

Konu 37

İn Vitro Oosit Matürasyonu

Dr. L. Cem DEMİREL

GİRİŞ

İnsan oositlerinin in vitro matürasyonu (IVM), infertilite problemi yaşayan çiftlerin tedavisinde uygulanmakta olan bir teknolojidir. IVM her ne kadar son yıllarda daha sık isminden bahsettiren ve dikkati çeken bir uygulama olsa da, aslında uzun yıllardır bilinen ve üzerinde çalışılan bir konudur. Başlangıçta immatür insan oositlerinin in vitro matürasyonu ile elde edilen sonuçlar başarısız gibi gözükse de, son yıllarda deneyimli merkezlerin bildirdiği sonuçlar standard IVF siklusları ile elde edilen sonuçlara yakın gözükmektedir. Bu nedenle IVM artık dünyada daha sık kullanılmaya başlanan bir yardımcı üreme laboratuvar yöntemi olup, halen daha da geliştirilebilmesi için zamana ve araştırmaya ihtiyacı bulunmaktadır.

IVM belki şu anda standard IVF uygulamalarının yerini alma kadar iddialı olmasa bile, yardımcı üreme teknikleri uygulamalarına önemli bir destek olma potansiyeline sahip bir yöntemdir. En önemli nokta oositlerin in vivo gelişimini sağlamak üzere büyük miktarlarda gonadotropin kullanımına gerek kalmamaktadır. Böylelikle hem ilaç maliyeti ortadan kalkmakta hem de ovarian hiperstimülasyon sendromu gibi ilaçlara bağlı ortaya çıkabilecek risklerden kaçınılmış olunmaktadır. Keza geçmişlerinde meme ya da endometrium kan-

seri gibi hormonlara duyarlı bir kanser öyküsü olanlarda, gonadotropinlerin neden olduğu suprafizyolojik estrojen düzeylerinden de sakınılmış ve daha güvenli bir infertilite tedavisi sağlanmış olunmaktadır. Tüm bunlar IVM'in daha hasta dostu bir infertilite tedavisi olduğunu ve teorik olarak da tüm infertil hastalara uygulanabilir olduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen günümüzde halen ana uygulama şansını bulduğu infertilite grubunu polikistik over sendromuna (PKOS) sahip ya da overleri polikistik (PKO) olan hastalar oluşturmaktadır.

IVM – temel kavramlar

1965'li yıllarda Robert Edwards, insan oositlerinin doğal çevrelerinden yani overlerden alındıktan sonra spontan matürasyon gösterebildiklerini ve de in vitro döllenebilme yeteneğine ulaşabildiklerini gözlemlemiştir (1). Bu bilgi önceleri, uyarılmış IVF sikluslarından elde edilen immatür oositleri kurtarmak ve kullanabilmek için kullanıldı. Fakat bu immatür oositler matürasyonel durumlarını anlamak amacıyla genellikle çevrelerindeki kümülüs hücrelerinden arındırılmış durumlardır ve çevrelerindeki granuloza hücrelerinden yoksun kültür edilmektedirler. Sonuçta bu kurtarma yöntemi ile elde edilen oositlerin hem dölleme potansiyelleri düşük olmakta hem de gelişen embriyolar klivaj sorunları sergilemektedirler. Bu embriyoların ideal gelişim göstermemeleri aslında şaşırtıcı da değildir zira bu immatür yumurtalar aslında kompetanslarını oluşturamamış yumurtalardır, çünkü gonadotropinlerin kullanımına rağmen diğer yumurtalar olgunlaşma aşamalarını tamamlayabilmişken, bu yumurtalar in vivo matürasyonlarını tamamlayamamış olan yumurtalardır. Bizim bu bölümde bahsettiğimiz IVM teknolojisi ise tamamen farklı bir kavramdır. IVM'de bilinçli olarak yumurtalar immatür oldukları folikül çaplarında, gonadotropinlere maruz bırakılmadan ya da çok az maruz bırakıldıktan sonra toplanmaktadır. Burada amaç matürasyonunu kazanamamış oositleri mature etmek değil, bilinçli olarak, uyarılmamış ya da minimal olarak uyarılmış ufak ovarian antral folikülleri elde ederek bunları uygun medyum şartlarında

dan IVF ya da ICSI bebeklerinden farklı olmadığı rapor edilmektedir (31). Buna rağmen bir hayvan modelinde IVM'in epigenezis üzerine olumsuz etkiler doğurabileceğine yönelik bulgular tesbit edilmiştir (32). Bu teorik sorun insanda IVM ile doğan bebeklerde gösterilememiştir fakat yine de IVM ile doğan binlerce bebeğin incelenmesine gerek vardır.

Sonuç

IVM giderek artan başarı oranları ve kullanım sıklığı ile yardımcı üreme teknikleri uygulamaları arasında önem kazanmaktadır. Buna rağmen halen elde edilen gebelik, implantasyon ve düşük oranları istikrarlı ve merkezler arasında benzer değildir. Günümüzde hala tekniğin, ideal oosit toplanması zamanlamasının ve IVM kültür medyumlarının optimizasyona ihtiyacı vardır. Bir çok hasta popülasyonunda uygulanabilmesi için oositlerin sitoplazmik matürasyonlarını etkileyen faktörlerin açığa çıkartılması, immatür oositlerin optimal gelişimine imkan veren foliküler çevre koşullarının aydınlatılması gerekmektedir.

Şu aşamada tüm hasta gruplarına uygulanması etkin gözükmesine de özellikle OHSS riski bulunan hastalarda güvenli bir tedavi seçeneği sunması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca IVM, bu teknolojiyi uygulayan merkezlerin deneyim kazanmaları sonrasında ancak rutin uygulamaya girebilecek bir yöntemdir çünkü uygulama ve laboratuvar şartları açısından standard IVF'den oldukça farklıdır.

