

GONADOTROPİNLERLE OVULASYON İNDÜKSİYONU

Dr. Bektaş YILDIRIM (x)
Dr. Mehmet ATAMAN (xx)
Dr. Kadir SAVAN (xx)
Dr. Akif GÖKÇEOĞLU (xx)
Dr. Tahsin GÜMÜŞBURUN (xx)
Dr. Mustafa BOYACI (xx)

ÖZET

İnfertilite sebebi olan over disfonksiyonları gözden geçirilmiş, gonadotrop hormonlarla ovulasyon indüksiyonu anlatılarak literatür ile tartışılmıştır.

Sayın misafirler, Sayın meslektaşlarım

Ben sizlere güncel bir konu olan Gonadotrop hormonlarla infertilite vakalarında ovulasyon indüksiyonundan bahsetmek istiyorum.

Cinsel birleşme ile başlayan ve doğumla sona eren çoğalma sürecinin, herhangi bir halkasında oluşan bir bozukluk, infertilite ile sonuçlanır. Bildiğiniz gibi, ovumun sperm ile aşılmasını önleyen sebepler ise sterilite ile sonuçlanmaktadır. Kadında sterilite ve infertilite sebeplerinin başında % 41,9 oran ile ovaryumlara bağlı sebepler 1. sırada yer almaktadır. (1). Ovariuma bağlı değişik nedenlerle oluşan infertilitenin ise % 20'sini anovulasyon ile anovulatuvar disfonksiyon meydana getirir.

Ovaryal sikluskaki disfonksiyon Hipotalamus-Hipofiz-Ovarium sisteminin bozulmuş fonksiyonunun ifadesinden başka bir şey değildir. Ovarial hormonların işlevinin bozulması, menstrüel siklusda sapmalar yapacağından "Ovarial yetmezlik" kavramını, etyolojileri farklı hastalık tabloları için bir üst kavram olarak kullanmak daha yerinde olur.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Başkanı

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı (Araştırma Görevlisi)

7-9 Mayıs 1984 tarihlerinde vanda yapılan infertilite simpozyumunda tebliğ edilmiştir.

Hipotalamusda oluşan nörohormonlar, nörovasküler zincir üzerinden ade-
nohipofize ulaşırlar ve ön hipofizde gonadotropin sentezini ve salgılanmasını
uyarırlar.

Tuber Cinereum'un Eminentia Mediana'sında ve Supraoptical Hipotalamus'
un ön bölümünde bulunan bazı merkezler ovarial fonksiyon için özellikle önem ta-
şırlar. Bu merkezlerin, özellikle Formatio Reticularis, Limbik sistem, kortikal
alanlar gibi yüksek merkezler ve duyu organları ile sıkı bağlantıları olduğu geniş
hayvan deneyleri ve insanlardaki gözlemlerden bilinmektedir. Böylece, sadece
sinirsel ve duyuusal uyarıların değil, psişik nedenlerin de ovarial iç salgının ritmik
işlevini şiddetle etkileyebileceği ortaya çıkar.

Geniş araştırmalara ve çalışmalara rağmen, ovarial fonksiyon bozukluk-
larının etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sahada genetik etkenlerin
de önemi göz önünden uzak tutulmamalıdır.

Ovarium disfonksiyonunu üç grup altında toplamak mümkündür. Ancak
over disfonksiyonlarının arkasında sıklıkla hipotalamus ve hipofize ait lezyon-
ların olduğu da unutulmamalıdır.

Over Disfonksiyonu Klinikte:

I- Siklus bozuklukları

II- Ovulasyonsuz siklus

III- Oligomenore ve amenore olarak görülür.

Siklus bozukluklarında; Hipotalamus-Hipofiz-Ovarium aksının neresinde
bir bozukluk olursa olsun sonuç mutlak surette over yetmezliği tablosu ile karşı
mıza çıkar.

Overlerde;

- Folikül fazi bozulmuştur.
- Luteal yetmezlik vardır.
- Anovulasyon yerleşmiştir.
- Overlerde steroid salgılanması dengesiz olmaktadır.

