

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

Kadın - Doğum

GNRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) Analoglarının Klinik Kullanımı

*Dr.Coşkun AYDIN**
*Dr.Falih Sinan ÖZCAN**

Yaklaşık 12 yıl önce tanımlanmasına ve izolasyonuna karşın, GNRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon)'nın klinik kullanımı henüz yaygınlık kazanmamıştır. Sentetik olarak GNRH agonist ve antagonistlerinin yapımı mümkündür. Ancak, başlangıçta düşünülen etkinin aksine, analogların ovülasyon indüksiyonunda kullanımı başarısız olmuştur. Çünkü bilindiği gibi bu konuda sonuç alabilmek için pulsatil uygulama gerekmektedir. GNRH analogları tedavi amacı ile kullanıldıklarında başlangıçta düşünülen etkinin aksine, analogların ovülasyon indüksiyonunda kullanımı başarısız olmuştur. Çünkü bilindiği gibi bu konuda sonuç alabilmek için pulsatil uygulama gerekmektedir. GRH analogları tedavi amacı ile kullanıldıklarında başlangıçta LH ve FSH salınımında artışa neden olmakla birlikte, takiben hipofizer gonadotrop hücrelerde desensilizasyona ve paradoksal olarak gonadotropin salımında azalmaya neden olmaktadır.

GNRH analoglarının molekülde yapılan amino asil değişiklikleri sonucu reseptör afiniteleri yüksek ve biyolojik yarı ömürleri GNRH ya göre çok daha uzundur. Genellikle değişiklik molekülün 6. ve 10. amino asitinde substitüsyon şeklinde olmaktadır. Bu şekilde sentezlenmiş 2000 den fazla GNRH analogu mevcuttur (nafarelin, goserelin, leuprolide, histerclin, buserelin, triptorelin gibi).

GNRH analogları oral kullanımda etkisizdir. Bugün için klinik kullanım amacıyla intranasal veya subkütan yolla kullanılmaktadırlar. Nazal uygulamada absorpsiyon deri altı uygulamaya göre çok daha azdır (yaklaşık %2-5). Son zamanlarda

uzun süreli kullanım amacı ile subkütan pellet veya IM depo enjeksiyon preparatları geliştirilmektedir.

GNRH analoglarının klinik kullanımındaki yan etkileri genellikle östrojen azlığına bağlı olarak gelişen belirtilerdir. Bunlar arasında vajen kuruluğu, sıcak basması vb. sayılabilir. Osteoporoz ve kemik rezorpsiyonu konusu tartışmalıdır. Minimal bir kayıp söz konusu olsa bile, tedavinin bırakılmasını takiben normale dönüşün söz konusu olduğu kabul edilmektedir (1,2). Diğer yan etkiler arasında baş ağrısı, depresyon, libido azalması sayılabilir.

GNRH antagonistlerinin agonistlere oranla kısa sürede supresyon sağlama avantajları olmasına rağmen, bugün için klinik kullanımları sınırlıdır. En önemli dezavantajları hislamin salınımına neden olmalarıdır (3).

Klinik Kullanım

GNRH analogları bugün için jinekolojide değişik kullanım alanları bulmuştur. Endikasyonlar esas olarak 2 gruba ayrılabilir: Kısa ve uzun süreli (6 aydan uzun süreli) kullanım. Kısa süreli kullanım alanları arasında endometriozis, myomların preoperatif tedavisi, ovülasyon indüksiyonu öncesi övör fonksiyonlarının baskılanması sayılabilir. Uzun süreli kullanıma örnek olarak puberte prekoks, metaslatik meme ve prostat kanseri verilebilir.

Endometrioziste GNRH analoglarının kullanımını "medikal ooforektomi" temeline dayandırmaktadır (4). Literatürde buserelin ve nafarelin ile tedavi grupları mevcuttur (5,6,7,2). Bu çalışmalarda başarı oranları hemen hemen birbirine yakın

*Zübeyde Hanım Doğumevi, ANKARA

düzeledir. Ancak danazol ile yapılan mukayeseli çalışmalarda başarı oranları arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir (8). Danazol-analog tedavisi arasındaki en önemli farklılık biyokimyasal düzeyde ortaya çıkmaktadır. Danazol grubunda (111)1. (yüksek dansiteli lipoproteinler) de düşme, LDL (düşük dansiteli lipoproteinler) de ise yükselme gözlenirken, analog tedavisinde LDL aynı şekilde yükselmekte, HDL ise değişmemektedir. Endometrioziste immün sistem bozukluklarının söz konusu olduğu ve danazolün immün sistem üzerinde olumlu etkisinin gösterildiği düşünülürse, bu durum danazol lehine bir avantaj gibi gözükmemektedir. Ancak henüz mukayeseli çalışmalar mevcut değildir. Etkinlik açısından nazal ve subkütan uygulama arasında fark yoktur (9). Analog tedavisiyle endometrioziste kür değil remisyon söz konusudur. Diğer tedavi şekilleri ile mukayese edildiğinde östrojen-progestin kombinasyonuna göre üstün olduğu söylenebilir. Ancak progestin veya danazol tedavisine oranla belirgin bir üstünlük gösterilememiştir.

