

**Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularında İnfertilite Tedavisi Sonuçları**

## Infertility Treatment Results In Hypogonadotropic Hypogonadism Cases

Ahmet ESER, Evrim BOSTANCI ERGEN

Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**ÖZ**

**Amaç:** Hipogonadotropik hipogonadizmi(HH) bulunan infertil kadın hastaların kontrollü ovaryan stimülasyon(KOS)/intrasitoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) tedavisine verdikleri cevabı saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 2009- 2014 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde tüp bebek kliniğindeKOS/ICSI tedavisi yapılmış 20 HH tanısı alan bayan hasta dahil edildi.Kontrol grubu olarak, kliniğimizde açıklanamayan infertilite (Aİ) nedeniyle 2013 yılında KOS/ICSI tedavisi yapılmış ardışık 45 hasta dahil edildi. Düşük ovaryan rezervi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif olarak folikül gelişimleri, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik sonuçları, canlı doğum sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** HH grubunda toplam gonadotropin dozu, Grade 1-2 embriyo oranı, implantasyon oranı ve canlı doğum oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş, Aİ grubunda ise M2 oosit sayısı, fertilize oosit sayısı ve fertilizasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her iki grupta; HCG günü serum östradiol değeri, toplanan toplam oosit sayısı, M2 oosit oranı, Grade 1-2 embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı benzer olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızda HH nedeniyle yardımcı üreme tekniği olarak ICSI uygulanan hastalar incelenip KOH tedavisine iyi yanıt verdikleri veyüksek doz gonadotropin tedavileri ile başarılı reproduktif sonuçlar elde edilebileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipogonadotropik hipogonadizm, infertilite, yardımcı üreme teknikleri

**ABSTRACT**

**Aim:** We aimed to determine the response to treatment of in vitro fertilization (IVF) / intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on infertile female patients with hypogonadotropic hypogonadism (HH).

**Material and Methods:** 20 HH patients treated with IVF/ICSI in the period from 2009 until 2014 in Zeynep Kamil Women and Children Diseases Hospital IVF clinic were analyzed and compared with KOS / ICSI treatment results from 45 patients in our clinic in 2013 with unexplained infertility. Patients with low ovarian reserve were excluded. Follicular development, biochemical pregnancy, clinical pregnancy outcome, live birth outcomes were evaluated retrospectively.

**Results:** The total dose of gonadotropin, implantation rate, grade 1-2 embryo rate and live birth rate was significantly higher in the HH group, while M2 oocytes number, the number of fertilized oocytes and fertilization rate was significantly higher in Uİ group. Serum estradiol level on the day of HCG, the collected total number of oocytes, oocyte ratio of M2, the number of Grade 1-2 embryos, number of embryos transferred were similar in both groups.

**Conclusions:** In our study we concluded that HH patients respond well on treatment of IVF/ICSI as assisted reproductive techniques and successful reproductive outcomes can be obtained with high doses of gonadotropin therapy.

**Keywords:** Hypogonadotropic hypogonadism, infertility, assisted reproductive techniques

**Giriş**

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH); konjenital veya akkiz olarak hipotalamik veya hipofizer defektlerin neden olduğu, hipofizer gonadotropinlerin düşük seviyelerde olması nedeni ile gonadal fonksiyonlarda bozukluğa neden olan nadir görülen bir patolojidir (1). Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) grup 1 olarak tanımladığı hasta grubunu oluşturmaktadırlar ve infertilite tedavileri yardımcı üreme teknikleri ile yapılmaktadır (2,3). HH tanısı ile infertilite problemi olan kadın hastalarda, pulsatil gonadotropin-releasing hormone(GnRH) veya gonadotropin tedavileriyle ovulasyon sağlanabilir (4). Bu olgularda, infertilite te-

davisinde oositlerin maturasyonunun sağlanması için hem folikül stimüle edici hormon(FSH) hem de luteinize edici hormon(LH) tedavisi gerekmektedir (4-6).

