

45, X/46, XX KARYOTİPLİ BİR VAKADA KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMULASYON VE BAŞARISIZ TEDAVİ UYGULAMALARI

Gazi YILDIRIM¹, Rukset ATTAR¹, Oya AKÇİN², Cem FIÇICIOĞLU¹

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, İstanbul

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Embriyoloji ve Histoloji Anabilimdalı, İstanbul

ÖZET

Literatür tarandığında ICSI yapılacak olan bayanlarda kromozom anomali sıklığının arttığı söylenebilir. Bu düşük dereceli cinsiyet kromozomu bozukluklarının büyük bir kısmını düşük dereceli mozaizmler oluşturur. 45,X/46,XX mozaizmi olan bayanlarda yeterli oosit elde edilebilse bile bunlarda total fertilizasyon başarısızlığı ihtimali yükselir. Gebelik sağlananlarda ise spontan düşük riski artar. Seçilmiş hastalarda oosit donasyon programları uygun bir yaklaşım olabilir.

Anahtar kelimeler: 45, X/46, XX, oosit donasyonu, tekrarlayan tüp bebek başarısızlığı, total fertilizasyon başarısızlığı

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 2 Sayfa: 149- 52

SUMMARY

CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION AND REPETEAD TREATMENT FAILURE IN A PATIENT OF 45, X/46, XX

It can be assumed a high incidence of chromosomal abnormality among the patients who underwent ICSI cycle after searching the current literature. The huge amount of these abnormalities consist of low grade mosaicism. Besides adequate follicular response, the rate of fertilization failure is high in these group. If pregnancy achieved, spontan abortion usually occurs. Oocyte donation can be most appropriate treatment choise in some selected patients.

Key words: 45, X/46, XX, oocyte donation, repetead IVF failure, total fertilization failure

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: 2 Pages: 149- 52

GİRİŞ

Genel populasyon ile karşılaştırıldığında infertil çiftlerde kromozom anomali sıklığının arttığı bilinmektedir⁽¹⁾. Özellikle azospermik veya ağır oligozoospermik erkeklerde düşük dereceli translokasyonlar veya mozaizimlerden ağır seviyedeki kromozom yapı ve sayı kusurlarına kadar birçok anomaliye rastlandığı net olarak anlaşılmıştır^(2,3). Özellikle kontrollü over uyarılmasına iyi yanıt vermeyen veya oosit kalitesi bozuk bayanlarda da kromozomal anomalliklere rastlanabilmektedir.

45,X/46,XX özellikle bu bayanlarda sık görülen anomalilerden bir tanesidir ve bu durumun X kromozomu mozaizmi olarak adlandırılabilir. Tekrarlayan fetal kaybı olan çiftlerde bu duruma sık rastlanılmasına karşın bunun ICSI (Intra-cytoplasmic Sperm Injection) olgularında gebelik şansını etkilemediği söylenmiştir^(1,4).

Bu vaka ile biz, 45,X/46,XX mozaizmi olan bayanlarda kontrollü ovaryen hiperstimulasyonun her zaman başarılı olmadığını ve tekrarlayan tedaviler ile yeterli oosit eldesine karşın fertilizasyon başarısının oldukça kötü olabileceğini bildirdik. Bu hastalardaki tedavi yaklaşımını ele aldık.

OLGU

Gebelik isteği ile müracaat eden, 40 yaşında ve 8 yıllık evli hastaya daha önceden 3 kez ovulasyon indüksiyonu ve aşılama (IUI) ve 2 kez de ICSI-ET (Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer) denenmişti. Aşılamalarında yumurta gelişim ve büyümesinde sorun olmamıştı. Dış merkezde yaptırılan iki tüp bebek tedavisinde ise 10 ve 15 yumurta toplanmış ancak her bir tedavideki iki adet matür oositin döllenediği bildirilmişti. Diğer tüm oositler ise immatür veya dejenere olarak epikriz raporunda bildirilmişti. Hipertansiyon yakınması olan ve diüretik kullanan hastanın sistemik öyküsünde başka problemi yoktu. Ailesel öyküde herhangi bir risk faktörü belirtilmedi. Boyu 1.55 m, kilo 70 kg (Vücut kitle indeksi:27.8 kg/m²) olan hastanın bazal ultrasonografik incelemelerinde uterus normal boyutlarda, endometriyum düzenli ve her iki overde de 10 dan fazla antral folikül (Grade IV/Grade IV) izlenmekteydi. Histerosalpingografisinde uterin kavite doğal, bilateral tubalar patent

