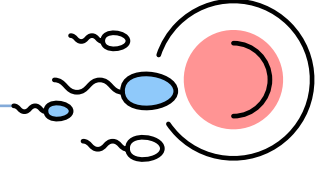


# BÖLÜM 19



## İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Tuğba Nurcan YÜKSEL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnfertilite de tedavi, pek çok farmakolojik ajanı da içine alan bir süreçtir. Detaylandırılmış hasta tanısına göre klinikte farmakolojik ajanların kullanımı neredeyse bir zorunluluk haline gelmiştir. Bu amaçla, herhangi bir infertilite tanısı almış bireylerde ilk öncelikle hastanın normal fizyolojisinin tekrar düzenlenmesi gerekmektedir. Örneğin Hormonal akstaki dengesizlikler için, agonist ve antagonist ajanlar yolu ile bir hormon dengeleme yolu izlenebilir. Yine PKOS'ta olduğu gibi hastalığa yol açan nedenlerinde ortadan kaldırılması bir tedavi hedefidir. Bununla birlikte kişinin fizyolojisini etkileyen hipo-hipertroidi gibi hastalık durumlarında ilaç tedavisi bir seçenektir.

Sıklıkla yardımcı üreme teknikleri ünitesine başvuran hastalarda hormon analog ajanları kullanılmaktadır. Özellikle kadınlarda oositlerin indüksiyonu, uterusun implantasyona hazırlanması için ve erkeklerde spermatogenez sürecini başlatmak için düzenli ilaç protokolü uygulanmaktadır. Bu yönüyle gerek erkeklerde gerekse kadınlarda tedavi sürecini kolaylaştırmaktadır. Bu bölümde infertilite de tedavinde kullanılan özellikle IVF sürecinde sıkça kullanılan farmakolojik ajanlar anlatılacaktır.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., tnyuksel@nku.edu.tr

nu inhibe etmek için tasarlanmışlardır. Oral kontraseptifler esas olarak östrojen ve progesterondan oluşur. Bir yandan, OK'ların östrojen bileşeni seks hormonu bağlayıcı globülinin dolaşımdaki seviyelerini arttırarak serum serbest testosteron konsantrasyonunu azaltırken; diğer yandan OK'ların progesteron bileşeni LH sekresyonunu inhibe ederek ovaryum androjen üretiminin azalmasını sağlar. Ek olarak, anti-androjen progesteron 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesini de inhibe eder, böylece testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü azaltır (46).

OK'lar genellikle endometriozis şüphesi olan ve hastalığın doğrulanmış bir cerrahi tanısı olmayan kadınlar için ampirik tedavi olarak kullanılmaktadır (47). Endometriozis tedavisinde OK kullanımının avantajları arasında iyi tolere edilebilirlik ve düşük maliyet yer alır. OK'lar menstrual akışı azaltır, endometriotik implantların desidualizasyonuna neden olur ve hücre proliferasyonunu azaltır (48).

Yaygın olarak kullanılan mevcut klinik OK'lar desogestrel/etinilöstradiol (Marvelon), siproteron asetat/etinilöstradiol (Diane-35) ve drospirenol/etinilöstradiol'dür (Yasmin).

## SONUÇ

İnfertilite günümüzde hâlen hem erkek hem de kadınlar için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Yukarıda infertilite tedavisinde günümüzde kullanılan etiketli/etiketsiz farmakolojik ajanlar sunulmuştur. Ancak hem var olan bazı farmakolojik ajanların daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesine hem de yeni ajanların keşfine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, daha fazla araştırma yapılması infertilite gibi önemli bir sağlık sorunu için büyük önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Xu, X.L., S.L. Deng, Z.X. Lian, et al. Estrogen Receptors in Polycystic Ovary Syndrome. *Cells*, 2021; 10 (2). DOI: 10.3390/cells10020459.
2. Liao, Y., Y.K. Chang, S.M. Wang, et al. Ceiling effect of clomiphene citrate on the testosterone to estradiol ratio in eugonadal infertile men. *PLoS One*, 2022; 17 (1); e0262924. DOI: 10.1371/journal.pone.0262924.
3. Collee, J., M. Mawet, L. Tebache, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol*, 2021; 37 (10); 869-874. DOI: 10.1080/09513590.2021.1958310.
4. Earl, J.A. and E.D. Kim. Enclomiphene citrate: A treatment that maintains fertility in men with secondary hypogonadism. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2019; 14 (3); 157-165. DOI: 10.1080/17446651.2019.1612239.
5. Helo, S., J. Mahon, J. Ellen, et al. Serum levels of enclomiphene and zuclomiphene in men with hypogonadism on long-term clomiphene citrate treatment. *BJU Int*, 2017; 119 (1); 171-176. DOI: 10.1111/bju.13625.

