

## TEK OVERLİ OLGULARIN ICSI PERFORMANSLARI

İbrahim ESİNLER\*, Hakan YARALI\*\*

\* Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Teknikler Ünitesi, Ankara

\*\* Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Sağlığı Ünitesi, Ankara

### ÖZET

**Objektif:** Unilateral ooferektomi nedeni ile tek overli kalan infertil kadınların ICSI performanslarının belirlenmesi

**Planlama:** Retrospektif klinik çalışma

**Ortam:** Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi.

**Hastalar:** ICSI uygulaması yapılan tek overe sahip 12 hasta (22 siklus) ve kontrol grubu olarak çift overli 45 hasta (66 siklus)

**Girişim:** Kontrollü ovarian hiperstimülasyon, ICSI

**Değerlendirme parametreleri:** Siklus iptal oranı, elde edilen oosit sayısı, metafaz 2 sayısı, 2 PN sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, klinik gebelik oranı

**Sonuç:** Tek overli grupta siklus iptali %31.8 iken bu oran kontrol grubunda %18.2 olarak tespit edildi ( $p>0.05$ ). Tek over grubunda elde edilen oosit sayısı, elde edilen M2 oosit sayısı ve 2PN sayısı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha az olarak tespit edildi.

Buna rağmen transfer edilen toplam embriyo sayısı ve klinik gebelik oranı bakımından her iki grup benzerdi.

**Yorum:** Tek overe sahip olan hastalarda kontrollü ovarian hiperstimülasyon cevabı azalmaktadır. Buna rağmen, yeterli sayıda transfer edilen embriyo sayısına ulaşılabildiği için klinik gebelik oranlarında azalma izlenmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** ICSI, klinik gebelik, over rezervi, tek over

### SUMMARY

#### ICSI performance of patients with single ovary

**Objective:** To determine the controlled ovarian hyperstimulation (COH) response and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) performance of women with single ovary.

**Design:** Retrospective clinical trial.

**Setting:** Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, IVF Clinic

**Patients:** 12 patients (22 cycles) with single ovary and 45 patients (with both ovaries, 66 cycles) with tubal factor infertility.

**Interventions:** Controlled ovarian hyperstimulation (COH), intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

**Main outcome measures:** Rate of cycle cancellation, number of oocyte yield, number of metaphase 2 oocyte yield, number of 2PN yield and clinical pregnancy rate

**Results:** The cycle cancellation rate of single ovary and control groups were 31.8% and 18.2%, respectively ( $p>0.05$ ). The single ovary group produced less number of oocytes, metaphase 2 oocytes and 2PN in controlled ovarian hyperstimulation. However, the number of transferred embryos and the rate of clinical pregnancy in both groups were comparable.

**Conclusions:** The single ovary is associated with decrease COH ovarian response. Since sufficient number of embryos for transfer could be available, the detrimental affect of single ovary on COH response does not alter the clinical pregnancy rates.

**Key words:** ICSI, clinical pregnancy, ovarian reserve, single ovary

### GİRİŞ

Unilateral ooferektomi rüptüre ektopik gebelik, ovarian (adneksial) torsiyon, tubo-ovarian apseler, şiddetli

endometriosis ve malignansi gibi durumlarda, hasta genç de olsa bazen gerekli olabilmektedir<sup>(1)</sup>. Daha önceden unilateral ooferektomi geçirek tek over ile kalan bir kadın tubal faktör veya başka bir neden ile

infertil olabilmektedir. Genel populasyonda tek overli kadınların insidansı net olarak bilinmemektedir. Fakat tubal faktör infertilite olgularda, tek overe sahip olguların oranı %9.2 ile %17'ler arasındadır<sup>(2,3)</sup>. Doğal olarak tek overli infertil olgularda da in-vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulamaları gerekli olabilmektedir. Tek overli olguların IVF/ICSI uygulamalarındaki başarıları ile ilgili literatür çalışması oldukça azdır ve bu çalışmaların çoğunluğunda olgu sayısı yeterli miktarda değildir.

