

Konu



İnfertilite Tedavisinde Kullanılan İlaçların Farmakodinamisi

Dr. Ahmet ACET

Fertilite azalması erkek veya kadın partnerin birinde veya her ikisindeki faktörlere bağlı olabilir. Bu tip problemler gonadların hasarı veya anormal şekillenmesi, hipotalamus/hipofiz uyarı yetmezliği, polikistik over sendromu (PKOS) gibi anormal feedback veya hiperprolaktinomadaki gibi gonadal fonksiyonun süpresyonuna bağlıdır. İnfertil kadınların yaklaşık %20'sinde ana problem ovulasyon bozukluğudur ve çoğunda PKOS bulunur. Klomifen sitrat PKOS'lu infertil olgular ve hipotalamik disfonksiyonlu kadınlarda ovulasyonu stimüle etmek için kullanılan ilk seçenek ilaçtır ve anovulatuvar sikluslu kadınların yaklaşık %70'inde ovulasyonun meydana geldiği görülmüştür. Klomifenle ovulasyon oluşturulan fakat 6 ay içerisinde gebe kalamayanlara klomifene ilaveten intra-uterin inseminasyon uygulanabilir. PKOS'lu aşırı kilolu kadınlarda klomifen etkisiz olduğunda tedaviye metformin ilave edilebilir. Klomifene rezistan anovulasyonlu kadınlarda, folikül stimüle edici aktiviteye sahip olan gonadotropin ve klomifenin ardışık kullanımı yararlı olabilir. Klomifene cevap vermeyen PKOS'lu kadınlar laparoskopik diatermi ile de tedavi edilebilirler. Dihidroepiandrosteron konsantrasyonları artmış kadınlarda kortikosteroidlerin klomifen tedavisine ilavesi ovulasyon oranını artırabilir.

Klomifen'in uzun süre kullanılması, ovaryum kanser riski artışına neden olacağı endişelerinden dolayı 6-12 siklus'tan fazla kulla-

nılmaması tavsiye edilmektedir. Tamoksifen, klomifene iyi tolerans gösteremeyenlerde alternatif olarak kullanılacak bir ilaçtır. Letrozol gibi aromataz inhibitörleri ovulasyonun indüksiyonunda klomifen kadar etkilidir fakat anne ve fetus üzerindeki toksisitesiyle ilgili muhtemel endişeler azımsanamayacak düzeydedir. Folikül stimüle edici aktiviteye sahip gonadotropinler, klomifen veya tamoksifen ile ovulasyon sağlanamayan PKOS'lu kadınlara direkt olarak verilebilir. İnsan menopozal gonadotropin, ürofolitropin ve rekombinant folikül stimüle edici hormon eşit etkilere sahiptirler. Hipotalamik anovulasyonlu veya hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlar düşük endojen düzeylerinden dolayı genelde lüteinizan aktiviteye de sahip olan gonadotropinleri gerektirir. Bu hastalarda rekombinant lüteinizan hormon kullanımında büyük bir artış ve ilgi vardır. Farklı uygulama modelleri olsa da genelde folikül stimüle edici hormon, dominant folikül olgunlaşana kadar verilir ve sonra korionik gonadotropin ovulasyonu başlatmak için uygulanır ve luteal destek sağlanır. Özellikle PKOS'lu hastalarda ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve multipl gebelik riski düşünülmeli ve folikül gelişiminin değerlendirilmesi ultrasonografi ve laboratuvar takibi ile yapılmalıdır.

Anovulasyonda uygulanan diğer yöntem pulsatil gonadorelin (gonadotropin salıverici hormon) veya analoglarının kullanılmasıdır. Bu ilaçlar özellikle anovulasyonu hipotalamik nedenlere bağlı olan kadınlarda kullanılırlar; PKOS'lu kadınlarda hipogonadotropik hastalaa göre daha az etkilidirler. Anovulasyon hiperprolaktinemiye bağlıysa, bromokriptin gibi dopamin agonistleri tedavide kullanılır.

İnfertilite, fallop boruları veya intrauterin adezyonlara bağlı ise cerrahi müdahale gerektirir. Eğer infeksiyon hastalıklarıyla ilgili ise uygun anti-infektif ilaçla tedavi gerekir.

Endometriyozis, nedeni tam olarak bilinmediği halde kadınlarda infertilitenin diğer önemli nedenlerinden biridir. Endometriyozisin ilaçla tedavisi başarılı olmayabilir, bundan dolayı cerrahi müdahale gerekebilir.

Tecrübeye dayalı olarak farklı ilaç grupları da infertilite tedavisinde kullanılmaktadır. Bü-

gün bromokriptin tedavisinden sonra 23 yaşındaki bir kadında görülmüştür.

Kardiyovasküler sistemle ilgili asemptomatik hipotansiyon olarak bromokriptin verilen birçok hastada kaydedilmiştir. Fakat bazen bulantı ve kusma ile birlikte baş dönmesi ve halsizlik bromokriptin tedavisi başlangıcında görülebilir. Tedavi başlangıcında baygınlık oluşturabileceği tüm hastalara bildirilmelidir. Hipertansiyon, tutarıklar, inme ve miyokardial infarktüs postpartum kadınlarda bromokriptin tedavisinde görülmüştür. Bromokriptin hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya diğer şiddetli kardiyovasküler bozukluklar veya şiddetli psikiyatrik bozukluk semptom veya öyküsü olan kadınlarda postpartum veya lohusalık devresinde kullanılmamalıdır. **İşitmeyle** ilgili bilateral işitme kayıpları kronik hepatik ensefalopati hastalarda 15-20 mg/gün bromokriptin tedavisi sırasında görülmüştür. Dozu 10mg/gün'e düşürüldüğünde işitme fonksiyonu düzelmiştir.