Bu çalışmada; HH'i bulunan infertil kadın hastaların kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS)/intrasitoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) tedavi siklus karakteristiklerinin, açıklanamayan infertilite (Aİ) nedeni ile KOS/ICSI tedavisi yapılmış olan hastalar ile karşılaştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler**

2009-2014 yılları arasında hastanemizin tüp bebek ünitesinde infertilite nedeniyle KOS/ICSI tedavisi yapılmış 26 HH tanısı alan bayan hastanın ilk tedavi

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Ahmet Eser

Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları

ve Doğum Kliniği, İstanbul

Tel/Phone: 0506 713 68 80

E-mail: drahmeteser@gmail.com

Geliş Tarihi: 12/02/2016

Kabul Tarihi: 03/09/2016

siklusları retrospektif olarak incelendi. 2 hastada uzun süre yüksek gonadotropin dozuna rağmen folikül gelişimi olmadığı için, 4 hastada da tedavi esnasında ovaryan hiperstimülasyon gelişip total freezing yapıldığından çalışma dışı bırakıldı.

HH, WHO grup 1 olarak tanımlanmıştır.HH'de düşük östrojen (pmol/L) değerlerine düşük gonadotropin düzeyleri (FSHIU/L, LH IU/L) eşlik etmektedir.Bu hasta grubunda serum tiroid stimulan hormon ve prolaktin düzeyleri normal sınırlarda olup tüm hastalarda amenore mevcuttu.Tüm hastalarda olası hipofiz lezyonları sella grafisi veya bilgisayarlı tomografi ile dışlanmıştı.Ultrasonografide tüm olgularda atrofik endometriyum(endometriyal kalınlık mm) ve azalmış over boyutları mevcuttu. HH grubu daha önce infertilite kliniğinde 3 kez KOS ve intrauterine inseminasyon yapılan fakat başarılı bir gebelik elde edilemeyen hastalardan oluşmakta idi.

HH grubunda ovülasyon indüksiyonuna günlük 300 IU FSH ve LH içeren gonadotropin(Human menopausal gonadotropin, Menogon 75 IU/amp, Ferring) ile tedaviye başlanıp ovaryan cevaba göre günlük 600 IU dozuna kadar çıkmış ve serum östradiol ve ultrasonografi ile folikül takibi yapılmıştır.Önde gelen folikül büyüklüğü 18mm üzerine ulaştığında ve ovaryan hiperstimülasyon için düşük riskli olan hastalara 250 mcg recombinant Human Chorionic Gonadotropin(rHCG, Ovitrelle 250 mcg/0,5 ml, Merck) ile son oosit matürasyonu tetiklenmiş ve 36 saat sonra transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplama işlemi yapılmıştır. Tüm hastalarda ICSI kullanılmıştır. ICSI işleminden sonra embriyoların sayı ve kalitesine göre 2.,3. veya 5. gün ultrasonografi eşliğinde embriyo transferi yapılmıştır. Luteal faz desteği vajinal yolla uygulanan günlük 180 mg progesteronejel(Crinone %8 vajinal jel, Serono)ile sağlanmıştır.

Çalışmamıza kontrol grubu olarak, kliniğimizde açıklanamayan infertilite nedeniyle 2013 yılında KOS/ICSI tedavisi yapılmış ardışık 45 hasta dahil edilmiştir. Düşük ovaryan rezervi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.Kontrol grubu, total progresif motil sperm sayısı 5 milyon olan, uterin kavite ve tubal patensi normal bulunan, ovaryan rezerv testlerinin(antral folikül sayısı, FSH ve östradiol) normal olarak bulunduğu infertilite nedeni saptanmayan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalar ovaryan rezerv testleri , vücut kitle indeksi, hasta yaşı ve varsa daha önceki tedavileri göz önüne alınarak antagonist protokol ile uygun rekombinant FSH(Gonal-F, Merck Serono) ile siklusun 3. günü ovülasyon indüksiyonuna 150 veya 225 IU başlanmış ve 3 gün boyunca devam edilmiş ve rekombinan FSH dozu seri ultrasonografideki foliküller büyüme ve serum östradiol değerlerine göre ayarlanmıştır. Önde giden en az bir folikül 14 mm ve ulaştığında hastalara subkutan cetorelix(Cetrotide, Merck Serono) enjeksiyonuna günlük 0,25 mg dozunda başlanmış ve ultrasonografi veserum östradiol takipleri ile önde gelen folikül 18mm üzerine ulaştığında ve ovaryan hiperstimülasyon için düşük riskli olan hastalarda 250 mcg rekombinant Human Koryonik Gonadotropin(rHCG, Ovitrelle 250 mcg/0,5 ml, Merck) ile son oosit matürasyonu tetiklenmiş ve 36 saat sonra transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplama işlemi yapılmıştır. Tüm hastalarda ICSI kullanılmıştır. ICSI işlemi yapıldıktan sonra embriyoların sayı ve kalitesine göre 2.,3. veya 5. gün ultrasonografi eşliğinde embriyo transferi yapılmıştır. Embriyolar Veeck evreleme sistemine göre sınıflandırılmış ve evre 1 ve evre 2 embriyolar iyi kalitede embriyo olarak değerlendirilmiştir(7).Luteal faz desteği vajinal yolla uygulanan günlük 180 mg progesterone jel(Crinone %8 vajinal jel, Serono) ile sağlanmıştır.

