

Bölüm 17

OVÜLASYON İNDÜKSİYONUNDA KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Selçuk TAKIR¹

GİRİŞ

Kadın kaynaklı infertilite nedenlerinin yaklaşık % 25'i ovülasyon bozuklukları ile ilgilidir [1]. Ovülasyon, çok sayıda karmaşık mekanizma sonucu yumurtanın, fallop tüplerine bırakılması olayıdır. Fallop tüplerine bırakılan yumurta, sperm tarafından döllenebilecek olgunluğa erişmiş ve bu esnada endometriyum da döllenenmiş yumurtanın tutunmasına olanak verecek kalınlığa ulaşmıştır. Tüm bu süreç hipotalamusun hormonal kontrolü altında şekillenir [2]. Kısaca; hipotalamustan salgılanan gonadotropin serbestleyici hormon (GnRH), hipofiz bezinden folikül stimüle edici (uyarıcı) hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salgılanmasına neden olur. Hipofizden salgılanan FSH ve LH sistemik dolaşıma geçerek ovaryuma ulaşır. FSH, ovaryumda foliküllerin gelişimini sağlar ve folikül boşluğu (antrum) oluşur. Gelişen folikül boşluğunun, folikül ve teka interna hücrelerinden östrojen salgılanır ve folikül büyümeye devam ettikçe östrojen salgılanması artar. Folikül boşluğunda artan östrojen kan yoluyla endometriyumu kalınlaştırarak gebeliğe hazır hale getirir. Kanda östrojen miktarı en yükseğe ulaştığında ise negatif feed-back mekanizmayla hipofizden FSH salgılanması durur. Bu arada hipofizden salgılanan LH, ovaryumda intertisyel hücrelerin gelişimine katkı sağlayarak korpus luteumu oluşturur. Ardından graaf folikülü çatlar ve yumurta fallop tüpüne bırakılır. Kanda östrojen düzeyi aniden düşer. Hipofizden salgılanan LH, korpus luteumu geliştirmeye devam eder ve buradan projesteron hormonu salgılatır. Projesteron kanda düzeyi düşen östrojenin etkisine destek olur. Endometriyumu kalın halde tutarak döllenenmiş yumurtanın endometriyuma tutunacağı ortamı sağlar ve gebeliğin sürdürülebilmesine katkıda bulunur. Yumurtanın döllenmediği durumda ise korpus luteum dejenere olur. Östrojen ve projesteron

¹ Doç. Dr., Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Abd, selcuk_takir@yahoo.com

SONUÇ

Ovülasyon indüksiyonu kadın tipi infertilite tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. İndüksiyon yapılmadan önce hastanın infertilite açısından ayrıntılı değerlendirilmesi yapılmalı ve soruna yönelik tedavi seçenekleri ortaya konmalıdır. Ovülasyon indüksiyonunda ilk tercih klomifen sitrat olup uzun yıllar başarı ile uygulanmaktadır. Esas olarak hipotalamus-hipofiz-over aksı çalışan kadınlarda etkilidir. Monoterapi şeklinde veya aromataz inhibitörleri ya da metformin ile kombine olarak da kullanılır. Gonadotropinler ise klomifen sitrat tedavisine cevap vermeyen hastalarda tedavi seçeneğidir. Maliyeti ve uygulama zorluğu dezavantajlarıdır. Ayrıca prematür LH yükselmesine neden olması bir diğer olumsuz yönüdür. GnRH agonist ve antagonistleri bir diğer maliyet açısından yüksek ilaçlardır. Bununla birlikte gonadotropinlerle yeterli sonuç alınamayan hastalarda tercih edilir. Bu hastalar yetersiz hipotalamus-hipofiz-over aksı yanıtına sahiptir. Tüm bu tedavi protokolleri ve ilaçlar mutlaka bu konuda deneyimli ve fertilite konusunda uzman jinekologlar tarafından uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ovülasyon, SERM ilaçlar, Aromataz inhibitörleri, Gonadotropin, İnsülin duyarlılaştırıcılar

REFERANSLAR

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Ovulation disorders. In: Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
2. Mesiano S, Jones EE. The female reproductive system. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. Medical physiology. 3. Philadelphia: Elsevier; 2017, Chapter 55.
3. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. Am Fam Physician. 2015;91(5):308-314.
4. Deveci CD, Demir B, Sengul O, et al. Clomiphene citrate 'stair-step' protocol vs. traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(1):179-184. doi: 10.1007/s00404-014-3398-y.
5. Jones T, Gualtieri M, Bruno-Gaston J, et al. Evaluation of clomiphene citrate stair-step protocol for ovulation induction. Fertil Steril. 2014;102(3):e138. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.473.
6. Seyedoshohadaei F, Zandvakily F, Shahgeibi S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated unovulation. Iran J Reprod Med. 2012;10(6):531-536.
7. de Paula Guedes Neto E, Savaris RF, von Eye Corleta H, et al. Prospective, randomized comparison between raloxifene and clomiphene citrate for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;96(3):769-773. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.067.
8. Dong X, Zheng Y, Liao X, et al. Does progesterone-induced endometrial withdrawal bleed before ovulation induction have negative effects on IUI outcomes in patients with polycystic ovary syndrome? Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(6):1157-1163.
9. Moy I, Ekpo G. Clomiphene citrate use for ovulation induction: When, why, and how? Contemporary OB/GYN 2011.
10. Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Pelikan yayıncılık. 2009. 12. Baskı.

11. Zakherah MS, Nasr A, El Saman AM, et al. Clomiphene citrate plus tamoxifen versus laparoscopic ovarian drilling in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108(3):240–243. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.10.004.
12. Dhaliwal LK, Suri V, Gupta KR, et al. Tamoxifen: an alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(2):76–79. doi: 10.4103/0974-1208.86085.
13. Kar S. Current evidence supporting “letrozole” for ovulation induction. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(2):93–98. doi: 10.4103/0974-1208.117166.
14. Speroff L, Fritz M, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 8. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2011.
15. Dor J, Itzkowic DH, Mashiach S, et. al. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136. 102-5.).
16. Tarlatzis BC, BiliHN Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:259-264.
17. Chabbert-Buffet N, Olivennes F, Bouchard P. GnRH antagonists *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(2):254-264.
18. Lindheim SR, Glenn TL, Smith MC, et al. Ovulation Induction for the General Gynecologist. *J Obstet Gynaecol India.* 2018 Aug; 68(4): 242–252.
19. Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicality, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79:469-481.
20. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): A guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):426–441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026
21. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1492–1500. doi: 10.1210/jc.2011-3061.