Düzensiz mensesler, ovulasyonlu veya ovulasyonsuz olabilir. Burada oli-
gomenore, polimenore ve ara kanamaları görülmektedir. Ovulasyonsuz sikluslar-
da normal siklus düzeni görülebilir.

Bunlarda:

- Folikül gelişmesi vardır.
- Ovulasyon yoktur.
- Luteal fonksiyon yoktur.
- Düzenli ya da düzensiz kanama görülebilir.

Siklus bozukluklarında ve anovulatuvar sikluslarda ortak özellik LH fazındaki bozukluktur. Burada neden folikül büyümesi ve overlerde östrogen yapımı olmasına rağmen, folikülün çatlamaması ve progesteron'un çok az olması veya bulunmamasıdır. Böyle hallerde kanamalar düzenli olduğu gibi düzensiz de olabilmektedir.

Araştırmalar göstermiştir ki luteal yetmezlik infertilite vakalarında % 3.5-35 arasında rol oynamaktadır (5,6,7). Luteal faz yetersizliğinde tek bir sebebin rol oynadığını söylemek mümkün değildir (5,8). Luteal faz defekti olan infertilitede progesteron yetersizliğinin rol oynadığı düşünülmüş ve infertilite vakalarına progesteron tedavisi yapılmıştır. Şunu belirtmekte özellikle fayda vardır: Luteal faz yetmezliğinin tarif ve tesbitinde yazarlar arasında günümüzde dahi tam bir anlaşma yoktur. Luteal fazın 8 veya 11 günden az olması kısa luteal faz olarak isimlendirilir (1,5,7,10). Ancak luteal faz süre olarak normal gözükebile korpus luteum fonksiyon bakımından yetersiz olabilir (5 11). Ne var ki her iki vaziyette de korpus luteumun yeterli miktarda progesteron salgılamadığı bilinmektedir. Hal böyle olunca endometrium nidasyon fonksiyonunu yapamaz. Netice olarak fekonde ovum endometriumda tutunamaz. Böylece de siklus belli olmayan ve anlaşılamayan abortusla sonuçlanır.

Oligomenore ve amenoreye gelince;

Over disfonksiyonunun en belirgin grubunu teşkil ederler. Siklus intervallerinin 31 günden daha uzun olduğu hallerde oligomenoreden söz edilir.

Oligomenode;

- 1- Folikül faz uzar : -Ovulasyonlu siklus vardır. FERTİLDİR.
-Ovulasyonsuz siklus vardır. İNFERTİLDİR.

- 2- Korpus luteum fazı uzar. Siklus ovulasyonlu olup tedavi gerektirmez.

Amenore ise; Over disfonksiyonunun en ağır belirtisini ve en ağır klinik tablosunu oluşturur. Beklenen adet kanamasının olmaması halidir. Hipotalamus-Hipofiz-Over-Endometrium ekseninin bir ya da birkaç basamağında işlev bozukluğu vardır. Amenore bir hastalık değildir. Bildiğiniz gibi bir semptom olarak karşımıza çıkar. Amenore tablosu ortaya çıkana kadar over yetersizliği derece derece ağırlaşır. Önce korpus luteum yetmezliği, sonra anovulatuvar siklus, daha sonra oligomenore ve en son da amenore yerleşir.

Amenorelerde: Folikül gelişmesi ve östrogen yapımı yoktur. Yani folikül, folikül gelişmesi ve büyümesi olmamakta, dolayısıyla östrogen salgılanması da görülmemektedir.

Bilindiği gibi amenoreler:

- 1- Hipotalamik over yetersizliğine bağlı olanlar.
- 2- Hiperprolaktinemiye bağlı olanlar.

- 3- Hipofiz lezyon ve tümörlerine bağlı olanlar,
- 4- Hiperandrojenemiye bağlı olanlar,
- 5- Primer over yetmezliğine bağlı olanlar,
- 6- Tractus genitalis anomalileri, atrezi ve sineşilerine bağlı olanlar diye sınıflandırılabilirler.

Bir noktaya dikkatinizi çekmek istiyorum. O da şudur;

Primer ve sekonder ayırımı yapmanın over disfonksiyonu açısından yararsız olduğu yapılan araştırmalarla anlaşılmıştır.