Biyo kimyasal gebelik, embriyo transferinden 10 gün sonra B-hCG değerinin 10 IU/L nin üzerinde olması, klinik gebelik hCG pozitifliğinden 6-8 hafta sonra ultrasonografide gestasyonel kesenin görülmesi ve canlı doğum 26. gestasyonel

haftadan sonra canlı fetusun doğmuş olması olarak değerlendirildi.

İstatistik analizleri SPSS(SPSS version 22.0, SPSS Inc., USA) kullanılarak yapılmıştır. İstatistik analizlerde, nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kikare testi kullanılmıştır ve p anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Sonuç

Çalışmaya, hastanemizin 2009-2014 yılları arasında HH nedeniyetüp bebek ünitesinde ICSI tedavisi yapılan 20 ve Aİ nedeniyle 2013 yılında ICSI tedavisi yapılan ardışık 45 bayan hasta alınmıştır.Hastaların demografik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir

**Tablo 1:** Hipogonadotropik hipogonadizm ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınların demografik özellikleri

	Hipogonadotropik Hipogonadizm (n=20)	Açıklanamayan infertilite(n=45)	p
Yaş (yıl)	30,7	30,8	0,881
İnfertilite süresi (yıl)	6,1	6,5	0,207
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,5	25,9	0,425
FSH (IU/l)	1,1	6,4	0,000

Her iki grubun KOS' na olan cevapları Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Her iki grupta; HCG günü serum östradiol değeri, toplanan toplam oosit sayısı, M2 oosit oranı, Grade 1-2 embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı benzer olarak bulunmuştur. Toplam gonadotropin dozu, Grade 1-2 embriyo oranı, implantasyon oranı ve canlı doğum oranı HH grubunda anlamlıolarak yüksek bulunmuş, M2 oosit sayısı, fertilize oosit sayısı ve fertilizasyon oranise Aİ grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Tablo 2:** Hipogonadotropik hipogonadizm ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınların KOS/ICSI siklus karakteristikleri

	Hipogonadotropik Hipogonadizm (n=20)	Açıklanamayan infertilite (n=45)	p
Toplam gonadotropin dozu (IU)	5370	2191,8	0,000
HCG günü östradiol (pg/ml)	1846,9	2055,1	0,443
Toplam oosit sayısı (n)	6,5	9,9	0,07
MII oosit sayısı (n)	5,4	7,8	0,01
MII oosit oranı (%)	87,3	79,9	0,072
Fertilize oosit sayısı (n)	3,6	5,1	0,02
Fertilizasyon oranı (%)	65,6	81,2	0,016
Grade 1-2 embriyo sayısı (n)	2,7	2,6	0,715
Grade 1-2 embriyo/toplam embriyo (%)	85	46	0,000
Transfer edilen embriyo sayısı (n)	1	1,25	0,061
İmplantasyon oranı (%)	60	17,8	0,001
Canlı doğum oranı (%)	35	9,1	0,011

Tablo 3'te HH grubu, 35 yaş altı ve 35 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayrılarak KOS'a verdikleri cevap karşılaştırılmıştır. Yaş ve infertilite süresi 35 yaş ve üzerinde anlamlı olarak yüksek bulunmuş, toplam oosit sayısı ve M2 oosit sayısı

ise 35 yaş altında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her iki grupta vücut kitle indeksi(VKİ), toplam gonadotropin dozu, HCG günü östradiol değeri, M2 oosit oranı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon oranı, Grade 1-2 embriyoembriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı ve canlı doğum oranı arasında farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 3:** Hipogonadotropik hipogonadizmi olan 35 yaş ve üstü ile 35 yaş altı olan hastaların grup karakteristikleri ve KOS/ICSI siklus karakteristikleri