Bu retrospektif çalışma ile amaçlanan, tek overli olguların ICSI performanslarını çift overli (tubal faktör infertilite) olgular ile karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulaması yapılan tek overli 12 olgu (22 siklus) çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu olarak tubal faktör nedeni ile ICSI uygulanan, yaş ve vücut kütle endeksi (BMI) bakımından tek overli gruba eşitlenmiş, çift overli 45 olgu (66 siklus) seçildi. Tek overli 12 olgunun tamamı daha önceden bazı nedenler ile unilateral ooforektomi geçirmiş olgular idi (Ooforektomi nedenleri gösterilmemiştir). Bu olguların tek overli oldukları ICSI öncesi yapılan transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile konfirme edildi. Çalışma ve kontrol grubundaki her hastaya standart olarak luteal-long leuprolide asetat (Lucrin; Abbott, Cedex, İstanbul) ile supresyon sonrası rekombinant FSH (Gonal-F; Serono, İstanbul) (step-down protokolü) ile kontrollü ovarian hiperstimülasyon uygulandı. Gonadotropinlerin başlangıç dozu hasta yaşına, bazal TV-USG'deki antral follikül sayısına, 3. gün FSH değerine, vücut kütle endeksi (BMI) ve eğer var ise daha önceki sikluskdaki ovarian cevabı göz önünde bulundurularak belirlendi. Ovarian cevap seri E2 ölçümleri ve TV-USG takipleri ile gerçekleştirildi<sup>(4)</sup>. hCG (Profasi, Serono, İstanbul) uygulaması 17 mm'yi geçen 3 follikülün varlığında gerçekleştirildi. Oosit toplaması (OPU) hCG verilmesinden 36 saat sonra lokal anestezi altında TV-USG eşliğinde ponksiyon ile gerçekleştirildi. Oosit ve embriyolar için standart uygulamalar yapıldı ve 3. gün embriyolar soft kateter kullanılarak transfer edildi. Luteal faz günlük uygulanan vajinal progesteron (Crinone, Serono, İstanbul) ile desteklendi. Siklus iptali step-down sırasında anlamlı E2 düşmesi veya folliküllerin gelişmemesi varlığında gerçekleştirildi. Embriyo greytleme fragmentasyon, hücre simetrisi ve blastomer sayısına göre 3. günde gerçekleştirildi<sup>(5)</sup>. Grade 1-3 embriyolar transfere uygun olarak kabul edildi. Klinik gebelik intrauterin gestasyonel kesinin TV-USG ile izlenmesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz Statistics Package for Social Sciences version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak

yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrik değişkenler (Kolmogorov-Smirnov test ile konfirme edildi) student-t testi kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen parametrik değişkenlerde Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Frekans tablolarında  $\chi^2$  test ve Fisher's Exact testi kullanıldı. p değerinin 0.05'den az olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler aksi belirtilmediği sürece ortalama $\pm$ SD olarak verildi.

## SONUÇLAR

Her iki grup kadın yaşı, BMI, infertilite süresi gibi bazal karakteristik özellikler açısından benzerdi (Tablo I). Tek overli grupta siklus iptali %31.8 oranında iken bu oran kontrol grubunda %18.2 olarak tespit edildi (p>0.05). Her iki grubun kontrollü ovarian hiperstimülasyon cevapları arasında istatistiksel bir fark izlenmedi (Tablo II). Buna rağmen, tek over grubunda elde edilen oosit sayısı, elde edilen M2 oosit sayısı ve 2PN sayısı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha az olarak tespit edildi (p<0.05, Tablo III). Aynı zamanda 3. gün transfere hazır olan embriyoların toplam sayısı, 3. gün var olan grade 2 embriyo sayısı (grade 2a+2b+2ab) tek over grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az tespit edildi (p<0.05, Tablo III). Buna rağmen transfer edilen grade 1 embriyo sayısı, transfer edilen toplam grade 2 (grade 2a+2b+2ab) sayısı ve transfer edilen toplam embriyo sayısı bakımından her iki grup benzerdi. Klinik gebelik oranları ise her iki grupta benzer olarak tespit edildi (%47.0 vs %40.9).

