

Konu 9

Ovulasyon İndüksiyonu

Dr. Tolga ECEMİŞ

İnfertilitenin nedeni % 30-40 kadın kaynaklı olup bunun da %10-25'inde ovulasyon bozuklukları mevcuttur. Oligo-ovulasyon veya anovulasyon klinik olarak kendini adet düzensizliği, oligomenore, amenore şeklinde gösterir. Bu duruma yol açabilecek sistemik ve endokrin hastalıklar özellikle de prolaktin ve tiroid fonksiyonları, FSH ve LH düzeyleri ile birlikte araştırılmalıdır.

Anovulasyonun tanısında:

a-) **Bazal vücut ısısı ölçümü:** Uygulama zorluğu ve yetersiz sonuçları nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır

b-) **Mid-luteal Progesteron ölçümü:** Ovulatuvar sikluslarda luteal faz ortasındaki **Progesteron** yükselmesini saptamak amacı ile yapılır. Düzenli adet gören kadınlarda beklenen adetten 4-7 gün önce veya siklusun 21-22-23. günlerinde yapılır, **10 ng/ml üzeri değerler ovulasyonun varlığını gösterir.** Progesteronun 5-10 ng/ml olması luteal faz defektini düşündürür ancak anrüptüre folikül (LUF) tanısında yararı yoktur.

c-) **LH pikinin saptanması:** Siklusun 10. gününden itibaren alınan sabah ilk idrarındaki LH pikini takiben koitus önerilir.

Anovulasyonun Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ovulatuvar ye-

tersizlikleri 3 grupta tanımlamıştır.

WHO Tip I: Hipotalamohipofizer yetmezliği olanlar (Hipogonadotropik Hipogonadizm): Neden, GnRH'nin yetersiz salgılanması olabileceği gibi bizzat hipofizin kendisinde de olabilir. Bu grupta östrojen salgılanması da yetersiz olduğundan **progesteron verilmesine kanama ile yanıt vermezler.** Ultrasonografik olarak antral aşamada bekleyen foliküller gözlemlenir.

WHO Tip II: Hipotalamohipofizer disfonksiyon (Normogonadotropik normoestrojenemik): Bu grup anovulasyonun %50 nedenini oluşturur. Normo-östrojenik olduklarından progesteron verilmesine kanama ile cevap verirler (PCOS).

WHO Tip III: Ovaryan yetmezlik (Hiperogonadotropik Hipogonadizm): FSH düzeyinin 40 IU/L üzerinde olması halinde (beraberinde genellikle LH yüksekliği de gözlenir) over yetmezliği tanısı konulur. Çoğunda neden tam olarak belirlenememiştir ancak olguların az bir kısmında rezistan over sendromu görülür ve overlerde çok sayıda antral folikül görülmesine karşın FSH reseptör genindeki bir mutasyondan dolayı gonadotropinlere karşı duyarsızlık mevcuttur. Bu durumun %1'de olsa spontan geri dönüşünün de olabileceği unutulmamalıdır.

Ovulasyon indüksiyonu (OI) WHO tip I ve WHO tip II vakalarında overin monofoliküler gelişimini veya açıklanamayan infertilite, IUI ve IVF için multifoliküler gelişimi sağlamak için çeşitli ovaryan stimülasyon ajanları ile overde folikülogenez ve steroidogenezin uyarılmasıdır.

Günümüzde OI, ovulasyonu olan kadınlarda da foliküler gelişimi yönlendirmek, ovulasyonun zamanlamasını ya da gametlerin buluşma ihtimalini arttırmak için de kullanılmaktadır. Konvansiyonel ovulasyon indüksiyonu hastaya ve hekimin deneyimine göre bireyselleştirilmesi ve belirli kalıplara oturtulmaması gereken bir konudur.

Ovaryan Stimülasyon Ajanları

Oral Ajanlar

1. Anti estrojenik etkili: Klomifen sitrat, Ta-

sikluslarda maliyet artışı ile birlikte gereken gonadotropin dozu artmakta, OHSS olasılığı yükselmekte ve gebelik oranlarında anlamlı sayılabilecek bir artış oluşmamaktadır. Bu nedenle IVF için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) dışında ovulasyon induksiyonu sikluslarında GnRH analogları kullanılması önerilmemektedir.

Gonadotropinler ile ovulasyon induksiyonu siklusları en sık multifoliküler gelişim ve çoğul gebelik riski nedeniyle iptal edilmektedir. Özellikle GnRH agonistleri de kullanıldığında foliküler senkronizasyon nedeniyle bu durum daha sık oluşmaktadır. 14 mm'den büyük üçten fazla folikül varlığında siklusun iptali düşünülmelidir. Tedavinin amacının pozitif gebelik testi sonucu elde etmek değil sağlıklı canlı doğum elde etmek olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca çoğul gebeliklerin büyük çoğunluğu IVF sonucu değil, aşırı uygulanmış ovulasyon induksiyonu siklusları sonucunda oluşmaktadır. Fazla sayıda folikül geliştiğinde OHSS riski de artmaktadır. Bu nedenle böyle sikluslarda hCG uygulamasından kaçınılmalı ve gerekiyorsa koitus yasağı koyulmalıdır. Multifoliküler gelişim olduğunda siklus iptaline alternatif olarak siklusu kurtarmak için IVF uygulaması uygun hastalarda hasta ve eşi ile tartışılmak koşuluyla bir seçenek olabilir.