olarak izlenmekteydi. Bazal hormon incelemesi; FSH:5.6 mIU/ml, LH:4.2 mIU/ml, E₂:20.2 pg/ml, Prolaktin:12.7 µg/l, TSH:2.8 ng/ml idi. Diğer kan parametrelerinde patolojik bulguya rastlanılmadı. Mevcut bulguları olan hastadan yeni bir tedavi öncesi periferik kandan kromozom analizi istendi. Sonuç 45,X/46,XX olarak rapor edildi. Eşinin sperm analizinde izole asthenospermi dışında bir problemi yoktu. Antagonist siklus uygulanan hastaya 375 IU rhFSH başlandı. Dokuz günlük stimulasyon sonrası total olarak 3450 ünite rhFSH kullanıldı. Fleksible antagonist protokolüne göre en büyük foliküller 13-14 mm olunca antagonist ilave edildi. Foliküllerin büyük çoğunluğunun 17 mm yi aştığı günde nihayi oosit maturasyonu 250 µ rhCG ile tetiklendi. Hastaya genel anestezi altında oosit aspirasyonu işlemi gerçekleştirildi. Toplam 16 oosit elde edildi. Bunlardan 13 tanesi immatür, 2'si dejenere, 1 tanesi ise Metafaz II matür oosit idi. In vitro maturasyon uygulanması düşünülen tüm immatür oositlerin ilk kontrolde dejenere olduğu görüldü. Toplanan oositlerde morfolojik anomali yoğun olarak izlendi. Oositlerin zonası kalın (>17µm), perivitellin mesafe geniş olarak gözlemlendi. Ooplasmada yoğun granülasyon mevcuttu. 4. saatte sadece 1 tane matür oosite ICSI uygulandı. ICSI sonrası fertilizasyon kontrolü yapıldığında bunun da dejenerasyona uğradığı görüldü. Transfer işlemi iptal edilen hastaya gerekli açıklamalar yapıldı. İşlem sonrası aileye oosit donasyonu hakkında bilgi verildi.

TARTIŞMA

Genel populasyon ile karşılaştırıldığında infertil çiftlerde kromozom anomali sıklığı daha yüksektir⁽¹⁾. Azospermi veya ciddi oligoastenoteratospermikler ile kromozom anomali birlikteliği oldukça net bir şekilde dökümanite edilmiştir⁽⁵⁾. Bu nedenle ICSI yapılan çiftlerden erkekte yüksek oranda kromozomal anomali beklenebilir. Son çalışmalarda beklenmedik biçimde bayanlarda da yüksek oranda kromozomal anomali olabileceği bildirilmiştir^(3,6). Özellikle düşük dereceli cinsiyet kromozomu mozaizimleri başta olmak üzere ICSI yapılan çiftlerden bayanlarda da yüksek oranda kromozomal anomali görülebilir⁽¹⁾. Sonntag ve arkadaşları düşük dereceli seks kromozomu oranını %3.2 olarak tespit etmişlerdir. Bu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında overyen yanıtları,

fertilizasyon oranları ve transfer edilen embryo sayıları arasında bir farkın olmadığı belirtilmiştir. Gebelik oranları yanında implantasyon ve abortus oranları arasında da bir fark görülmemiştir. Sadece düşük seviyeli cinsiyet kromozomu taşıyan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla siklüs iptali görülmüştür. Neticede bu araştırmacılar bayanlardaki düşük dereceli cinsiyet kromozomu mozaisizminin ICSI sonuçlarına olumsuz bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir⁽¹⁾. Aksine biz vakamızda, böyle bir mozaisizmin hastanın menstrüel siklusunu ve ovulasyonunu etkilememesine karşın fertilitasını ciddi şekilde olumsuz yönde etkilediğini gösterdik.