Myomların fertil çağda görülmesi ve menapozdan sonra küçülmesi bu tümörlerin östrojene bağımlı olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu açıdan teorik olarak GNRH analoglarının myom tedavisinde kullanılması mümkündür. Bu konuda literatürde değişik çalışmalar mevcuttur. Ortak görüş tedavinin myomlarda belirli oranlarda küçülme sağlayabilmesine rağmen, cerrahi tedavi için bir alternatif olamayacağı şeklindedir (10,11,12,13). Çalışmalar analog tedavisinin preoperatif kullanımının cerrahi girişimi kolaylaştırdığını göstermektedir. Tedavi histerektomi morbiditesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Submukozal veya kornual yerleşimli myomlar nedeniyle tübal oklüzyonu olan bazı infertilite vakalarında analog tedavisi endikedir. Cerrahi riski olan hastalarda daha uzun süreli bir analog tedavisi düşünülebilir. Yine perimenapozal hastalarda menapoz geçiş hızlandırılarak cerrahi girişim gereksinimi ortadan kaldırılabilir. Tedavinin süresi tartışılır olmakla birlikte, cevap alınan hastalarda cerrahi öncesi 3 ay süreli ve mümkün olan en düşük östrojen düzeyi sağlayacak şekilde planlanması önerilmektedir.

Paradoks görünmekle birlikte, GNRH analogları bazı ovülasyon indüksiyonu vakalarında başarılı kullanım sahası bulmuşlardır. Bilindiği gibi

hipoöstrojenik, hipogonadotropik anovuluar vakalarda gonadotropin tedavisine cevap şansı yüksektir. PCO (polikistik over) sendromu vakalarında hem indüksiyon başarısı düşüktür, hem de hiperstimülasyon şansı yüksektir. Analog tedavisi bu vakaları gonadotropin öncesi hipogonadotropik düzeye getirerek başarı şansını artırmaktadır (14,15,16). Önerilen mekanizma analog tedavisinin erken LH piki ve prematür luteinizasyonu önlemesidir. FSH, testosteron, estradiol ve DHAS (dehidroepiandrosteron sülfat) düzeyleri değişmemektedir. Hiperstimülasyon şansı ise önemli ölçüde azalmaktadır. Analog tedavisi kullanılan sikluslarda lutal faz defektinin söz konusu olduğu ve bu nedenle HCG (insan koryonik gonadotropini) veya progesteronla desteklenmesi gerektiği öne sürülmüştür. literatürde perimenapozal gonadotropin düzeyine sahip iki vakada kombine tedavi rejimi ile başarılı gebelik rapor edilmiştir. Son olarak analog tedavisinin ovülasyon indüksiyonundaki yeri henüz tartışma ve araştırmaya açıktır.

Kombine tedavi (analog ve HMG-HCg ile ovülasyon indüksiyonu) aynı zamanda IVF (in vitro fertilizasyon) programlarında da kullanım sahası bulmuştur. Bu şekilde prematür luteinizasyonun azaldığı ve follikül sayısının da artarak IVF in başarı şansının yükseldiği öne sürülmektedir (17,18,19).

GNRH analogları anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize PCO sendromunun tedavisinde de kullanılabilirler. Uzun süreli uygulama ile androstenedion ve testosteron düzeyleri önemli ölçüde azaltılabilir (20,21). Ancak tedavinin kesilmesini takiben olay süratle geri dönmektedir.

GNRH analog tedavisi santral kökenli puberte prekoks vakalarının tedavisinde mükemmel yakın bir tedavi şeklidir. Gerçek hipolalamik puberte prekoks vakalarının büyük kısmı idiopatikdir. Yalancı puberte prekoks vakaları ise gonadotropine bağımlı olmayıp, GNRH analoglarına cevap vermez (22). Çocuklarda uzun süreli agonist kullanımının önemli bir yan etkisinin olmadığı ve tedavi sonrası puberte gelişiminin normal şekilde devam ettiği gösterilmiştir (23,24).

GNRH analoglarının kontrasepsiyon amacı ile kullanımı bu konunun ilk ve en çok araştırılan

amaçlarından biridir. Ancak kadınlarda yüksek dozda hipööstrojenizm, düşük dozda ise düzensiz kanamalara yol açması, erkeklerde ise hipogonadizm sekonder testosteron replasmanına ihtiyaç göstermesi ve azosperminin devamlı olmaması nedeniyle fazla kullanım şansı olmamıştır.

