

## **Tekrarlayan Oosit Matürasyon Arestinde İkili (GnRH Agonisti ve HCG) Tetikleme kullanılması**

**Şafak Olgan, Enver Kerem Dirican, Onur Kadir Ertürk**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya

\*email: [safakolgan@akdeniz.edu.tr](mailto:safakolgan@akdeniz.edu.tr)

**ÖZET:** Hücre siklusunun farklı aşamalarında oosit matürasyon aresti ile karşılaşılabilir. Üremeye yardımcı tedavi uygulamalarında tüm oositlerin mayozu tamamlayamamaları nadir olarak karşılaşılan bir durumdur. Sunduğumuz olguda, önceki tedavisinde matür oosit elde edemediğimiz bir vakada, GnRH agonisti (Triptorelin asetat 0.2 mg) ve standart doz hCG'yi (hCG 5000 IU) beraber uygulanarak matür oosit elde etmeye çalıştık. Buna karşın, "ikili tetikleme" ile yine oosit matürasyonunun metafaz-1 aşamasında duraksadığını saptadık. Her ne kadar olgumuzda "ikili tetikleme" stratejisi etkin olmamışsa da, oosit matürasyon aresti farklı nedenlere bağlı olabileceğinden sonuçlarımızın genellenmemesi daha uygun olabilir. Bu hususta, oosit matürasyon aresti ile karşılaşılan her olgunun literatürde yer almasının, yöntemler başarısız olsa dahi, uzun vadede problemin çözümüne yönelik katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

**ANAHTAR KELİMELER:** oosit matürasyon aresti, gonadotropin serbestleştirici hormon agonisti, ikili tetikleme

### **DUAL TRIGGERING (GNRH AGONIST AND HCG) IN REPEATED TOTAL OOCYTE MATURATION ARREST**

**ABSTRACT:** Maturation arrest of human oocytes might occur at various stages of the cell cycle. A total failure of human oocytes to complete meiosis is rarely observed during assisted conception cycles. We describe here an infertile couple for whom all oocytes failed to mature during their previous in vitro fertilization treatment. Even with the use of dual triggering concept (Triptorelin asetat 0.2 mg plus hCG 5000 IU) oocyte maturation was again arrested at metaphase 1 stage in their next cycle. Since failure to resume meiosis might arise from different etiologies, we cannot conclude that "dual trigger" is not an alternative treatment option for the patients with history of recurrent oocyte maturation arrest. However, we do believe that our observation will guide future researchers.

**KEYWORDS:** oocyte maturation arrest, gonadotrophin releasing hormone agonist, dual trigger

### **1. Giriş**

İn vitro fertilizasyon öncesi kontrollü ovaryan stimülasyon uygulanarak çok sayıda folikülün gelişmesi amaçlanmaktadır. İnsan koryonik gonadotropini (hCG) kullanılarak lüteinizan hormon (LH) artışı taklit edilmekte ve bu sayede oositin mayotik matürasyonu sağlanmaktadır. LH artışını takiben yaklaşık 18. saatte mayoz devam ederek, 28-38. saatlerde ikinci metafaz gerçekleşir (1). Konvansiyonel protokollerin uygulanmasıyla

elde edilen oositlerin çoğunluğu matürasyonunu tamamlamış olup metafaz 2 (M2) evresindedirler. Over stimülasyonu ve hCG uygulaması sonrası her ne kadar az sayıdaki oosit immatür olabilse de (2), tüm oositlerde in vivo matürasyonun olmaması nadir karşılaşılan bir durumdur (3-6)

Ovulasyon indüksiyonunda hCG ve LH, beta subunitelerindeki %85 benzer aminoasit sekansına sahip moleküler yapıları nedeniyle, benzer etki gösterebilmektedir (7). İlk kez

1990'ların başında oosit matürasyon tetiğinin çekilmesi amacıyla gondotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonistlerinin kullanımı denenmiş ve endojen folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salınımını uyarmasının daha fizyolojik bir yanıtı taklit edebileceği düşünülmüştür (8). Ancak bu kavram GnRH antagonist protokolünün uygulanmaya başlamasına kadar fazla ilgi çekmemiştir. Oosit matürasyon tetiğini çekebilecek olan hCG kullanımı, GnRH agonist kullanımı veya ikisinin birlikte kullanımı randomize kontrollü çalışmalarda yer almıştır (9). Normal ovaryan yanıtı hastalarda ikili tetikleme, standart doz HCG ve GnRH agonistlerinin birlikte kullanımı, ile kontrol grubuna göre daha yüksek sayıda M2 oosit elde edildiği ve M2 oosit yüzdesinin arttığı bildirilmektedir (10,11).