Siklus bozukluklar, ovulasyonsuz siklus, oligomenore ve amenore olarak ayırdığımız over fonksiyon bozukluklarının nedenleri kökende aynıdır ve ortaktır.

Over disfonksiyonunun nedenleri:

-Üst merkezlerden (Hipotalamus-Hipofiz) yetersiz uyarım, yetersiz stimülasyon

-Primer over disfonksiyonu (Polikistik over sendromu)

-Yükselmiş androgen düzeyleri (over ya da adrenal kaynaklı olabilir)

-Yükselmiş prolaktin düzeyleri

-Troid disfonksiyonu

-Diabet

-Beslenme bozuklukları (kaşeksi, obezite)

-İlaçlarla oluşan bozukluk

-Psikojen nedenler olarak sıralanabilir.

Sayın meslektaşlarım,

Buraya kadar infertiliteye neden olan over disfonksiyonlarının fizyopatolojisi ve kliniğini kısaca izah etmeye çalıştım. Buradan itibaren de over disfonksiyonlarının tedavisinden kısaca bahsetmek istiyorum.

Bildiğiniz gibi over yetmezliğinde değişik tedaviler ve yöntemler vardır. Son yıllarda hormon biyokimyasında, fizyoloji ve fizyopatolojisinde yeni buluşlar, laboratuvar tetkiklerinde meydana gelen büyük aşamalar konuya yeni tutum ve yeni davranışlar getirmiştir.

Ben burada sizlere son yılların en güncel konularından olan gonadotropinlerle over disfonksiyonlarının düzeltilmesini ve ovulasyon indüksiyonunda gonadotrop hormonların kullanılma şekillerini anlatmak istiyorum.

Kadında normal menstruasyon fiziolojisi ile anormal menstruasyon fiziolojisinin anlaşılması sonunda ovulasyon endüksiyonunda etkin seçenekler geliştirilmiştir.

Kanımcı jinekolojik endokrinolojide son yılların en önemli aşamasını ovulatuvar disfonksiyon tedavisindeki ilerlemeler teşkil eder.

1960'lı yıllarda hipofiz ekstresinin anovulatuvar kadınlarda ovulasyonu uyardığının tesbit edilmesi ile gonadotropinler ovulasyon endiksyonunda başarı ile kullanılmaya başlanmıştır.

Lunenfeld (9), 1967 de menapozdaki kadın idrarından elde edilen gonadotropinlerin, insan korionik gonadotropini tarafından izlenmesi ile uygulanan tedavinin, indüksiyon tedavisindeki üstün başarısını göstermesi ile gonadotropin tedavisi yaygınlaşmaya başlamıştır.

Over disfonksiyonunun çok karışık gibi görülen sınıflaması, son yıllarda basitleştirilmiş ve hasta östrojen pozitif ve östrojen negatif olarak değerlendirilmiştir.

Östrojen pozitif olanlarda FSH ve LH normal kabul edilmekte, LH/FSH oranı ölçülmekte, LH'nin yükselme ve alçalmaları tesbit edilmektedir. Östrojen salgısı saptanmayan, östrojen negatif vakalarda ise FSH ve LH yükselmiş ya da alçalmış olabilir. Tedaviye geçmeden önce bahsettiğimiz ölçümler yapılmalı, yanında PRL ve androgenlerin kan seviyesi mutlaka tesbit edilmelidir.

