tercih edilmesi gerektiği de tartışma konusu olmuştur. Deneyimler göstermiştir ki sadece FSH içeren preparatlarla hastaların çoğunda optimal sonuçlara ulaşılmıştır. LH eklenmesinden yarar görecektir hastalar ise ne yazık ki serum seviyeleri çalışılarak kesin olarak tanımlanamamaktadır (18).

Parinaud ve ark. çalışmalarında 0,1 mg/gün Triptorelin, 0,2 mg/gün Leuprorelin ve 0,3 mg/bid Buserelin'in 15 günlük uygulamaları sonrasında ölçülen ortalama serum LH konsantrasyonlarının 2 IU/L üzerinde olduğu gözlenmiş ve bu GnRH agonistleri dozlarında hastaların çoğuna dışardan LH desteği gerekmediği gösterilmiştir (19). Ancak ovarian stimülasyon ilerledikçe artan estradiol seviyeleri ile birlikte bazal LH seviyeleri daha fazla baskılanmaktadır (20). Bu durumda foliküler fazın geç döneminde LH eklenmesi ile daha yüksek estradiol seviyelerine erişilirken gebelik oranı açısından belirgin bir klinik avantaj sağlanamamıştır (21).

Flare-up etkilerinden yararlanma amacıyla GnRH agonistleri erken foliküler dönemde uygulandıklarında endojen FSH ve LH hipofizden salgılanır ve bu flare etki LH'da daha fazladır (22). Flare etkisini takibinde estradiol sekresyonu stimüle olur. Estradiol düzeylerindeki artışlar gonadotropinlere ovarian cevabı yansıtır. Flare döneminde LH düzeylerinin izlenmesi gerekli görünmemektedir.

GnRH analoglarının uzun protokollerinde ise down regülasyonun gerçekleşip, hipofiziyel desensitizasyonun gerçekleştiğini görme amacıyla LH düzeyleri çalışılmalıdır. LH supresyonunun yoğunluğu ve süresi GnRH analogunun dozu ve moleküler yapısı ile ilişkilidir. Buserelin, **Trip-**

**torelin**, Leuprorelin analoglarının yarı ömürleri sırasıyla 90, 450 ve 180 dakikadır.

Westergaard (23) ve Fleming (24) çalışmalarında plasma LH düzeyi < 0,5 IU/L bulunan ART sikluslarında daha düşük estradiol düzeyleri, ve daha az sayıda oosit ve embryo elde edilmiştir. Blastokist gelişimi ise farklı bulunmamıştır. Bu bulgular plasma LH seviyesi <0,5 IU/L'den düşük bulunan derin supresyon durumlarında LH desteği gerekebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca ovulasyon indüksiyon uygulanan hipogonadotropik hipogonadal kadınlarda estradiol amplitüdü uygulanan rec. LH dozu ile yakından ilişkilidir (25). Bütün bulgulara rağmen folikülogenezin bozulduğunu düşündüğümüz plazma LH alt sınırı eldeki standart immünometrik yöntemlerle kesin olarak tanımlanamamıştır.

GnRH antagonistlerinin kullanıldığı (ART) siklusları da, LH' a gereksinimi inceleme açısından uygun modellerdir. Antagonistler, GnRH ile kompetisyona girerek hızlı ve reversible supresyon sağlarlar. Antagonistin uygulanması ile LH paralel olarak düşmeye başlar, antagonistlerin kesilmesiyle birlikte hızla (iki ile dört gün içinde) hipofizier gonadal aks düzelir (26). Ganirelix doz çalışmasında plasma LH düzeyi doza bağlı olarak düşmekte ve endojen LH, antagonistin dozu artırıldığında kritik baskılanmalar gözlenmektedir. Bu nedenle özellikle tek doz antagonist uygulamaları başta olmak üzere antagonist uygulanan ART sikluslarında LH takibi yararlı olabilir.

