

Bölüm 15

OVER STİMÜLASYONUNDA KULLANILAN İLAÇLAR, ORAL OVULASYON İNDÜKSİYONU İLAÇLARI, ÜRİNER VE REKOMBİNANT GONADOTROPİNLER VE DİĞER YARDIMCI İLAÇLAR, KLASİK PROTOKOLLER

**Suat KARATAŞ¹
Ali KASAPOĞLU²
Ece ERMİN³**

GİRİŞ

Over stimülasyonu, ovulasyon indüksiyonu; infertil ve anovulatuvar kadınlarda umut verici bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemleriyle başarılı gebelik sonuçları elde etmek üreme endokrinolojisinin en büyük başarılarından sayılırken bilimsel ve tıbbi ilerlemeler ile mevcut süreç daha etkili hale gelmektedir.

Ovulasyon kadın üreme sisteminin en önemli aşamalarından biridir ancak bazı kadınlarda hormonal dengesizlikler, polikistik over sendromu (PKOS) veya diğer sorunlar nedeniyle düzenli bir ovulasyon süreci görülmeyebilir (1). Bu aşamada over stimülasyonu devreye girer. Klomifen sitrat ile başlayan bu tedavi sürecinde günümüzde çeşitli ilaçlar ile de tedavi geniş sınırlar içinde ele alınmaktadır.

Over stimülasyonu bir dizi adım ve izlem gerektiren bir süreçtir. İlk olarak hekim, hormonal düzeyleri ve genital sistem durumunu değerlendirmek için detaylı bir muayene gerçekleştirir. Daha sonra uygun terapotik tedaviler ve dozajlar belirlenerek tedaviye başlanır. Süreç boyunca ovulasyon dönemleri düzenli aralıklarla takip edilirken, gerektiğinde medikasyon doz ayarlaması yapılır (1,2).

Tedavi döneminde başarı oranları, kişinin sağlık durumuna, yaşına veya tedaviye yanıtına göre değişebilmektedir. Bu farklılıklara rağmen over stimülasyonunun fertilitate başarı şansını önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir.

¹ Op. Dr., Özel Muayenehane, brain.82.84@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-1592-0304

² İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, kasapdoktor@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-4311-103X

³ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, eceermi@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-2209-6157

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu ise bir sonraki aşamayı oluşturur. Tedavi protokollerini uygularken multiple gebelik ve OHSS den kaçınmak için uygun tedavi modelini seçmek önemlidir.

Netice olarak tüm bu tedavi protokollerinden netice alınamazsa asiste üreme teknikleri değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ ve ark. İnfertilitenin nedenleri, tedavisi ve sonuçlarına ilişkin nüfus çalışması. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1693.
2. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Polikistik over sendromuna ve diğer anovulatuvar infertilite formlarına yeni yaklaşım. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755.
3. Daan NM, Louwers YV, Koster MP ve ark. Farklı polikistik over sendromu fenotipleri arasında kardiyovasküler ve metabolik profiller: kim gerçekten risk altındadır? *Fertil Steril* 2014; 102:1444.
4. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, et al. Normogonadotropik anovulatuvar infertilitede (WHO 2) klasik ovulasyon indüksiyonunu takiben yüksek tekil canlı doğum oranı. *Hum Reprod* 2003; 18:2357.
5. Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ. Anovulatuvar polikistik over sendromlu kadınlarda yumurtlama indüksiyonundan sonra doğrulan yüksek tekil canlı doğum oranı: klinik uygulama için bir tahmin modelinin doğrulanması. *Fertil Steril* 2012; 98:761.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. Uluslararası Kısırlık ve Doğurganlık Bakımı Sözlüğü, 2017. *Fertil Steril* 2017; 108:393.
7. Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25:717.
8. Marilyn K. Mbi Feh, Roopma Wadhwa. Clomiphene, National Library of Medicine: In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2022 Jun 27.PMID: **32644718**
9. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982;37:161- 167.
10. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994;331: 771-1776
11. 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;75:305-309.
12. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update.* 1996;2:483-506.
13. Trott EA, Plouffe L Jr, Hansen K, Hines R, Brann DW, Mahesh VB. Ovulation induction in clomipheneresistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase. *Fertil Steril.* 1996;66:484-486.
14. Leopoldo O Tso, Michael F Costello, Luiz Eduardo T Albuquerque, Regis B Andrio-

- lo, Cristiane R Macedo. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. PMID:33347618 PMCID:PMC8171384 DOI: 10.1002/14651858.CD006105.pub4
15. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1:235-1245.
 16. Balen A. Induction of ovulation. *Curr Obstet & Gynaecol* 2001;2: 233-238.
 17. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 18. van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2003;18:1143-1149.
 19. Ameet Patki, Himanshu Bavishi, Chandravati Kumari, Jayarani Kamraj, M. Venugopal, K. U. Kunjimoideen, Poornima Nadkarni, Samundi Sankari, Sunil Chaudhary, M. J. Sangeeta, C. S. Manjunath, and Pratap Kumar. Urinary Versus Recombinant Gonadotropins for Ovarian Stimulation in Women Undergoing Treatment with Assisted Reproductive Technology. National Library of Medicine. *J Hum Reprod Sci.* 2018 Apr-Jun; 11(2): 119–124. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_79_17
 20. 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 (5):493-499.
 21. Macklon NS, Fauser BC. Gonadotropin therapy for the treatment of anovulation and for ovarian hyperstimulation for IVF. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;186:159-161.
 22. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril.* 1994;62:815- 822
 23. Laufer N, Simon A, Hurwitz A, Glatstein IZ. In Vitro Fertilization. In: Seibel MM (ed.) *Infertility a Comprehensive Text* Appleton and Lange:1997:703-749.
 24. Ron-El R, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod Update.* 2000;6:318-321.
 25. Chabbert-Buffet N, Olivennes F, Bouchard P. GnRH antagonists *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(2):254-264.
 26. Tarlatzis BC, Bili HN Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:259-264.
 27. C A Venetis, A Storr, S J Chua, B W Mol, S Longobardi, X Yin, and T D'Hooghe. What is the optimal GnRH antagonist protocol for ovarian stimulation during ART treatment? A systematic review and network meta-analysis. *Oxford journals;National Library of Medicine*, 2023 May 2;29(3):307-326. doi: 10.1093/humupd/dmac040.
 28. Marco Filicori MD, Pulsatile gonadotropin-releasing hormone: clinical applications of a physiologic paradigm. *F S Rep.* 2023 Jun; 4(2 Suppl): 20–26. Published online 2023 Feb 2. doi: 10.1016/j.xfre.2023.01.007
 29. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Hipogonadotropik amenorede ovulasyonun uyarılması için ekzojen gonadotropinler ve pulsatil gonadotropin salgılayan hormonun karşılaştırılması. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:125.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları VI

30. Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ. Anovulatuvar polikistik over sendromlu kadınlarda yumurtlama indüksiyonundan sonra doğrulan yüksek tekil canlı doğum oranı: klinik uygulama için bir tahmin modelinin doğrulanması. *Fertil Steril* 2012; 98:761.
31. Weil C. Hiperprolaktinematik kadın kısırlığında bromokriptin güvenliği: bir literatür taraması. *Curr Med Res Görüş* 1986; 10:172.
32. Martin K, Santoro N, Salon J ve ark. Klinik inceleme 15: Pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon ile ovulasyon bozukluklarının yönetimi. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1081A.