Total matürasyon aresti ile karşılaşılan hastalarda birçok farklı yöntem denenmesine karşın henüz etkin bir yöntem bulunamamıştır (3-6). Buna karşın, total matürasyon aresti ile karşılaşılan hasta grubunda henüz "İkili tetikleme" yöntemi denenmemiştir. Sunduğumuz olguda, önceki tedavisinde matür oosit elde edemediğimiz bir vakada, GnRH agonisti ve standart doz hCG'yi beraber uygulanarak matür oosit elde etmeye çalıştık.

## 2. Olgu Sunumu

35 yaşındaki, 5 yıldır primer infertil, hasta çocuk sahibi olma isteğiyle Akdeniz Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'ne başvurdu. Hastanın anamnezinden düzenli aralıklarla menstrüasyon gördüğü, düzenli ilaç kullanmadığı ve eşlik eden ek hastalığının bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde özellik bulunmamaktaydı. Vücut kitle indeksi 21 kg/m<sup>2</sup> idi. Dış merkezde 1 sene önce laparoskopik myomektomi yapıldığı ve bilateral fallop tüplerinden geçiş olduğu öğrenildi. Bazal (3. gün) hormon değerlendirmesinde FSH: 6.1 IU/ml, LH: 4.8 IU/ml, östradiol (E2): 49 pg/ml idi. Semen analizi normal olarak değerlendirildi. Yaptığımız ultrasonografide (3.gün) uterin korpus sol lateralde yaklaşık 42x42mm ve fundal kesimde 28x20mm boyutlarında intramural myoma uteriler saptandı. Endometrial kaviteye bası etkileri olup olmadığı net olarak değerlendirilemediğinden salin infüzyon sonografisi (SİS) yapılması planlandı. Overler

doğal görünümde olup bilateral overlerde toplam 12 adet antral folikül (2-10 mm) izlendi. Yaklaşık 1 hafta sonrasında yapılan SİS incelemesinde myoma uterilerilere bağlı endometrial kaviteye bası etkisinin olmadığı görüldü. Açıklanamayan infertilite tanısıyla öncesinde 3 sefer kontrollü ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanmış olan hastaya GnRH antagonist protokolü ile intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (İCSİ) tedavisi planlandı. Menstrüasyonun 2. gününde 150 IU/gün rekombinant FSH (Gonal-F; Merck, İstanbul, Türkiye) ve Menotropin (Hmg) 75 IU (Menagon; Ferring, İstanbul, Türkiye) başlandı. Stimülasyonun 5. gününde E2: 407 pg/ml olup, foliküllerin 12 mm veya daha altında olduğu izlendi. Stimülasyonun 5. gününde GnRH antagonisti (Cetrotide; Merck, İstanbul, Türkiye) tedaviye eklendi. Tedavinin 8. gününde E2: 1312 pg/ml ve 11 mm'nin üzerinde toplam 7 folikül izlendi. Stimülasyonun 11. günü 4 adet folikül  $\geq$ 17 mm saptandı (E2: 2050 pg/ml, progesteron: 1.0 ng/ml) ve rekombinan hCG 250 mcg (Ovitrelle; Serono, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Rekombinan hCG uygulanmasının 36 saat sonrasında oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Toplam 7 adet oosit elde edilmesine karşın (4 adet metafaz-1, 1 adet germinal vezikül-GV ve 2 adet dejenere oosit) matür oosit elde edilememesi nedeniyle siklus iptal edildi.