Normal over fonksiyonları için kritik genler X kromozomunun kısa kolunda lokalize olmuştur (Xcen-Xp11). Özellikle bu bölgedeki kromozomal anormallikler, over fonksiyonlarının çok erkenden, puberte öncesi, tamamen bozulmasına neden olur. Turner sendromlu hastalarda spontan puberte %5-30 oranında gelişirken, fertiliteleri %5-10 arasında değişir⁽⁷⁾. Subfertilite ise genellikle Turner sendromunun mozaik formlarında ve X kromozomunda yapısal anomaliler olan hastalarda görülür.

Hızlanmış foliküler atreziye bağlı olarak Turner Sendromlu kadınlarda çoğunlukla puberte döneminde ovaryen yetmezlik gelişir. Bazı otörler, saf 45, X kromozumlu Turner sendromlu bazı vakaların fertilitate potansiyellerinin olduğunu iddia etmişlerdir. Hreinsson ve arkadaşları yaşları 12-19 arasında değişen Turner sendromlu olgulardan foliküllerini dondurmaya önermişlerdir. Çünkü bu kişilerde foliküler atrezi hızlı olmakta ve reproduktif çağda folikül kalamamaktadır⁽⁷⁾. Kromozomal defektlerin ovaryen gelişimi ve fonksiyonları bozduğu bilinen bir gerçektir⁽⁸⁾. Örneğin X kromozomu monozomisi olan Turner sendromunda foliküler atrezi ve gonadal disgenezi oluşur. Over fonksiyon bozukluğu yapan diğer X kromozom anomalileri ise Trisomi X, izokromozom Xq, Xp/Xq da delesyon ve X kromozomu tutan dengeli translokasyonlar olarak sayılabilir.

Nonmozaik turner sendromlu hastaların çok az bir kısmı pubertelerini tamamlayıp gebe kalabilirler. Cools ve arkadaşları, pubertesini tamamlamış ve 2 defa spontan gebe kalıp bir tane normal karyotipli, bir tane de mozaik Turner sendromu kız doğuran nonmozaik bir Turner sendromu vakası bildirmiştir. Bu hastada düşük dereceli bir mozaisizm olabileceğinden şüphelenilmiş ancak lenfositlerden yüksek sayıda mitoz

incelemesi ile birlikte cilt fibroblastlarından ve ovaryen fibroblastlardan elde edilen birçok kromozom incelenerek bu şüphe dışlanmış⁽⁹⁾. Çünkü benzer bir nonmozaik Turner gebeliğinden sonra, doğan kız bebekte örtülü bir X kromozomu delesyonu (46del(X)) saptanınca annedeki ikincil hücre dizileri incelenmiş ve 1000 hücreden sekizinde (45X/46,del(X)) saptanmıştır⁽¹⁰⁾.

Olgumuzdan farklı olarak tekrarlayan spontan düşüklere olan hastalarda da düşük seviyeli cinsiyet kromozomu mozaisizmleri görülmektedir⁽¹¹⁾. Vakamızda ICSI işlemi için uygun oosit elde edememize karşın preimplantasyon embriyolar ile yapılan çalışmalarda monozomik veya trizomik oosit veya spermatozoların fertilizasyon veya zigot oluşumunu engellemediği gösterilmiştir. Ancak bu embriyolar ile oluşan gebeliklerde spontan düşük sıklığının arttığı bilinmektedir.

Bizim vakamızda hastanın yaşı ileri olmasına rağmen ovaryen rezervi oldukça iyiydi. Halbuki erken foliküler atreziye çoğu X kromozom mozaikliği olan hastada over rezervi tükenir. Bunlar için erken yaşta oositlerin kriyoprezervasyonu fertilitate korunması için iyi bir seçenek olabilir. Kavoussi ve arkadaşları 28 yaşındaki mozaik Turner Sendromlu bir hastada oositlerin vitrifikasyonu ile fertilitate kriyoprezervasyonunu bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Bunun yanında Huang ve ekibi 16 yaşındaki mozaik Turner Sendromlu bir kıza laparoskopi ile ovaryen wedge rezeksiyonu yapıp, ovaryen doku dondurulmasından hemen önce görülebilen folikülleri alarak 11 immatür germinal vezikül aşamasında oosit elde etmişler ve bunlara IVM (In Vitro Maturasyon) uygulayarak 8 tanesini matur hale getirmiş ve bunlarla birlikte over dokusunu dondurmışlardır. Kombine over korteksi ve IVM ile olgunlaştırılmış oosit kriyoprezervasyonu ilgi çekici bir yaklaşım olarak sunulmuştur⁽¹³⁾.