**Tablo I:** Tek over ve çift over gruplarının temel karakteristik özellikleri.

	Tek Over	Çift Over (Tubal Faktör)
Hasta sayısı	12	45
Siklus sayısı	22	66
İptal edilen siklus sayısı (n, %)	7 (31.8)	12 (18.2)
Kadın yaşı (yıl)	32.2 $\pm$ 5.1 32.0 $\pm$ 5.5	
Vücut kütle endeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 $\pm$ 4.1	23.7 $\pm$ 2.5
İnfertilite süresi (ay)	98.5 $\pm$ 63.1	99.9 $\pm$ 56.2
Ådetin 3. günü FSH değeri (IU/mL)	8.1 $\pm$ 4.7 7.9 $\pm$ 4.0	

Not: Tüm değerler istatistiksel olarak anlamsız. Değerler ortalama  $\pm$ SD ya da n (%) olarak verilmiştir.

**Tablo II:** Tek over ve çift over gruplarının kontrollü ovarian hiperstimülasyon cevapları.

	Tek Over	Çift Over (Tubal Faktör)
Stimülasyon süresi (gün)	10.6 $\pm$ 2.5	9.8 $\pm$ 1.8
Total kullanılan FSH miktarı (IU)	3813.3 $\pm$ 1177.6	3254.7 $\pm$ 1803.6
hCG uygulamasında E2 değeri (pg/mL)	1721.6 $\pm$ 1044.9	2438.7 $\pm$ 1845.1
hCG uygulamasında endometrial kalınlık (mm)	10.7 $\pm$ 1.9	9.8 $\pm$ 2.4

Not: Tüm değerler istatistiksel olarak anlamsız. Değerler ortalama  $\pm$ SD ya da n (%) olarak verilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, tek overli olan olguların çift overli olgulara göre kontrollü ovarian hiperstimülasyon (COH) ile daha az sayıda oosit, metafaz 2 oosit ve 2PN'e sahip oldukları tespit edilmiştir. Buna sekonder olarak yine tek overli hastalarda, çift overli hastalara göre daha az sayıda 3. gün toplam embriyo sayısı elde edilmiştir. Buna rağmen, transfer edilen embriyo sayısı her iki grupta eşit olup, klinik gebelikler açısından iki grup benzerdir. Literatüre bakıldığında, tek overli olguların IVF/ICSI başarıları ile ilgili yapılan çalışmaların sayısının az ve olgu içeriklerinin kısıtlı oldukları görülmektedir. Amir Lass'ın<sup>(1)</sup> 1999 yılında yapmış olduğu bir derlemede tek overli hastaların IVF/ICSI başarıları özetlenmiştir (Tablo IV). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Diamond ve ark.'nın<sup>(6)</sup> yapmış olduğu bir çalışmada (38 tek overli hasta) klomifen sitrat (CC) veya human menopozal gonadotropin (hMG) ile kontrollü ovarian hiperstimülasyon uygulanan tek overli olguların maksimum E2 değerlerinin çift overli hastalardan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Buna rağmen, elde edilen oosit sayısı bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Yine Alper ve ark.<sup>(7)</sup> ve Dodds ve ark.<sup>(8)</sup> tarafından yapılan iki çalışmada, tek overli olguların COH süreleri daha uzun olmasına karşın, kullanılan total HMG, pik E2 seviyesi, follikül sayıları, elde edilen oosit sayıları ve klinik gebelik oranları her iki grupta benzer olarak tespit edilmiştir. Diğer yandan bazı çalışmalarda, tek overli olgularda COH sırasında kullanılan total gonadotropin miktarının çift overli olgulara göre daha fazla olduğu<sup>(2,3,9-12)</sup>, buna rağmen, tek overli olan olguların COH sırasındaki follikül sayısı, pik E2 seviyesi ve elde edilen oosit sayısının, çift overli olgulara göre daha az olduğu bildirilmiştir. Khalifa ve ark.<sup>(9)</sup>, Nargund ve Bormhan'ın<sup>(11)</sup> çalışmalarında COH cevabındaki azalma klinik gebelik oranlarına kötü olarak yansısı da diğer çalışmalarda bu negatif etki izlenmemektedir.