Hasta 3 ay sonra kliniğimize ikinci İVF denemesi için başvurdu. Bazal (3. gün) hormon değerleri FSH: 4.4 IU/ml, LH: 4.8 IU/ml, E2: 30 pg/ml, bazal ultrasonografide 13 adet antral folikül izlendi. Menstrüasyonun 3. gününde Menotropin (Hmg) 225 IU (Menagon; Ferring, İstanbul, Türkiye) başlandı. Stimülasyonun 5. gününde E2: 607 pg/ml olup, foliküllerin 12mm veya daha altında olduğu izlendi. Stimülasyonun 5. gününde GnRH antagonisti (Cetrotide; Merck, İstanbul, Türkiye) tedaviye eklendi. Tedavinin 7. gününde E2: 1525 pg/ml ve 11mm'nin üzerinde toplam 8 folikül izlendi. Stimülasyonun 9. günü 3 adet folikül  $\geq$ 17mm saptandı (E2: 2925 pg/ml, progesteron: 1.0 ng/ml). Final oosit matürasyonunun sağlanması amacıyla bu sefer "ikili tetikleme" yapılması planlandı. Triptorelin asetat 0.2 mg (Gonapeptyl; Ferring, İstanbul, Türkiye) ve hCG 5000 IU (Pregnyl; Merck, İstanbul, Türkiye) beraber uygulandı. 36 saat

sonrasında oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. İlk siklusa benzer şekilde toplam 6 adet oosit elde edilmesine karşın (5 adet metafaz-1, 1 adet GV) matür oosit elde edilememesi nedeniyle siklus iptal edildi.

### 3. Tartışma

Normal ovulatuvar siklusta yeterli estradiol varlığında preovulatuvar foliküllerin indüklediği mid-siklustaki LH pikinin; oosit ve kümülüs hücreleri arasındaki gap junctionları azaltması, germinal vezikülün yıkılması, mayozu yeniden başlatması ve granuloza hücrelerinin lüteinize etmesi gibi görevleri vardır (12). Standart veya konvansiyonel kontrollü ovaryan hiperstimulasyon rejimlerinde final oosit matürasyonun sağlanması ve mayozun yeniden başlatılması için sıklıkla ovulasyona yakın zamanda bolus hCG uygulanarak ovulatuvar siklustaki LH benzeri etki oluşturulmaya çalışılmaktadır (7). GnRH agonist kullanımının da en az HCG kadar efektif olduğu 1990’ların başında fark edilmiştir (8,13,14). GnRH agonist kullanımının getirisi, eş zamanlı FSH salınımı ile granuloza hücrelerindeki LH reseptör sayısını arttırması, nükleer matürasyonu indüklemesi ve kümülüs ekspansiyonu sağlaması olabilir (12,15). Bu sayede, M2 oosit sayısını ve yüzdesini arttırdığı düşünülmektedir (10,11,16-18]. Dolayısıyla, GnRH agonist uygulamasının hem FSH hem de LH salınımını daha fizyolojik olarak uyarması ve hCG eklenmiş siklularda biyolojik benzerlikleri dolayısıyla güçlenmiş LH pikini oluşturması, folikül matürasyonu üzerine olası etkilerine yönelik birçok hipotezin önünü açmaktadır (19).

Total oosit matürasyon aresti, oositle ilişkili bir patoloji olup tanı konulamaması halinde açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilebilir. Bu hastaların öykülerinde farklı merkezlerde ve çok sefer başarısız İVF denemelerinin olduğu ve hep benzer oosit matürasyon problemleriyle karşılaşıldığı görülmüştür (3). Dolayısıyla bu durum

anormal over stimülasyonuna veya uygun olmayan kültür / labaratuvar şartlarına bağlı olmayıp oositin kendisine bağlı bir problem gibi görünmektedir (4,5). Total oosit matürasyon arestinin sıklığını tam olarak bilinmemektedir. Oosit matürasyon sürecinde oldukça karmaşık mekanizmaların etkin olduğu düşünülecek olursa, şu ana kadar sadece birkaç vakanın bildirilmiş olması aslında beklenen bir durum olmamalıdır. İn vivo ortamda mayozun devamının 3 ayı faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunlar yetersiz LH aktivitesi, oositi çevreleyen kümülüs hücrelerinin sinyal mekanizmalarındaki problemler ya da oositin kendisine ait faktörlerdir (3). Bu nedenle in vivo ortamdaki yetersiz LH aktivitesi mayozun sağlıklı şekilde ilerlemesine engel oluyor olabilir. Ancak olgumuzun hem ilk hem de ikinci siklusunda hCG ya da ikili tetikleme sonrası E2 ve progesteron değerlerinde belirgin bir artış gözlenmiş, folikül aspirasyonu ile beklenildiği sayıda oosit elde edilebilmiştir. Bu nedenle, olgumuzdaki durumun yetersiz LH aktivitesine bağlı olmayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, oosit matürasyon aresti ile karşılaşılan her olguda altta yatan nedenin farklı olabileceği de unutulmamalıdır.