Sayın meslektaşlarım, bildiğiniz gibi son 20-25 yıldır over fonksiyonu doğrudan uyarılabilmektedir. Direkt stimülasyon ancak FSH ve LH uygulaması ile mümkün olabilir. Eskiden infertilitede stimülasyon tedavisi olarak östrojen ve progesteron hormonları ard arda verilmekteydi. Sonradan yapılan araştırmalar, bu tür tedavinin ancak endometriumu kanatmada işe yaradığını ve over fonksiyonlarını hiçbir şekilde düzeltmediğini ve infertilite tedavisinde yararlı olmadığını göstermiştir. Menapozdaki kadın idrarından elde edilen FSH insan menapoz gonadotropini olarak kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda LH-RH kullanılmaya başlanmıştır. LH-RH hormona önceleri büyük umut bağlanmış, ancak sonraları belli bazı yetmezlik vakalarında pulsatif uygulamaların faydalı olabileceği anlaşılmıştır. Kломifen ile over indüksiyonu yapılmış, ne varki kullanış sahası sınırlı kalmıştır. Daha sonraları Lisurid, Ergokriptin gibi maddelerle prolaktin düzeyinin normalleştirilmesi yoluna gidilmiştir. Ayrıca hiperandrogene miye bağlı over disfonksiyonlarında kortikoterapi ve bozulmuş troid işlevinin düzeltilmesi gibi tedaviler de over disfonksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Gonadotropinlerin uygulanmasındaki endikasyonların başında, hipogonadotropik over yetmezliği ile infertil normogonadotropik over yetmezliği gelir.

Gonadotrop hormonlar bildiğiniz gibi protein yapılı hormonlar olup türe özgüdürler (3,4). Günümüzde kullanılan gonadotropinler hipofiz veya idrar orijinlidir. Ancak her ikisi de insan gonadotropinleridir.

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler Human Menapose Gonadotropin (HMG) ve Human Chorionic Gonadotropin (HCG) olmak üzere iki türdür. HMG, başlıca FSH etkili, HCG ise başlıca LH etkilidir. HMG hormonu, folikül olgunlaşması ve ovulasyonun sağlanmasında, HCG hormonu ise korpus luteumun teşekkülünde ve hayatîyetinin devam etmesinde etkili olmaktadır. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna siklusun birinci ya da ikinci gününde başlanır. Beşinci günde başlayanlar da vardır. En iyisi birinci gün başlamaktır. Birinci gün 75 IU FSH yani HMG hormon verilmeye başlanır. Bu doza 4-5 gün devam edilir. Ancak endogen östrogen miktarı izlenmelidir. Endogen östrogen miktarları plazmada bakılabilir. Ayrıca idrarda da bakılabilir. Overler palpe edilmelidir. Servikal mukusun salgı miktarı, Spinnbarkeit, Ferning testlerine bakılır, vaginal frotti yapılı, orificium eksternum çapı ve bazal vücut derecesi ölçülür. Bu ölçümler sonunda östrogen miktarında artma gözlenmez ise doz günde iki ampule çıkartılır. Yani 150 IU FSH verilmeye başlanır. Ancak biraz önce belirttiğimiz ölçümler tekrarlanmalı ve östrogen miktarı yeniden mutlaka tesbit edilmelidir. Eğer endogen östrogen miktarında artma yeniden gözlenmez ise FSH 300 IU olarak günde 4 ampule kadar çıkartılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus vardır. HMG hormonunun günlük dozajı 300 IU veya daha fazlaya çıkartılır ise doz ikiye bölünerek yapılmalıdır. Östrogene artış cevabı alınmadığı sürece, doz 4-5 günde bir ampul artırılarak devam edilir. İlk östrogen artış cevabı elde edilince en son verilen doz ile tedaviye devam edilir ve ovulasyon olana kadar aynı doz HMG hormon hastaya verilir. Preovulatuvar östrogen düzeyine ulaşıldığında HCG uygulamasına geçilmelidir. Çünkü HMG nin LH içeriği zayıftır. Foliküller ancak graff folikülü aşamasına kadar gelişebilirler. Ovulasyonu çözebilmek için LH etkisi fazla olan HCG uygulaması gereklidir. Preovulatuvar östrogen düzeyine erişildiğinin kriterleri ise şunlardır:

- 24 saatlik idrardaki total östrogen miktarı 75-150 gama/24 saat düzeyinde olmalı
- Plasma östradiol düzeyi 400-900 pg/ml olmalı
- Servikal mukus miktarı artmış olmalı
- Spinnbarkeit 8 cm'yi bulmalı
- Kariopiknotik indeks % 60'ı aşmalı
- Ultrason ile follikül gelişmesi izlenmeli ve follikülün 24 mm çapına eriştiği gözlenmelidir.