Analog tedavisi ABD de prostat kansinomu için tedavi şekli olarak onaylanmıştır (25). DES ile yapılan mukayeseli çalışmalarda etkinlik açısından

fark görülmemekle birlikte, yan etkilerinin DES e oranla azlığı analog tedavisi için avantaj teşkil etmektedir. Meme kanserinde analog kullanımı ise postmenopozal vakalarda etkisiz olup, sadece metastatik kanserli premenopozal vakalarda etkilidir.

Sonuç olarak GNRH analogları son yılların güncel konusu olup, kısa süre içerisinde oral kontraseptiflerin kontrasepsiyon dışı amaçlarla kullanıldığı birçok alanda hızla onların yerini almaya adaydır.

KAYNAKLAR

1. Andrcyko JL, Marshall LA, Dumesic DA, Jaffe RB: Therapeutic uses of gonadotropin-releasing hormone analogs. *Obstet Gyn Surv Rev* 1987, 42:1.
2. Steingold KA, Cedars M, Lu JK, Randle D, Judd HL, Meldrum DR: Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1987, 69: 403.
3. Ixmay A, Sandow J, Bureau M, Mahcux R, Fontaine J, Merat P: Prevention of follicular maturation in endometriosis by subcutaneous infusion of luteinizing hormone releasing hormone agonist started in the luteal phase. *Fertil Steril* 1988, 49, 410.
4. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL: Medical oophorectomy using a long-acting GnRH agonist, a possible new approach to the treatment of endometriosis. *1982;54: 1081.*
5. Shaw RW, Fraser HM, Boyle N: Intranasal treatment with luteinizing hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br Med J* 1983, 287: 1667.
6. Lemay A, Maheux O, Faure N, et al: Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (Buserelin) as a new approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984, 41: 863.
7. Shriock II, Monroe SI, Ilcnzl M, Jaffe RB: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). *Fertil Steril* 1985, 44: 583.
8. Ilcnzl MR, Corson SL, Moghissi K, et al: Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. *N Engl J Med* 1988, 318: 485.
9. Lemay A, Mahaux R, Iluot C, Blanchet J, Faure N: Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 147: 726.
10. Filicori M, Hall DA, Ixughlin JS et al: A conservative approach to the management of uterine leiomyomata: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 147: 726.
11. Mahcux R, Guiloteau C, Lemay A, Bastide A, Fazekas A'FA: Luteinizing hormone releasing hormone agonist and uterine leiomyomata: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 152: 1034.
12. Maheux R, Lemay A, Merat P: Use of intranasal luteinizing hormone agonist in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 1987,47:229.
13. West CP, Lumsden MA, Lawson S, Williamson J, Baird D'F: Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin (Zoladex): A luteinizing hormone releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. *Fertil Steril* 1987, 48: 45.
14. Fleming R, Ilaxon MJ, Hamilton MPR, et al: Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of an LHRH agonist and exogenous gonadotropins. *Br J Obstet Gynecol.* 1985, 92: 369.
15. Fleming R, Adam AH, Barlow DIP A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles. *Br J Obstet Gynecol* 1982, 89: 80.
16. Dodson WC, Hughes CL, Whitesides DB, Haney AF: The effect of Icuprolide acetate on ovulation induction with human menopausal gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65: 95.
17. Fleming R, Coultts JRT: Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril* 1986, 45: 226.
18. Neveu S, Hedon B, Bringer J, et al: Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987, 47: 639.
19. Scrafini P, Stone B, Kerin J, Batzofin J, Quinn P, Marrs RP: An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in "poor responders": Pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988, 49: 90.

20. Chang RJ, Laurer LR, Mcldrum DR, et al: Steroid secretion in polycystic ovarian disease after suppression by a long-acting gonadotropin releasing hormone agonist (nafarelin). *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56: 897.
21. Couzinct B, Ix Strat N, Brailly S, Schaison G: Comparative effects of cyproterone acetate or a long acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63: 1031.
22. Bcoppie PA, Mansfield MJ, Wicrman MB, et al: Use of a potent long acting agonist of gonadotropin releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocrinol Rev* 1986, 7: 24.
23. Manasco PK, Pescowitz OU, Feuillan PP, et al: Resumption of puberty after long term luteinizing-hormone releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988, 67: 368.
24. Comité F, Cassoria F, Barnes KM: Luteinizing hormone releasing hormone analog therapy for central precocious puberty. *JAMA* 1986,255: 13.
25. Iabrie F, Dupont A, Bélanger A, et al: Treatment of prostate cancer with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Endocrinol Rev* 1986, 7: 67.