KAYNAKLAR

- Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet* 1965; 2: 926 –9
- Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991; 55: 109 –13.
- Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril.* 1994;62(2):353-62.
- Gilchrist RB, Nayudu PL, Nowshari MA, Hodges JK. Meiotic competence of marmoset monkey oocytes is related to follicle size and oocyte-somatic cell associations. *Biol Reprod* 1995; 52:1234–43. .
- Lonergan P, Rizos D, Gutierrez-Adan A, Moreira PM, Pintado B, dela Fuente J, et al. Temporal divergence in the pattern of messengerRNA expression in bovine embryos cultured from the zygote to blastocyst stage in vitro or in vivo. *Biol Reprod* 2003; 69: 1424 –31.
- Jurema MW and Nogueira D. In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertil Steril* 2006;86:1277–91.
- Liu J, Lu G, Qian Y, Mao Y, Ding W. Pregnancies and births achieved from in vitro matured oocytes retrieved from poor responders undergoing stimulation in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 447–9.
- Coskun S, Jaroudi KA, Hollanders JM, Atared AM, Roca GL. Recovery and maturation of immature oocytes in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:372–7.
- Lim K, Lee W, Lim J. IVM after interruption of COH for the prevention of OHSS. *Fertil Steril* 2005;84:S84–5
- Abdul-Jalil AK, Child TJ, Phillips S, Dean N, Carrier S, Tan SL. Ongoing twin pregnancy after ICSI of PESA-retrieved spermatozoa into in-vitro matured oocytes: case report. *Hum Reprod* 2001;16:1424–6.
- Schramm RD, Bavister BD. A macaque model for studying mechanisms controlling oocyte development and maturation in human and non-human primates. *Hum Reprod* 1999; 14: 2544 –55.
- Wynn P, Picton HM, Krapez JA, Rutherford AJ, Balen AH, Gosden RG. Pretreatment with follicle stimulating hormone promotes the numbers of human oocytes reaching metaphase II by in-vitro maturation. *Hum Reprod* 1998;13:3132–34.
- Mikkelsen AL, Smith SD, Lindenberg S. In-vitro maturation of human oocytes from regularly menstruating women may be successful without follicle stimulating hormone priming. *Hum Reprod* 1999;14:1847–51.
- Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. *Reproduction* 2001;122:587–92.
- Chian RC, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovariansyndrome. *Hum Reprod* 2000;15:165–70.
- Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*

- 2001;76:936–4.
17. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Mu SC, Seow KM, Chung J, et al. Combination of FSH priming and hCG priming for in-vitro maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 2003; 18:1632–6.
 18. Kovac V, Sajko MC, Vlasisavljevic V, Reljic M, Lovrec VG. A comparison of parameters affecting the success of IVM treatment in PCOS patients primed with FSH or hCG. *Hum Reprod* 2005;20: i102.
 19. Jin ZX, Ock SA, Tan SL, Chian RC. What is the smallest size of follicle to respond to human chorionic gonadotropin injection? *Fertil Steril* 2005;84:S147
 20. Trounson A, Anderiesz C, Jones G. Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence. *Reproduction* 2001;121:51–75.
 21. Kastrop PM, Bevers MM, Destree OH, Kruij TA. Protein synthesis and phosphorylation patterns of bovine oocytes maturing in vivo. *Mol Reprod Dev* 1991;29:271–5.
 22. Mikkelsen AL, Smith S, Lindenberg S. Impact of oestradiol and inhibin A concentrations on pregnancy rate in in-vitro oocyte maturation. *Hum Reprod* 2000;15:1685–90.
 23. Child TJ, Phillips SJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. A comparison of in vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 2002;100:665–70.
 24. Le Du A, Kadoch IJ, Bourcigaux N, Doumerc S, Bourrier MC, Chevalier N, et al. In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Hum Reprod* 2005;20:420–4.
 25. Soderstrom-Anttila V, Makinen S, Tuuri T, Suikkari AM. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Hum Reprod* 2005;20:1534–40.
 26. Chian RC, Chung JT, Downey BR, Tan SL. Maturation and developmental competence of immature oocytes retrieved from bovine ovaries at different phases of folliculogenesis. *Reprod Biomed Online* 2002;4:127–32.
 27. Hreinsson J, Rosenlund B, Friden B, Levkov L, Ek I, Suikkari AM, et al. Recombinant LH is equally effective as recombinant hCG in promoting oocyte maturation in a clinical in-vitro maturation programme: a randomized study. *Hum Reprod* 2003;18:2131–6.
 28. Yang SH, Son WY, Yoon SH, Ko Y, Lim JH. Correlation between in vitro maturation and expression of LH receptor in cumulus cells of the oocytes collected from PCOS patients in hCG-primed IVM cycles. *Hum Reprod* 2005;20:2097–103.
 29. Son WY, Lee SY, Lim JH. Fertilization, cleavage and blastocyst development according to the maturation timing of oocytes in in vitro maturation cycles. *Hum Reprod* 2005;20: 3204 –7.
 30. Hwang JL, Lin YH, Tsai YL. In vitro maturation and fertilization of immature oocytes: a comprehensive study of fertilization techniques. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:39–43.
 31. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Usher R, Tan SL. Congenital abnormalities and perinatal outcome in pregnancies following IVM, IVF, and ICSI delivered in a single center. *Fertil Steril* 2005;84:S80-1.
 32. Albertini DF, Sanfins A, Combelles CM. Origins and manifestations of oocyte maturation competencies. *Reprod Biomed Online* 2003;6:410 –5.