	35 yaş (n=15)	35 yaş (n=5)	p
Yaş (yıl)	28,4	37,4	0,005
İnfertilite süresi (yıl)	4,7	10,4	0,005
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3	26,1	0,266
Toplam	5475	5055	0,445
Gonadotropin dozu (IU)			
HCG günü östradiol (pg/ml)	2095,6	1101	0,081
Toplam oosit sayısı (n)			0,042
MII oosit sayısı (n)	6,5	2,4	0,042
MII oosit oranı (%)	86,7	89,3	0,735
Fertilize oosit sayısı (n)	4,3	1,6	0,081
Fertilizasyon oranı (%)	65,2	66,6	0,933
Grade 1-2 embryo sayısı (n)	3,2	1,4	0,098
Transfer edilen embryo sayısı (n)	1	1	1
İmplantasyon oranı (%)	53,3	80	0,292
Canlı doğum oranı (%)	33,3	40	0,606

## Tartışma

Bu çalışmada HH nedeniyle yardımcı üreme tekniği olarak ICSI uygulanan hastalar incelenip FSH/LH tedavisine atrofik overleri olmasına rağmen iyi yanıt verdikleri gözlenmiştir. HH'li olan hastaların infertilite tedavisinde, pulsatil GnRH tedavisinin tek başına veya gonadotropinlerle kombine şekilde kullanılması ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen FSH/LH içeren gonadotropinlerin ardışık oral kontraseptif tedavisi sonrası kullanımı hasta uyumu ve tedavi kolaylığı sağlamıştır(2,8,9). Tedavi öncesi ardışık östrojen-progestin kullanımı, endometrium ve servikal bezleri uyarmakta ve gonadotropinlere daha iyi cevap verilmesini sağlamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda, LH'nin düşük konsantrasyonları varlığında ovaryan androjen öncüllerinin sentezinde azalmaya sekonder östradiol sentezindeki azalma nedeniyle implantasyon başarısızlıkları ve erken gebelik kayıpları ile sonuçlandırdığı bulunmuştur (10,11).HH hastalarında düşük FSH ve LH düzeylerinin bulunması ve FSH/LH içeren gonadotropinler ile tedavide başarılı sonuçların elde edilmesi bu tedavinin daha yaygın kullanılmasını sağlamıştır.

Önceki çalışmalarda IVF/ICSI sikluslarında, HH olan hastalar tedavi süreleri ve toplam gonadotropin dozları açısından incelenerek tubal faktör, Aİ veya erkek faktörü nedeniyle tedavi edilen hastalarla karşılaştırılmış ve hem tedavi süreleri hem de gonadotropin dozları HH grubunda daha yüksek bulunmuştur(2,3,12,13). Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde HH grubunda kullanılan toplam gonadotropin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni atrofik ve sessiz overlerin stimülasyona cevabı için uzun süre ve yüksek dozda gonadotropin tedavisi gerekebilmesidir (3,14).

HH'li hastaların ICSI tedavisinde bazal FSH ve antral folikül ölçümü kullanılmadığından; sessiz overleri uyarmak için yüksek dozda gonadotropin dozu ile

