

BÖLÜM 45

OVULASYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Esra KELEŞ¹

GİRİŞ

İnfertilite ile başvuran çiftlerin %18-25'inde ovulatuvar hastalıklar tespit edilebilir (1). Bu kadınların çoğu, 35 gün ile altı aylık aralıklarla menstruasyon görme olarak tanımlanan oligomenoreik hastalardır. Bu hastalarda bazen ovulasyon meydana gelse de kendiliğinden gebe kalma olasılıkları düşüktür.

Bu konuda, ovulatuvar bozukluğu olan kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için kullanılan farklı rejimlerin etkinliği (klomifen sitrat, gonadotropinler, pulsatil gonadotropin salgılayan hormon [GnRH] tedavisi, aromataz inhibitörleri ve dopamin agonistleri) gözden geçirilecek ve tedaviye yaklaşımını sunulacaktır.

ANOVULATUAR İNFERTİLİTELİ KADINLAR

Ovulasyon indüksiyonuna klinik yaklaşım, anovulasyonun nedenlerinin anlaşılmasını gerektirir. Altta yatan koşulların doğru teşhisi yalnızca infertilite tedavisi ile ilgili olmayabilir, aynı zamanda genel sağlık etkileri de olabilir.

En yaygın dört ovulasyon bozukluğu arasın-

da polikistik over sendromu (PKOS), hipogonadotropik hipogonadizm (HA), primer ovaryan yetmezliği (POI) ve hiperprolaktinemi bulunur. Günümüzde uzmanların çoğu, kadınları üç anovulasyon kategorisine ayıran Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) terminolojisinden uzaklaşmıştır:

- **DSÖ sınıf 1**-Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon, vakaların %5-10'unda meydana gelen en az yaygın olanıdır. Bu kategoriye, aşırı egzersiz veya düşük vücut ağırlığı gibi fonksiyonel etyolojilerden hipotalamik amenoreisi olan kadınlar örnek verilebilir.
- **DSÖ sınıf 2**-Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon, vakaların %70-85'ini oluşturan en yaygın olanıdır. Polikistik over sendromlu kadınlar genellikle bu kategoriye girer.
- **DSÖ sınıf 3**-Hiperogonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon %10-30 arasında gerçekleşir. Primer gonadal yetmezliği (önceden prematüre ovaryan yetmezliği olarak adlandırılırdı) veya gonadal disgenezi olan kadınlar bu vakaların çoğunu oluşturmaktadır.

Hiperprolaktinematik anovulasyon ayrı bir kategoridir; bu durumdaki gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir veya azalmıştır.

¹ Uzm. Dr. Esra KELEŞ, İstanbul Zeynep Kamil E.A.H, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü dresrakeles@hotmail.com



lanabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, bir çalışma 12 siklus klomifen sitrattan sonra bir artış önerdiğinden, kadınlar 12 siklsten fazla almamalıdır. Ovulasyon indüksiyon ilaçları ile meme kanseri riski artışı görünmemektedir.

- Bir aromataz inhibitörü olan letrozol, polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda etkilidir.
- Letrozol, klomifen sitrattan daha yüksek canlı doğum oranlarına neden olmaktadır.
- Çoğu çalışma letrozol ve klomifen sitrat ile benzer oranlarda konjenital malformasyon bildirmiştir.
- PKOS'lu obez kadınlar için, yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı, ovulasyon sikluslerini eski haline getirmek için ilk stratejidir.
- Premenopozal kadınlarda letrozol uygulamadan önce kanda gebelik testi yapılmasını önerilmektedir. Veriler güven verici olsa da, letrozol, off-label endikasyon olduğundan, ovulasyon indüksiyonu için dikkatli kullanılmalıdır.
- Gonadotoksik tedaviye girmeden önce embriyoların veya oositlerin kriyoprezervasyon için ovaryan stimülasyonu için folikül uyarıcı hormon (FSH) tedavisi gören meme kanserli kadınlarda, letrozol eklenmesini önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291:1693.
2. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, et al. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2002; 57:755.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). *Hum Reprod*. 2004; 19:41.
4. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, et al. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13:251.
5. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016; 22:687.
6. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010; 376:911.
7. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40:245.
8. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:53.
9. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6364.
10. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371:119.
11. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1990; 54:195.
12. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3821.
13. Ghazeei G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 79:562.
14. Wu XK, Stener-Victorin E, Kuang HY, et al. Effect of Acupuncture and Clomiphene in Chinese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317:2502.
15. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; CD001122.
16. Flyckt RL, Goldberg JM. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2011; 29:138.
17. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med*. 2008; 26:101.
18. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:760.
19. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371:119.
20. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2018; 131:1.
21. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril*. 2004; 81:1158.
22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 110:364.
23. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum*



- Reprod. 2003; 18:1588.
24. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril.* 2002; 77:91.
 25. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update.* 2004; 10:453.
 26. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997; 18:71.
 27. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3821.
 28. Balen AH, Braat DD, West C, et al. 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.
 29. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, et al. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril.* 2002; 77:83.