Elektrolit dengesi üzerinde bromokriptin tedavisi sırasında şiddetli **hiponatremi** kaydedilmiştir.

Gözle ilgili olarak bromokriptin tedavisi gören hastalarda **bulanık görme ve diplopi** kaydedilmiştir. Reversible miyopati bromokriptin verilen hiperprolaktinemi hastalarda gelişmiştir. Görüş kaybının ortostatik hipotansiyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

Solunum sistemi ile ilgili **fibrotik** reaksiyonlar, **libido artışı veya azalması** gibi seksüel fonksiyon bozuklukları da ortaya çıkabilir.

Üriner sistemle ilgili olarak 2.5mg/gün bromokriptin verilen kadınlarda **idrar tutamama** semptomları gelişir. İlaç tedavisi sonlandırıldığında semptomlar ortada kaybolur. Bromokriptin mesanenin dışarı açılan kanal ve detrusör kası üzerinde etkilidir.

Etkileşimleri

Fenotiyazinler, butirofenonlar, tioksantenler ve metoklopramid gibi dopamin antagonistleri, bromokriptinin prolaktin düşürücü ve antiparkinson etkilerini azaltır. Memantin ise bromokriptinin etkilerini artırır. Makrolid grubu antibiyotikler veya okreotid gibi gastrointestinal motiliteyi

uyanlar bromokriptin biyoyararlanımını artırabilirler. Griseofulvin alan hastalarda bromokriptin cevabı bloke edilir.

KAYNAKLAR

1. ACOG Committee on Practice Bulletins Gynecology. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 347-58.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2003; 80: 1302-8.
3. Holzer H, et al. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006; 85: 277-84.
4. Huirne JAF, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004; 64: 297-322.
5. Griesinger G, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques: are there clinical differences between agents? *Drugs* 2004; 64: 563-75.
6. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65:823-7.
7. Turkalij I, et al. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589-91.
8. Huirne JAF, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793-1803.
9. Pechstein B, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of testosterone and luteinizing hormone suppression by cetrorelix in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 266-74.
10. Nagaraja NV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of cetrorelix, an LH-RH antagonist, after subcutaneous administration in healthy premenopausal women. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 617-25.
11. Griesinger G, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques: are there clinical differences between agents? *Drugs* 2004; 64: 563-75.
12. Ludwig M, et al. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol: meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175-82.
13. Henna MR, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 357-9.
14. Willemsen W, et al. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993;341:986-8.
15. Tewari K, et al. Fertility drugs and malignant germ-cell tumour of ovary in pregnancy. *Lancet* 1998;351: 957-8.
16. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2003; 80: 1302-8.
17. Szutu M, et al. Pharmacokinetics of intravenous clomiphene isomers. *Br J Clin Pharmacol* 1989;

- 27:639–40.
18. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043–51.
 19. Karlsson MO, et al. The population pharmacokinetics of recombinant and urinary human follicle stimulating hormone in women. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:13–20.
 20. Oberyé JJJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutron) part I: absolute bioavailability of 0.25 mg of ganirelix after a single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 1999;72:1001–5.
 21. Gillies PS, et al. Ganirelix. *Drugs* 2000; 59: 107–11.
 22. Lambalk CB, et al. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod* 2006;
 23. Nachtigall LB, et al. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410–15.
 24. Santoro N. Efficacy and safety of intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone: Lutrepulse for injection. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1759–64.
 25. Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. Available in *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 1. Chichester: John Wiley; 2003 (accessed 16/09/05).
 26. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747–57.
 27. The European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2607–18.
 28. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003; 63: 1879–94.
 29. Gal I, et al. Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. *Nature* 1967; 216: 83.
 30. Schindler AE, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 (suppl 1): S7–S16.
 31. Curtis RE, et al. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:70–4.
 32. Colls BM, George PM. Severe hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia associated with tamoxifen use. *Clin Oncol* 1998;10: 270–1.
 33. Rochat B. Role of cytochrome P450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance: focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 349–66.
 34. Morales L, et al. Choosing between an aromatase inhibitor and tamoxifen in the adjuvant setting. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 559–65.
 35. Adamopoulos DA, et al. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003; 80: 914–20.
 36. Mohamed MA, et al. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. *Fertil Steril* 2006; 85: 1398–1403.
 37. Hascalik S, Celik O, Tagluk ME, Yildirim A, Aydin NE. Effects of highly purified urinary FSH and human menopausal FSH on Uterine Myoelectrical Dynamics. *Mol Hum Reprod*. 2009 Aug 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19720661.
 38. Celik O, Tagluk ME, Hascalik S, Elter K, Celik N, Aydin NE. Spectrotemporal changes in electrical activity of myometrium due to recombinant follicle-stimulating hormone preparations follitropin alfa and beta. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4 Suppl):1348-56.
 39. Cecil Medicine 23rd edition. Lee Goldman, Dennis Ausiello (Editors). 2007 Saunders, Elsevier. Section XIX, Chapter 256.
 40. Rang & Dale's Pharmacology (Sixth Edition, 2007). Humphrey Rang, Maureen Dale, Rod Flower. Chapter 30 The reproductive system, Neurohormonal Control of The Female Reproductive System. Page 445-454.