### 4. Sonuç

Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon sonrası tekrarlayan seferler oosit matürasyon aresti ile karşılaşılan olgularda ne yazık ki henüz etkin bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Her ne kadar olgumuzda “ikili tetikleme” stratejisi etkin olmamışsa da, oosit matürasyon aresti farklı nedenlere bağlı olabileceğinden, sonuçlarımızın genellenmemesi daha uygun olabilir. Bu hususta, oosit matürasyon aresti ile karşılaşılan her olgunun literatürde yer almasının, yöntemler başarısız olsa dahi, uzun vadede problemin çözümüne yönelik katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

*Çıkar İlişkisi:* Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Seibel, M.M. Smith, D.M. Levesque, L. Borten, M. Taymor, M.L. (1982). The temporal relationship between the luteinizing hormone surge and human oocyte maturation. *Am J Obstet Gynecol*, 142, 568-572.
2. Bar-Ami, S. Zlotkin, E. Brandes, J.M. Itskovitz-Eldor, J. (1994). Failure of meiotic competence in human oocytes. *Biol Reprod*, 50, 1100-1107.

3. Levrant, D. Farhi, J. Nahum, H. Glezerman, M. Weissman, A. Maturation arrest of human oocytes as a cause of infertility: case report. (2002). *Hum Reprod*, 17, 1604-1609.
4. Bergère, M. Lombroso, R. Gombault, M. Wainer, R. Selva, J. (2001). An idiopathic infertility with oocytes metaphase I maturation block: case report. *Hum Reprod*, 16, 2136-2138.
5. Gulekli, B. Olgan, S. Aydiner, F. (2011). In vitro oocyte maturation from unstimulated cycles: does it offer a realistic chance to overcome the problem of repeated oocyte maturation arrest in IVF?. *Arch Gynecol Obstet*, 283, 133-134.
6. Harrison, K.L. Sherrin, D.A. Keeping, J.D. (2000). Repeated oocyte maturation block. *J Assist Reprod Genet*, 17, 231-233.
7. Ludwig, M. Doody, K.J. Doody, K.M. (2003). Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril*, 79, 1051-1059.
8. Gonen, Y. Balakier, H. Powell, W. C.R.F. (1990). Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 71, 918-922.
9. Orvieto, R. (2015). Triggering final follicular maturation--hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom. *J Ovarian Res*, 8, 60.
10. Lin, M.H. Wu, F.S. Lee, R.K. Li, S.H. Lin, S.Y. Hwu, Y.M. (2013). Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*, 100, 1296-1302.
11. Griffin, D. Feinn, R. Engmann, L. Nulsen, J. Budinetz, T. Benadiva, C. (2014) Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*, 102, 405-409.
12. Fritz, M.A. Speroff, L. (2011). Regulation of the Menstrual Cycle: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Segal, S. Casper, R.F. (1992). Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 57, 1254-1258.
14. Imoedemhe, D.A. Sigue, A.B. Pacpaco, E.L. Olazo, A.B. (1991). Stimulation of endogenous surge of luteinizing hormone with gonadotropin-releasing hormone analogue after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 55, 328-332.
15. Zelinski-Wooten, M.B. Hutchison, J.S. Hess, D.L. Wolf, D.P. Stouffer, R.L. (1995). Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth and oocyte development in gonadotrophin-releasing hormone antagonist-treated monkeys. *Hum Reprod*, 10, 1658-1666.
16. Erb, T.M. Vitek, W. Wakim, A.N. (2010). Gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in an oocyte donor program. *Fertil Steril*, 93, 374-378.
17. Fauser, B.C. de Jong, D. Olivennes, F. Wramsby, H. Tay, C. Itskovitz-Eldor, J. van Hooren, H.G. (2002). 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*, 87, 709-715.
18. Humaidan, P. Bredkjaer, H.E. Bungum, L. Bungum, M. Grøndahl, M.L. Westergaard, L. Andersen, C.Y. (2005). GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 20, 1213-1220.
19. Humaidan, P. Bungum, L. Bungum, M. Andersen, C.Y. (2006). 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*, 13, 173-178.