

Konu 40

PKOS'da İndüksiyon Protokolleri

Dr. Yusuf ÜSTÜN

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif dönemde en sık görülen (%15-20) endokrin bozukluklardan biridir. İnfertilitenin en önde gelen nedenlerinden biri olmasına rağmen etiyojisi bilinmemekte, tedavisi zorluğunu korumaktadır (1). PKOS'un tedavisinin zorluğu Avrupa (ESHRE) ve Amerika Birleşik Devletleri'nin (ASRM) Üreme Dernekleri'ni harekete geçirmiş, 2007'de Yunanistan-Selanik'te 2. Uluslararası Fikir Üretme toplantısı yapılmıştır (2).

En sık rastlanılan anovulatar infertilite nedeni olan PKOS'un birinci basamak tedavisi egzersiz ve diyet ile kilo vermek olmalıdır. Kilo kaybı insülin hassasiyetinde iyileşme, serum androjen seviyelerinde azalma, seks hormon bağlayıcı globulin seviyesinde artış ve spontan ovulasyonla sonuçlanabilmektedir.

Klomifen sitrat

Klomifen sitrat (CC) polikistik over sendromunun tedavisinde geleneksel birinci basamak tedavidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, CC uygulamasını takiben hipofizer gonadotropinlerin salınımı artar ve foliküler seleksiyon sonrası, dominant folikül belirlenir ve rüptürle sonuçlanır. CC etkisinin ana mekanizması; hipotalamik ve hipofizer östrojen reseptörlerinin uzun süreli boş kalmasına bağlı olarak endojen östrojenlerin negatif geribildirimini azalır. Bu etki hipo-

talamustan hipotalamopituiter portal dolaşıma GnRH salınımında artışa neden olur ve hipofizer gonadotropinlerin salınımı artar (3).

CC çoğunlukla spontan ya da indüklenmiş siklusun 5. gününde uygulanır. İlacın 2. günde başlanması erken ovulasyonu tetikler. Yeni bir çalışmada, menstruasyonun herhangi bir döneminde rastgele CC başlanması tedavi sonuçlarına etkisi incelenmiştir. CC'ye siklusun 7-29. gününde başlandığı durumlarda dominant folikül sayısının daha çok olduğu tespit edilmiş ancak CC'ye cevap oranında, en yüksek östradiol düzeyi, endometrial kalınlık ve gebelik oranında farklılık saptanmamıştır (4). Başlama dozu çoğunlukla 50 mg/gündür. Günlük doz 150 mg'a kadar arttırılabilir. **Altı siklus uygulanabilir.** İyi sonuç elde edebilmek için CC tedavisi dikkatlice monitörize edilmelidir. Seri FSH, LH, estradiol ve progesteron ölçümleri ile ultrasonografi takipleri hastanın tedaviye cevabında en detaylı bilgiyi sağlar.

CC PKOS hastalarının %75-80'inde ovulasyonu sağlamaktadır. Gebelik oranı değerlendirildiğinde ovulatar siklus başına %22'dir (5). On beş randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği Cochrane sistematik derleminde (2009) CC plaseboya göre gebelik oranını arttırmada etkili bulunmuştur (odds ratio: 5.8). CC'ye deksametazon eklenmesi ise CC'ye göre daha başarılı bulunmuştur (odds ratio: 9.6) (6). CC servikal bezler, vajen ve endometrium üzerine az da olsa **antiöstrojenik** etki yapmaktadır. En sık görülen yan etkiler; sıcak basması, abdominal distansiyon, gerginlik, gaz, memelerde rahatsızlık, bulantı-kusma, görme bozuklukları (spotlar, flaşlar, anormal persepsiyon) ve baş ağrısı olarak sıralanabilir. CC uygulamasının yapıldığı 5 gün süresince bazal vücut sıcaklığında artış görülebilir. Bu yan etkiler nadirdir ve ilacın kesilmesiyle birlikte kaybolurlar. Ayrıca kalıcı etkileri yoktur. **Çoğul gebelik oranı yaklaşık % 5'tir ve hemen tamamı ikizdir.** Bazı makalelerde 12 aydan uzun süreli kullanıma bağlı gelecekte **over kanseri riskinde hafif artış** olduğu vurgulanmaktadır (relatif risk: 1.5-2.5). Kesinlik göstermemiş olsa da bu risk nedeniyle **tedavinin maksimum 6 ay ile sınırlandırılması önerilmektedir.**

başarısı PKOS'u olmayan hastalardakine benzerdir. En ciddi komplikasyon ovarian hipers-timulasyon sendromudur.

Sonuç olarak, PKOS'da tedavi seçeneklerine geçmeden önce yaşam tarzının değiştirilmesi önemlidir. Fertilité arzusu mevcutsa ovulasyon indüksiyonunda CC ilk seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsülin direnci olan olgular-da metformin eklenmesi unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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 (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
2. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-77.
3. Balasch J. The role of FSH and LH in ovulation induction: current concepts and contribution of recombinant gonadotropins. In: *Textbook of Assisted reproductive Techniques*: Eds: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, 2 nd ed, Taylor & Francis Group, 541-565, 2004.
4. Fahri J, Orvieto R, Homburg R. Administration of clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome, without inducing withdrawal bleeding, achieves comparable treatment characteristics and outcome.
5. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-566.
6. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct7;(4):CD002249).
7. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13:527-37.
8. Muth S, Norman J, Sattar N, Fleming R. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) often undergo protracted treatment with metformin and are disinclined to stop: indications for a change in licensing arrangements? *Hum Reprod* 2004;19: 2718-2720.
9. Balasch J, Fábregues F, Creus M, Casamitjana R, Puerto B, Vanrell JA. Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17:561-5.
10. Farquhar CM. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:347-53.
11. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Russo T, Sbrano F, D'Alessandro P, Cariati F, Tolino A, Colao A, Zullo F. Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:329-35.
12. Mohiuddin S, Bessellink D, Farquhar C. Long-term follow up of women with laparoscopic ovarian diathermy for women with clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:508-11.
13. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, Falbo A, Russo T, Corea D, Doldo P, Lombardi G, Tolino A, Colao A, Zullo F. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ;89:4801-9.
14. Al-Mizzen E, Grudzinskas JG. Unilateral laparoscopic ovarian diathermy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;88:1678-80.