Mozaik veya nonmozaik Turner sendromunda zaman zaman spontan gebelik gelişebilse bile bu kadınların çoğu zaman over yetersizliği ve infertilite sorunu yaşarlar. Günümüzde oosit donasyon programları sayesinde Turner hastalarının gebe kalma şansları %24-47'ye kadar yükselmiştir⁽¹⁴⁾. Literatürde, donör oosit nedeni ile başvuran Turner sendromlu hastalar incelendiğinde en sık 45,X, 45,X/46,XX mozaisizmi veya 46,XX olup bir X kromozomunda yapısal anomalili vakalar görülür⁽¹⁵⁾. Donasyon için başvuran ve düşük dereceli cinsiyet kromozomu mozaisizmi taşıyan birçok vakada Sonntag ve arkadaşlarının

belirttiğinin aksine ağır over disfonksiyonları bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Xp delesyonunun uzunluğu over disfonksiyonunun fenotipik olarak ekspresyonundan sorumludur. Bu nedenle Turner sendromunda X kromozomu mozaizminin derecesi fertilitiyi etkiler.

Sonuç olarak, yardımla üreme teknikleri için başvuran çiftlerde kromozom anomali insidansı genel popülasyona göre artmıştır. X kromozomu mozaizmi gibi vakalarda başarısızlıkla sonuçlanan müteakip denemeler sonrasında hastaya donasyon seçeneğinin sunulması doğru bir yaklaşım olur. Fertilizasyon koruma yöntemlerinden over doku dondurulması veya immatür oositlerin IVM ile maturasyonu ve vitrifikasyonu da bu hastalara erken dönemde sunulan seçenekler arasında yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sonntag B, Meschede D, Ullmann V, Horst J, Nieshlag E, Behre HM. Low level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome. *Hum Reprod* 2001; 16(8): 1648- 52.
2. Bourrouillou, G., Mansat, A., Calvas, P. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1985; 71: 366- 7.
3. Gekas, J., Thepot, F., Turleau, C. et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001; 16: 82- 90.
4. Holzgreve W, Schonberg SA, Douglas RG, Golbus MS. X-chromosome hyperploidy in couples with multiple spontaneous abortions. *Obstet Gynecol*. 1984 Feb; 63(2): 237- 40.
5. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 5: 519- 28.
6. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing ICSI- prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum reprod* 1998; 13: 576- 82.
7. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3618- 23.
8. Cunniff C, Jones KL, Benirschke. Ovarian dysgenesis in individuals with chromosome abnormalities. *Hum Genet* 1991; 86: 553- 6.
9. Cools M., Rooman RPA, Wauters J, Jacquemin. A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 923-5.
10. Palka G, Calabrese G, Stuppia L, Guanciali Franchi P, Morizio E, Peila R, et al. A woman with an apparent non-mosaic 45X delivered a 46,Xder(X) liveborn female. *Clin Genet* 1994; 45: 93- 6.
11. Holzgreve W, Schonberg SA, Douglas RG. X-chromosome hyperploidy in couples with multiple spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 237- 40.
12. Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med*. 2008 Mar; 53(3): 223- 6.
13. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, Chian RC. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum Reprod*. 2008 Feb; 23(2): 336- 9.
14. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 603- 10.
15. Pados G, Camus M, Van Waesberghe L, Liebaers I, Van teirteghem A, Devroey P. Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod* 1992; 7: 1111- 7.
16. Chen CP, Hwu YM, Yeh LF, Chern SR, Lee CC, Wang W. Successful triplet pregnancy and delivery after oocyte donation in an infertile female with chromosome mosaicism for monosomy X, partial trisomy X, and terminal Xp deletion. *Fertil Steril* 2003; 79 (5): 1231- 33.