Bizim çalışmamızda ise tek overli olgularda benzer COH sürelerine karşı, kullanılan total gonadotropin miktarı daha fazla ( $3254.7 \pm 1803.6$  IU/mL vs  $3813.3 \pm 1177.6$  IU/mL), ve pik E2 seviyesi ( $2438.7 \pm 1845.1$  pg/mL vs  $1721.6 \pm 1044.9$  pg/mL) daha düşük bulunmuştur. Fakat bu değerler istatistiksel anlama ulaşmamıştır. Olgu sayısının artırılması ile bu değerlerin istatistiksel anlama ulaşabileceği düşünülebilir. Tek overli olgularda elde edilen oosit, buna sekonder olarak elde edilen metafaz 2 ve 2PN sayısı tek overli olgularda daha azdır. Üçüncü gün var olan total embriyo sayısı da tek overli olgularda daha az olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da diğer birçok çalışmada<sup>(2,3,7,8,10,12,13)</sup> olduğu gibi COH cevabındaki azalma klinik gebelik oranlarına yansımamıştır. Bu durum, COH cevabı az olsa dahi, hasta bir kez embriyo transferine gidebiliyor ise (en az 1 embriyo ile) COH'daki cevap azalması önemini yitirmekte ve benzer klinik gebelik oranları yakalanmaktadır.

Unilateral oofektomi sonrası tek overli kalan olguların COH cevabındaki azalmalarının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili hayvan deneyleri mevcuttur<sup>(14-16)</sup>. Bu çalışmalarda, hayvanlara oofektomi yapıldıktan sonra kalan overin kompanzasyon mekanizması ile hipertrofiye uğrayarak büyüdüğü ve ağırlığının artarak iki over ağırlığına eriştiğini göstermiştir<sup>(14,16)</sup>. Bu etkinin gonadotropin salgılayıcı hormonun artması sonucu olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen bu hayvanların erken dönemde üreme potansiyellerini kaybettikleri fark edilmiştir. Bu da kompanzasyon mekanizmasının tam olarak yeterli olmadığına işaret etmektedir. İnsanlarda böyle bir kompanzasyon mekanizması henüz gösterilmemiştir. Fakat böyle bir mekanizma var ise, IVF/ICSI uygulamalarında kullanılan GnRHa'lerinin pitiuter bezi baskılamaları ile bu mekanizmayı etkiledikleri ve ekzojen gonadotropinlere olan over cevabını azalttıkları düşünülebilir.

Sonuç olarak, tek overli olguların IVF/ICSI

**Tablo III:** Tek over ve çift over gruplarının embriyolojik ve gebelik sonuçları.

	Tek Over	Çift Over (Tubal Faktör)	P değeri
Elde edilen oosit sayısı	7.0±3.9	9.9±5.4	<.05
Elde edilen metafaz 2 oosit sayısı	5.2±3.5	8.5±5.2	<.05
2 pronuclei oosit sayısı	3.5±2.8	6.0±4.1	<.05
3. gün var olan grade 1 embriyo sayısı	0.25±0.6	0.4±0.8	NS
3. gün var olan grade 2 embriyo sayısı (grade 2a+2b+2ab)	2.5±2.4	4.9±3.7	<.05
3. gün var olan embriyo sayısı	3.4±2.8	5.9±3.9	<.05
Transfer edilen grade 1 embriyo sayısı	0.2±0.4	0.3±0.5	NS
Transfer edilen toplam grade 2 (grade 2a+2b+2ab)	1.9±1.0	2.2±1.0	NS
Transfer edilen toplam embriyo sayısı	2.3±1.0	2.6±0.8	NS
Klinik Gebelik/embriyo transfer (%)	40.9	47.0	NS

Not: Değerler ortalama ±SD olarak verilmiştir. NS=İstatistiksel olarak anlamsız

uygulamalarında azalmış COH cevabı ile birlikte oldukları gösterilmiştir. Buna rağmen transfer edilebilecek sayıda ve kalitede embriyo elde edildiğinden bu azalmış etki klinik gebelik oranlarına yansımamaktadır.