GnRH agonisti uygulanan hastalardan LH seviyesi 0.5 IU/L altına düşen hastalarda erken gebelik kaybının LH seviyesi normal olan vakalara oranla 5 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle LH değeri 0.07 ile 0.5 IU/L arasında olan kadınlara eksojen LH uygulamasının ovaryan performansı arttıracığı iddia edilmiştir. Yine de eksojen LH takviyesinin ovaryan stimülasyondaki önemini anlamak için geniş prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

Coppola ve arkadaşları 2003 yılındaki çalışmalarında derin LH supresyonu (0.5 IU/L'den küçük) gerçekleşen olgularda endojen LH düşüklüğünün foliküler hipoksiyi tetiklediği ve bu yolla

oosit olgunlaşmasına ve embryo gelişmesine zararlı etkide bulunduğunu düşündüren bulgular elde ettiler (28). VEGF (vasküler endotelial growth faktör) glikoprotein yapısında bir sitokin olup granüloza ve teka hücrelerinden FSH, LH ve HCG'ye cevap olarak ve hipoksi ve artmış granüloza hücre apoptozisi durumlarında sentezlenir. Coppola'nın çalışmasında foliküler sıvıdaki VEGF yükselmeleri folikül içi hipoksi durumunun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (28).

Normal bir folikül ve oosit gelişimi için yeterli LH aktivitesinin miktarı bilinmemektedir, fakat normal bir steroidogenizin oluşması için foliküler LH reseptörlerinin %1'den azının tutulması yeterlidir (29).

1993 yılında rec.LH denenmeye başlanmış ve 2001 yılından bu yana klinik uygulamaya girmiştir. rec.LH' un dağılım yarı ömrü yaklaşık 0,7 saat ve terminal yarı ömrü 10 saat bulunmuştur (30). Avrupa rec.LH çalışma grubunun 34 hipogonadotropik hipogonadal kadını içeren doz bulma çalışmasında 75 ve 225 IU/gün rec.LH alan hastalardan 0 veya 25 IU/ gün alan gruba kıyasla daha fazla sayıda ve büyük foliküller elde edildiği ve folikül başına salgılanan estradiol düzeyinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yüksek dozda (75 ve 225 IU) rec.LH alan grupta gebelik elde edilebilirken düşük doz uygulanan diğer gruplarda (0 veya 25 IU/gün) gebelik elde edilememiştir. İlginç olarak 225 IU/gün rec.LH alan gruptaki 3 hasta hariç serum LH konsantrasyonları 1,0 IU/L düzeyinin altında kalmıştır. 75 IU/gün rec.LH alan kadınlarda optimal foliküler gelişim serum LH inin düşük (1.0 IU/L'den düşük) olmasına rağmen gözlenmiştir. Sonuçta hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda günlük 75 IU rec.LH optimal foliküler gelişim için yeterli en düşük değer olabilir. 225 IU rec.LH dozu ise zararlı etkilerin başladığı tavan değer olabilir(31).

Rec. FSH ile indüklenen GnRH agonisti ile LH konsantrasyonlarında derin supresyon görülmesi durumlarında ise IVF başarısında düşmeler gözlenebilir (24-26). GnRH antagonistlerinin kullanıldığı, Ganirelix 0,25 mg/gün stimülasyonun 6. gününde başladığı protokolde antagonistin kullanıldığı süre boyunca LH konsantrasyonları ölçüle-

bilir düzeyde (>1 IU/L) bulunmuştur. Bu endojen LH aktivitesi HCG gününde daha yüksek estradiol düzeyleri, daha yüksek oranda devam eden gebelik oranları ve daha düşük gebelik kayıpları gözlenmesinde rol oynuyor olabilir (26).

Sonuçta; yukarıda anlatılan özellikleri nedeniyle ovulasyon indüksiyonu uygulanan olgularda luteinizan hormona klinisyenin özel bir önem vermesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2002; 77;6:1170-7.
2. Yong EL, Baird DT, Yates R, Reichert LE Jr, Hillier SG. Hormonal regulation of the growth and steroidogenic function of human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:842-9.
3. Balasch J, Miro F, Burzaco I et. al. The role of luteinizing hormone in human follicle development and oocyte fertility: Evidence from in vitro fertilization in a woman with long-standing hypogonadotropic hypogonadism and using recombinant human follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1999; 10: 1678-83.
4. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle – stimulating hormone (FSH) – induced follicular development in LH and FSH – deficient anovulatory women : a dose finding study . *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1507-14.
5. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994; 9:188-91.
6. Shoham Z, Howles CM, Zalel Y, et al. Introduction of follicular growth and production of normal hormonal in spite of using a constant low dose of luteinizing hormone in women with hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 1994; 9; 431-6.
7. Vendola KA, Zhou J, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101. 2622-9.
8. Weil SJ, Vendola K, Zhou J et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1998; 83: 1479-85.
9. Hillier SG. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. Monduzzi Editore, Bologna, Italy 1999: 69-78.
10. Weil SJ, Vendola K, Zhou J et al. Androgen and follicle stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2951-6.
11. Stanger JD, Yovich JL. Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 385-93.

12. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2002; 77;6: 1170-7.
13. Filicori M, Campaniello E, Michelacci L et al. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) analog suppression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 327- 33.
14. Willis DS, Watson H, Mason HD, et al. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol. Metab* 1998; 83: 3984-91.
15. Ashkenazi J, Farhi J, Orvieto R, et al. Polycystic ovary syndrome patients as oocyte donors: the effect of ovarian stimulation protocol on the implantation rate of the recipient. *Fertil Steril* 1995; 64: 564-7.
16. Hillier SG. Ovarian stimulation with recombinant gonadotropins: LH as an adjunct to FSH . In: Jacobs HS, ed. *The New Fronttier in Ovulation Induction*. Parthenon: Carnforth UK, 1993: 39-47.
17. Anderson RE, Cragun JM, Chang RJ, et al. A pharmacodynamic comparison of human urinary follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropin in women and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1989; 52: 216-20.
18. Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O’Dea L. Assesment of the role of luteinizing hormone and estradiol responce to follicle stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 889-99.
19. Parinaud J, Oustry P, Perineau M, Reme JM, et al. Randomized trial of three luteinizing hormone – releasing hormone analogues used for ovarian stimulation in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1992; 57: 1265-8.
20. Howles CM, Loumaye E, Giroud D, Luyet G. Multiple follicular development and ovarian steroidogenesis following subcutaneous administration of a highly purified urinary FSH preparation in pituitary desensitized women undergoing IVF: a multicentre European phase III study. *Human Reprod* 1994; 9(3): 424-30.
21. Ben -Amor AF on behalf of the Study Group. In: Tarlatzis B, Tavmergen E, Shoham Z, Szamatowicz M, Barash A, et al. The effect of luteinizing hormone administered during late follicular phase in normo-ovulatory women undergoing in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 1: 45-6.
22. Hugues JN, Attalah M, Herve F, Martin-Pont B, et al. Effects of short term GnRH agonist -human menopausal gonadotropin stimulation in patients pre-treated with progestogen. *Hum Reprod* 1992; 7: 1079-84.
23. Westergaard LG, Erb K, Laursen S, et al. The effect of human menopausal gonadotropin and highly purified urine- derived follicle stimulating hormone on the outcome of in vitro fertilization in down regulated normogonadotrophic women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1209-13.
24. Fleming R, Lloyd M, Herbert M, Fenwick J, et al. Effects of profound supression of luteinizing hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13: 1788-92.

25. Fluker MR, Monroe SE, Marshall LA, Jaffe RB. Contrasting effects of a gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on the secretion of free alpha subunit. *Fertil Steril* 1994; 61: 573-5.
  26. The ganirelix dose finding study group. A double blind, randomized, dose finding study to assess the efficacy of the GnRH antagonist ganirelix (org 37462) to prevent luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-31.
  27. Westergaard L, Laursen S, Yding Andersen C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotropic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15: 1003-8.
  28. Coppola F, Poti RE, Barusi L, Ferrari B, et al. Profound luteinizing hormone suppression induces a deleterious follicular environment during assisted reproduction technology. *Fertil Steril* 2003; 79: 2459-60.
  29. Catt KJ, Dufau ML. Spare receptors in rat testes. *Nature* 1977; 244: 219.
  30. Porchet HC, Le Cotnec JY, et al. Pharmacokinetics of recombinant human luteinizing hormone after intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration in monkeys and comparison with intravenous administration pituitary human luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 667-73.
  31. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human LH to support recombinant human FSH –induced follicular development in LH and FSH –deficient anovulatory women: a dose – finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1507-14.
- 

**Geliş Tarihi:** 07.07.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Banu BİNGÖL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
ANKARA