6. Kim, E.D., A. McCullough and J. Kaminetsky. Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. *BJU Int*, 2016; 117 (4); 677-85. DOI: 10.1111/bju.13337.
7. Carrasquillo, R., K. Chu and R. Ramasamy. Novel Therapy for Male Hypogonadism. *Curr Urol Rep*, 2018; 19 (8); 63. DOI: 10.1007/s11934-018-0816-x.
8. Adashi, E.Y. Clomiphene citrate: mechanism (s) and site (s) of action—a hypothesis revisited. *Fertil Steril*, 1984; 42 (3); 331-44. DOI: 10.1016/s0015-0282 (16)48069-6.
9. Wheeler, K.M., D. Sharma, P.K. Kavoussi, et al. Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev*, 2019; 7 (2); 272-276. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.10.001.
10. Liu, Y., Q. Chen, S. Yu, et al. Progesterone-primed ovarian stimulation with or without clomiphene citrate supplementation in normal ovulatory women undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: A prospective randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018; 88 (3); 442-452. DOI: 10.1111/cen.13532.
11. Von Hofe, J. and G.W. Bates. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015; 42 (1); 27-37. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.09.007.
12. Mbi Feh, M.K. and R. Wadhwa, *Clomiphene*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
13. Davidson, R., T. Motan and C. Korownyk. Clomiphene for anovulatory infertility. *Can Fam Physician*, 2016; 62 (6); 492.
14. Jones, T., J.R. Ho, M. Gualtieri, et al. Clomiphene Stair-Step Protocol for Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*, 2018; 131 (1); 91-95. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002418.
15. Solipuram, V., K. Pokharel and T. Ihedinmah. Pulmonary Embolism as a Rare Complication of Clomiphene Therapy: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Endocrinol*, 2021; 2021; 9987830. DOI: 10.1155/2021/9987830.
16. Sharma, S., M. Choudhary, V. Swarnkar, et al. Comparison of Tamoxifen and Clomiphene Citrate for Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Prospective Study. *J Reprod Infertil*, 2021; 22 (4); 274-281. DOI: 10.18502/jri.v22i4.7653.
17. Williamson, J.G. and J.D. Ellis. The induction of ovulation by tamoxifen. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1973; 80 (9); 844-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1973.tb11230.x.
18. Wibowo, E., P.A. Pollock, N. Hollis, et al. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology*, 2016; 4 (5); 776-88. DOI: 10.1111/andr.12197.
19. Bennett, W.L., H.E. Aschmann, M.A. Puhan, et al. A benefit-harm analysis of adding basal insulin vs. sulfonylurea to metformin to manage type II diabetes mellitus in people with multiple chronic conditions. *J Clin Epidemiol*, 2019; 113; 92-100. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2019.03.014.
20. Costello, M.F. and J.A. Eden. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2003; 79 (1); 1-13. DOI: 10.1016/s0015-0282 (02)04554-5.
21. Cirillo, F., C. Catellani, P. Lazzaroni, et al. MiRNAs Regulating Insulin Sensitivity Are Dysregulated in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Ovaries and Are Associated With Markers of Inflammation and Insulin Sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019; 10; 879. DOI: 10.3389/fendo.2019.00879.
22. Bargiota, A. and E. Diamanti-Kandarakis. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2012; 3 (1); 27-47. DOI: 10.1177/2042018812437355.