tedaviye başlanmaktadır.Yapılan bir çalışmaya göre yüksek doz gonadotropin dozunun oosit ve embriyo gelişimine zararlı olabileceği gösterilmiştir(15). Bu açıdan değerlendirdiğimizde çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda M2 oosit ve Grade 1-2 embriyo oranları arasında farklılık saptanmamıştır(2,3,12). Fertilizasyon oranlarını değerlendirdiğimizde; çalışmamızda Ghaffari'nin çalışmasına benzer şekilde fertilizasyon oranı kontrol grubunda yüksek saptanırken, Uluğ'un çalışmasında farklılık bulunamamış, Kumbak'ın çalışmasında ise HH grubunda daha yüksek bulunmuştur (2,12,13). Çalışmalarda fertilizasyon oranları arasında çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen M2 oosit oranı ve Grade 1-2 embriyo oranları arasında farklılık bulunamaması nedeniyle yüksek doz gonadotropinin olumsuz etkileri gösterilememiştir(2,12). Bununla birlikte Sönmezer'in çalışmasına göre anti-Müllerian hormon(AMH) düzeylerinin HH hastalarında ovaryan cevapla korele olduğu bulunmuş ve heterojen olan HH hastalarında KOS tedavisinde yetersiz veya yüksek gonadotropin dozlarının neden olduğu komplikasyonların AMH ölçümü ile önlenilebileceğini bildirmiştir(16). Ghaffari ve Uluğ'un çalışmasında implantasyon oranı ve klinik gebelik oranları arasında farklılık saptanmamasına rağmen, çalışmamızda Kumbak'ın çalışmasına benzer şekilde implantasyon oranları HH grubunda daha yüksek bulunmuştur(2,12,13). Çalışmamızda canlı doğum oranları HH grubunda yüksek bulunmuş ancak Ghaffari'nin çalışmasında farklılık saptanmamıştır.Bunun nedeni çalışmamızda hasta popülasyonunun düşük sayıda olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer olarak 35 yaş üstü HH nedeniyle ICSI yapılan hastalarda toplam oosit sayısı ve M2 oosit sayısı 35 yaş altı grupla karşılaştırıldığında düşük olmasına rağmen fertilizasyon,implantasyon ve canlı doğum oranları benzer bulunmuştur(3,12,13).İleri yaş veya tedavi sırasında kötü cevap veren olgularda IVF/ICSI tedavisi ile iyi gebelik sonuçları elde edilebildiği için tedaviyi kısa sürede sonlandırmamak gereklidir(3,14). İlerleyen yaşa rağmen bu hasta grubu KOS/ICSI tedavisi için iyi bir adaydır.

Sonuç olarak HH li olgular KOS/ICSI tedavisine iyi cevap verirler ve ileri yaşa rağmen bu hastalarda yüksek doz gonadotropin tedavileri ile başarılı reproduktif sonuçlar elde edilebilir.

## Kaynaklar

1. Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follicle-stimulating hormone (GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009; 92: 979–990.
2. Uluğ U, Shlomo I. The reproductive performance of women with hypogonadotropic hypogonadism in an in vitro fertilization and embriyo transfer program. *Journal of Assisted Reprod and Genetics* 2005;22:167-71.
3. Yılmaz S, Ozgu-Erdinc AS. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61:228-32.
4. Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs HS. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril* 1991; 56: 1048–1053.
5. Balasch J, Miro F, Burzaco I, Casamitjana R, Civico S, Balleca JL, et al. The role of luteinizing hormone in human follicle development and oocyte fertility: evidence from IVF in a woman with long-standing hypogonadotropic hypogonadism and using rFSH. *Hum Reprod*. 1995; 10: 1678-83.

6. Burgues S. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2525–2532.
7. Veeck LL. *Atlas of the Human Oocyte and Early Conceptus*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1986.
8. Skalba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. *Endokrynol Pol.* 2011;62:560-7.
9. Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Hum Reprod.* 1994;9:1563-70.
10. Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J, Ryan J, Driscoll G. A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Hum Reprod.* 2006;21:2645-9.
11. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2000;15:1003-8.
12. Kumbak B, Kahraman S. Women with hypogonadotropic hypogonadism: cycle characteristics and results of assisted reproductive techniques. *Acta Obstet et Gynecol.* 2006;85:1453-57.
13. Ghaffari F, Arabipour A. Assisted reproductive technique outcomes in hypogonadotropic hypogonadism women. *Ann Saudi Med* 2013; 33: 235-240.
14. Lewit N, Shahar K. The low responder hypogonadotropic hypogonadism female patient in IVF: do not give up! *Fertil Steril.* 2000;74:401-2.
15. Liu S, Feng HL. Dose-dependent effects of gonadotropin on oocyte developmental competence and apoptosis. *Reprod Fertil Dev.* 2011;23:990-6.
16. Sönmezer M, Özmen B, Atabekoglu CS, Papuccu EG, Ozkavukcu S, Berker B, Pabuccu R. Serum anti-Mullerian hormone levels correlate with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet.* 2012 ;29:597-602.