HCG uygulamasına ise; 10.000 IU dozajla başlanmalıdır. Bir sonraki gün ise 5.000 veya 10.000 IU daha verilmelidir. Bu tedavi 3 gün sürmeli yani toplam 20.000-30.000 IU HCG kullanılmalıdır. Eğer preovulatuvar kriterler siklusun I. fazında gerçekleştirilebilmiş ise HCG uygulamasına siklusun 14. günü başlanır. Diğer dozlara 16-18. günler devam edilir. İlk HCG kullanıldığı günden

öyle hastaya sık koit tavsiye edilmelidir Bu tedavi sırasındaki östrojen salgılanması normal spontan siklulardaki endogen östrojen salgılanmasına benzer. Birinci latent fazda östrojen aktivitesi değişmemekte ancak ikinci aktif fazda östrojen düzeyi artmaktadır. Bu nedenlerdendir ki, östrojen düzeyinin artmaya başlamasından 4-5 gün sonra, folikülün çapı utrason ile ölçülebilecek hale gelir. Tedavi esnasında östrojen değerleri, servikal faktör ve ultrasonografi bulguları uygunluk göstermelidir. Ultrasonografik incelemenin bir faydalı yönü, de, ovulasyon gününde hastada çatlamaya hazır ne kadar folikül olduğunun izlenmesidir.

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda ovulasyon oranı % 90 civarındadır (2,8), Gebelik oranı konusunda ise anlaşmazlık vardır. Kimi yazarlar bu oranı: % 30, kimi yazarlar ise % 50 olarak vermektedirler (1,2,8). Ancak hipogonadotropik amenore vakalarında gebelik oranı % 44-53 gibi oldukça yüksektir. Bu rakam, anovulatuvar sikluslu infertilite vakalarında % 20'ye, luteal yetmezlik gösteren vakalarda ise % 15'e kadar inmektedir. Verilen rakamlardan da anlaşılacağı üzere en iyi tedavi neticesi hipogonadotropik ve normogonadotropik amenore gösteren vakalarda alınmaktadır. Bir noktayı belirtmekte fayda görüyorum. Gonadotropiklerle ovulasyon indüksiyonunda hastada çoğul gebeliğin oluşabileceği unutulmamalıdır.

Beni dinlemek nezaketini gösterdiğiniz için teşekkür ederim.

SUMMARY

The induction of the ovulation by the gonadotropic Hormons.

Ovarian disfunctions, a cause of infertility, have been reviewed and talking about to induce of ovulation by gonadotrop hormones, It has been discussed with the other reports.

KAYNAKLAR

- 1- Arısan, K. : Kadın Hastalıkları (Jinekoloji), Çeltüt Matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul, 1983, s. 309.
- 2- Bettendorf, G. : Induction of ovulation. In ovulation in the the Human (Ed.) Academic Press, London, 1978, s. 507.
- 3- Daniel, R., Mischel J., Dovajon V.: Reproductive endocrinology, Infertility and sterility. William a Wilkins, Baltimor, 1972, s. 184
- 4- Dillon R.S.: Handbook of Endocrinology. Lea and Febiger. Philadelphia, 1981, s. 232.
- 5- Dizeregon, S.G. Rooss, G.T.: Luteal phase dysfunction. Am. J. Obstet. Gynecol. 83: 363. 1981.

- 6- Jones, G.E.S.: Luteal phase defect in progress in infertility (Ed). Little Brown and co inc. Boston, 1980, s. 299.
- 7- Jones, G.E.S. : The luteal defect. Fertility and Sterility. 27: 351, 1982.
- 8- Lederer, J.: La stérilité féminine et son traitement par les gonadotrophines. Le Diabète. 19:1, 209, 1972.
- 9- Lunenfeld, B., A. Mor.: Treatment of male infertility. I. Human gonadotropins. Fertil and Steril. 18: 5, 581-59, O Q2077.
- 10- Marshall, J. : Luteal phase insufficiency. Br. Med. J. 1: 102, 1980
- 11- Rock, J. , Barlett, N.K.: Biopsy studies of human endometrium criteria of dating an information about amenorrhea menorrhagia and disuse of vulation. J.A.M.A., 108: 2022, 19791