Ovulasyon induksiyonu sikluslarına özellikle de açıklanamayan infertilitesi olan hastalardaki induksiyonlarda, intra uterin inseminasyon (IUI) uygulanmasının gebelik oranlarını arttırdığı bilindiğinden birçok klinikte genellikle iki işlem birlikte kullanılmaktadır.

IUI tedavisinde başarıyı etkileyen faktörlerden birinin erken LH surge'leri sonucu serum progesteronunun yükselmesi yani kontrol dışı fark edilmeyen ovulasyonların olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla siklusun iyi monitörize edilmesi gerekliliğinin yanında, prematür LH atımlarını engellemek için GnRH antagonistlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Gonadotropin kullanılan sikluslarda önde giden folikül çapı 14 mm'ye geldiğinde veya serum E2 düzeyi 400 pg/ml üzerine çıktığında tedaviye 0.25 mg/gün dozunda GnRH antagonisti ilave edilir. Bu şekilde GnRH antagonistleri ile

yönetilen IUI sikluslarında elde edilen gebelik oranlarının anlamlı şekilde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tabii ki bu yaklaşım tedavi maliyetini arttırmakta ve luteal fazın desteklenmesini gerekli kılmaktadır.

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer

KAYNAKLAR

- ES, Yıldız BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
2. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004;81:19-25.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). *Human Reproduction* 2004;19:41-7.
5. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
7. Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:255-67.
8. Bozdog G, Gürkan T, Yardımlı Üreme Teknolojileri, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Ahmet Erk, Serdar Günalp, editörler. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2006 p.1215-74.
9. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003;18:305-13.
10. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone- a significant cause of subfertility and miscarriage. *BJOG* 1993;100:1082-89.
11. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883-96.
12. Norman RJ. Obesity, polycystic ovary syndrome and anovulation-- how are they interrelated? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:323-7.
13. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000056.
14. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril*. 1989 Oct;52(4):564-8.

15. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361-5.
16. Palomba S, Russo T, Orio F, et al. Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study. *Hum Reprod* 2006;21:2823-9.
17. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1959-66.
18. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;73:338-43.
19. Daya S. Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2003;80:1100-4.
20. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: A population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003;79:577-84.
21. Agarwal SK, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 1995 Feb;10(2):328-31.
22. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril*. 1996 Apr;65(4):759-63.
23. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2006;86:S187-S193.
24. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperandrogenaemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
25. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338: 1876-80.
26. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003053.
27. Costello M, Eden J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-9.
28. Fleming R, Hopkinson Z, Wallace A, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhoea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569-74.
29. Maciel GAR, Soares Jr JM, Motta ELA, et al. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004;81:355-60.
30. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al. Combined life-style modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). A randomised, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-9.
31. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-66.
32. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
33. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:478-86.
34. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998;21:310-4.
35. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:209-15.
36. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8.
37. Palomba S, Orio F, Jr., Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the firstline treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-74.
38. Legro RS. A 27-year-old woman with a diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Jama* 2007;297:509-19.
39. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *Bmj* 2006;332:1485.
40. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536-42.
41. Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 2004;19:1697-704.
42. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fer-*

- til Steril 2006;86:1432-7.
43. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1626-32.
 44. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.
 45. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:776-80.
 46. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9.
 47. Al Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85:289-91.
 48. Mitwally MF, Casper RF: Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*, 2001;75:305.
 49. Mitwally MF, Casper RF: Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril.* 2002;77:776.
 50. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006;86:1447-51.
 51. Sohrabvand F, Ansari S, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006;21:1432-5.
 52. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril* 2004;81:1158-9; author reply 1159.
 53. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85:1761-5.
 54. Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006;21:1805-8.
 55. Beck JL, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002249.
 56. Homburg R. Antioestrogens. *Ovulation Induction and Controlled Ovarian Hyperstimulation A Practical Guide.* Oxon: Taylor and Francis, 2005:45.
 57. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:729-33.
 58. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:309-30.
 59. Hedon B, Hugues JN, Empereire JC, et al. A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women. *Hum Reprod* 1998;13:2688-92.
 60. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999;5:493-9.
 61. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with folliclestimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1996;11:2581-4.
 62. Bouchard P, Fauser BC. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: new tools vs. old habits. *Fertil Steril* 2000;73: 18-20.
 63. Shapiro DB. An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction. *Fertil Steril* 2003;80:1-7.
 64. Reisman T, Felberbaum R, Diedrich K. Development and application of luteinizing hormone agonists in the treatment of the infertility; an overview. *Hum Reprod* 1995;10:1974-81.
 65. Shapiro DB. GnRH antagonists in normal responder patients. *Fertil Steril* 2003;80:8-15.
 66. Cardone VS. GnRH antagonists for treatment of PCOS. *Fertil Steril* 2003;80:25-31
 67. Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC. Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reprod Biomed Online* 2004;9:494-9.
 68. Bachus KE, Hughes CL, Jr., Haney AF, Dodson WC. The luteal phase in polycystic ovary syndrome during ovulation induction with human menopausal gonadotropin with and without leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990;54:27-31.
 69. Homburg R, Eshel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS. Combined luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990;5:32-5.