### KAYNAKLAR

- Lass A. The fertility potential of women with a single ovary. Hum Reprod Update 1999; 5: 546-550.
- Lam SY, McKenna M, McBain JC et al. Outcome of patients with one ovary in an in vitro fertilization program. J In Vitro Fert Embryo Transf 1987; 4: 319-323.
- Boutteville C, Muasher SJ, Acosta AA et al. Results of in vitro fertilization attempts in patients with one or two ovaries. Fertil Steril 1987; 47: 821-827.
- Bukulmez O, Yarali H, Yucel A et al. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. Fertil Steril 2000; 73: 38-42.
- Hardarson T, Hanson C, Sjogren A, Lundin K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. Hum Reprod 2001; 16: 313-318.
- Diamond MP, Wentz AC, Herbert CM et al. One ovary or two: differences in ovulation induction, estradiol levels, and follicular development in a program for in vitro fertilization. Fertil Steril 1984; 41: 524-529.
- Alper MM, Seibel MM, Oskowitz SP, Taymor ML. Comparison of follicular fluid hormones in patients with one or two ovaries participating in a program of in vitro fertilization. Fertil Steril 1987; 48: 94-97.
- Dodds WG, Chin N, Awadalla SG et al. In vitro fertilization and embryo transfer in patients with one ovary. Fertil Steril 1987; 48: 249-253.
- Khalifa E, Toner JP, Muasher SJ, Acosta AA. Significance of basal follicle-stimulating hormone levels in women with one ovary in a program of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 57: 835-839.
- Lass A, Paul M, Margara R, Winston RM. Women with one ovary have decreased response to GnRHa/HMG ovulation protocol in IVF but the same pregnancy rate as women with two ovaries. Hum Reprod 1997; 12: 298-300.
- Nargund G, Bromhan D. Comparison of endocrinological and clinical profiles and outcome of IVF cycles in patients with one ovary and two ovaries. J Assist Reprod Genet 1995; 12: 458-460.
- Dodson MG, Young RL, Poindexter AN et al. Comparison of in vitro fertilization results in women with one or two ovaries. J Reprod Med 1987; 32: 359-362.
- Levi R, Ozcekir HT, Alatas E et al. The outcomes of assisted reproductive technology cycles in patients with one or two ovaries. J Obstet Gynaecol Res 2003; 29: 321-325.
- Bucher. Changes in gonadotropins and steroids associated with unilateral ovariectomy of the rat. Endocrinology 1977; 101: 830-840.
- Biggers JD, Finn CA, McLA. Long-term reproductive performance of female mice. I. Effect of removing one ovary. J Reprod Fertil 1962; 3: 303-312.
- Gibson WR, Ingram BW, Lee VW. Can reduced consumption of gonadotrophins account for ovarian compensation in unilaterally ovariectomized, immature mice injected with gonadotrophins? J Reprod Fertil 1979; 57: 209-218.
- Alper MM, Seibel MM, Oskowitz SP et al. Comparison of follicular response in patients with one or two ovaries in a program of in vitro fertilization. Fertil Steril 1985; 44: 652-655.

**Tablo IV:** Tek overli olguların IVF/ICSI sonuçları bakımından çift overli olgularla karşılaştırılan çalışmaların özeti.

Kaynak	Tek overli hasta sayısı	Ortalama yaş	Stimülasyon protokolü	Çift overli hastalar ile karşılaştırma
Diamond ve ark. (1984) (6)	38	NA	CC = 16 HMG = 22	Az F, benzer O sayısı
Alper ve ark. (1985) (17)	14	32.8	CC + HMG	Az F, az O, benzer CPR
Boutteville ve ark. (1987) (3)	86	32.3	HMG	Az O, benzer CPR
Dodds ve ark. (1987) (8)	16	32.3	CC + HMG yada tek CC	Benzer E2, F, O, E2 ve CPR
Dodson ve ark. (1987) (12)	23	NA	HMG	Folikül başına az E2, az F, az O, benzer CPR
Lam ve ark. (1987) (2)	34	31	CC + HMG	Az F, az O, benzer CPR
Khalifa ve ark. (1992) (9)	162 siklus	34.6	HMG/FSH	Az O
Lass ve ark. (1997) (10)	58	34.5	GnRHa + HMG	Az E2, az F, az O, benzer CPR
Levi ve ark. (2003) (13)	46 siklus	34.4	GnRHa + HMG yada rFSH	Az E2, az O, benzer CPR

CPR: Klinik gebelik oranı, O=Oosit sayısı, F=Folikül sayısı, E2=Estradiol, CC=Klomiifen sitrat, HMG=Human menopozal gonadotropin, FSH=Foliküller stimüle edici hormon, NA= Bildirilmemiş, GnRHa=Gonadotropin salgılayıcı hormon agonisti