23. Costello, M.F. and W.L. Ledger. Evidence-based lifestyle and pharmacological management of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)*, 2012; 8 (3); 277-90. DOI: 10.2217/whe.12.14.
24. Costello, M.F., M.L. Misso, A. Balen, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2019; 59 (6); 867-873. DOI: 10.1111/ajo.13051.
25. Quaas, A.M. and R.S. Legro. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019; 33 (1); 21-33.
26. Turkistani, A. and S. Marsh. Pharmacogenomics of third-generation aromatase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*, 2012; 13 (9); 1299-307. DOI: 10.1517/14656566.2012.687721.
27. Tannus, S., Y.Z. Burke and S. Kol. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Womens Health (Lond)*, 2015; 11 (6); 901-12. DOI: 10.2217/whe.15.40.
28. Kathrins, M. and C. Niederberger. Diagnosis and treatment of infertility-related male hormonal dysfunction. *Nat Rev Urol*, 2016; 13 (6); 309-23. DOI: 10.1038/nrurol.2016.62.
29. Barwal, T.S., U. Sharma, S. Bazala, et al. MicroRNAs and Long Noncoding RNAs as Novel Therapeutic Targets in Estrogen Receptor-Positive Breast and Ovarian Cancers. *Int J Mol Sci*, 2021; 22 (8). DOI: 10.3390/ijms22084072.
30. Abbasalizadeh, F., F. Sahhaf, P. Sadeghi-Shabestari, et al. Comparison between effect of letrozole plus misoprostol and misoprostol alone in terminating non-viable first trimester pregnancies: a single blind randomized trial. *Journal of Family & Reproductive Health*, 2018; 12 (1); 27.
31. Pritts, E.A. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010; 22 (4); 289-94. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32833bee6f.
32. Holzer, H., R. Casper and T. Tulandi. A new era in ovulation induction. *Fertility and Sterility*, 2006; 85 (2); 277-284. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.078.
33. Casper, R.F. and A.F.M. Mitwally. Use of the Aromatase Inhibitor Letrozole for Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2011; 54 (4); 685-695. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182353d0f.
34. Shuling, L., M.L. Sie Kuei, S.E. Saffari, et al. Do men with normal testosterone-oestradiol ratios benefit from letrozole for the treatment of male infertility? *Reprod Biomed Online*, 2019; 38 (1); 39-45. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.09.016.
35. Teede, H.J., M.L. Misso, J.A. Boyle, et al. Translation and implementation of the Australian-led PCOS guideline: clinical summary and translation resources from the International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Med J Aust*, 2018; 209 (S7); S3-S8. DOI: 10.5694/mja18.00656.
36. Rezk, M., A.E. Shaheen and I. Saif El-Nasr. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*, 2018; 34 (4); 298-300. DOI: 10.1080/09513590.2017.1395838.
37. Mejia, R.B., K.M. Summers, J.D. Kresowik, et al. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2019; 111 (3); 571-578 e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.030.
38. Teede, H.J., M.L. Misso, M.F. Costello, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 2018; 33 (9); 1602-1618.

39. Genazzani, A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*, 2016; 33 (6); 770-780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024.
40. Carlomagno, G. and V. Unfer. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011; 15 (8); 931-6.
41. Crawford, T.J., C.A. Crowther, J. Alsweiler, et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 (12); CD011507. DOI: 10.1002/14651858.CD011507.pub2.
42. Balen, A.H., L.C. Morley, M. Misso, 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 (6); 687-708. DOI: 10.1093/humupd/dmw025.
43. Leao Rde, B. and S.C. Esteves. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014; 69 (4); 279-93. DOI: 10.6061/clinics/2014 (04)10.
44. Buhler, K. Managing infertility with the follitropin alfa prefilled pen injector - patient considerations. *Ther Clin Risk Manag*, 2015; 11; 995-1001. DOI: 10.2147/TCRM.S64222.
45. Yildiz, B.O. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100 (3); 794-802. DOI: 10.1210/jc.2014-3196.
46. Xing, C., J. Zhang, H. Zhao, et al. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *Int J Womens Health*, 2022; 14; 91-105. DOI: 10.2147/IJWH.S344542.
47. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC\* position statement. *Human Reproduction Open*, 2019; 2019 (3); hoz009.
48. Vannuccini, S., S. Clemenza, M. Rossi, et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021. DOI: 10.1007/s11154-021-09666-w.