

# Birinci Basamak Ovülasyon İndüksiyonu: Oral Ajanlar

## First Line Agents for Ovulation Induction: Oral Agents

Cem FİÇİCİOĞLU,<sup>a</sup> Pınar ÖZCAN<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

<sup>c</sup>Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston

### ÖZET

Birinci basamak oral Ovülasyon indüksiyonu (OI) ajanları çoğunlukla anovulatuvar hastalık ve açıklanamayan infertil grupta kullanılır. Genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılan oral OI ajanları Klomifen sitrat (KS), KS ile alternatif kombine rejimler ve aromataz inhibitörleridir. OI'nun amacı; gebeliğin sağlanması için ya anovulatuvar grupta monofoliküler gelişimi takiben ovülasyonun sağlanması, yada ovulatuvar subfertil grupta multiple foliküler gelişime bağlı olarak fekditenin artırılmasıdır. Anovülasyon kadın subfertilitesinin yaklaşık %10-25'inde sorumludur. Anovulatuvar subfertil hastalar OI ile tedavinin planlanmasından önce, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) anovülasyon sınıflandırmasına göre sınıflandırılmalıdırlar. KS, oral uygulanabilen, iyi tolere edilebilen, yan etkisi az, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir ilaçtır ve WHO grup 2 anovulatuvar hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Özellikle KS'a dirençli, obez Polikistik Over Sendromu (PKOS) hastalarında KS/metformin kombinasyonu ikinci seçenek olarak akılda tutulabilir. Bu hastalarda, kilo vermek için diyet ve egzersizin metforminle kombine edilmesi tedavide başarı şansını artırabilir. Son yayınlar; PKOS'lu anovulatuvar hastalarda letrozolun ovülasyon oranları ve canlı doğum oranları açısından KS'a üstün olduğunu ve daha düşük çoğul gebelik ve OHSS oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat PKOS'lu hastalar için OI açısından letrozolun ilk tedavi ajanı olarak önerilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Klomifen sitrat, letrozol, anovülasyon, ovülasyon indüksiyonu

### ABSTRACT

First line oral treatment options are mostly used for the management of anovulatory disorder and unexplained infertility. They generally include Clomiphene citrate (CC), CC plus adjunctive treatment regimens and Aromatase inhibitors (AI). The goal of ovulation induction (OI) is either to provide a pregnancy with monofollicular development following by ovulation in anovulatory disorder or to enhance mostly chance of conception by providing multiple ovulation in unexplained infertility. Anovulatory dysfunction is responsible for about 15-20% of female subfertility. Subfertile patients with anovulatory dysfunction should be classified according to World Health Organization (WHO) classification of ovulatory disorder before planning on OI treatment. CC is orally administered, very well tolerated, has few side effects, is easily available and is inexpensive and it is considered as the drug of choice for first line treatment of WHO class two anovulatory disorder. Especially in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who are obese or resistant to CC, CC plus metformin co-treatment can be a second-line option. In these patients, metformin combined with diet and exercise to achieve weight loss can increase the success of treatment. Several studies recently indicated that letrozole is superior to CC in terms of successful OI and live birth rate; it also results in fewer multiple pregnancy and decrease in the risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in women with PCOS. But further supportive evidences are needed to be required for the use of letrozole as the drug of choice for first line treatment in PCOS patients.

**Key Words:** Clomiphene citrate, letrozole, anovulation, ovulation induction

TJRMS 2017;1(1):29-35

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 07.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Cem FİÇİCİOĞLU

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY  
cemficcioğlu@gmail.com

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

**I**nfertilite; en az 1 yıllık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Çiftlerin yaklaşık %85'inde 1 yıl içinde, %90'ında ise iki yıl içinde gebelik oluşur. Bu nedenle, genellikle 1 yıllık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmadığı çiftlerde infertilite değerlendirilmesi önerilir. 35 yaş ve üzeri kadınlar, oligomenore/amenore yokluğu, bilinen yada supheli erkek subfertilitesi, bilinen ya da supheli tubal/uterin/peritoneal hastalık ya da evre 3-4 endometriyozis varlığı ya da geçirilmiş over cerrahisi/işın tedavisi/kimyasal tedavi öyküsü gibi bazı özel durumlarda infertilite değerlendirilmesinin daha erken yapılması (6 ay) düşünülmelidir.<sup>1,2</sup>

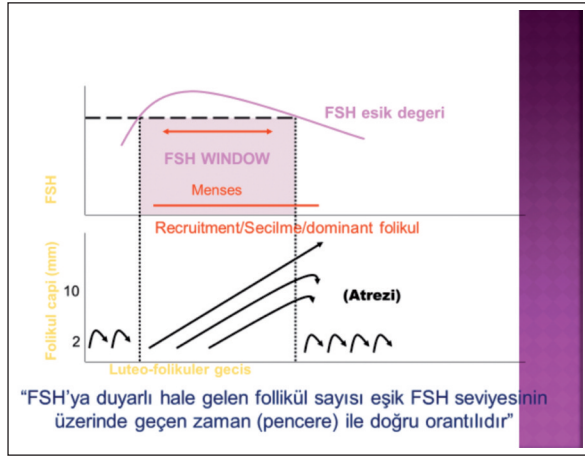
Subfertil çiftlerin yaklaşık %10-25'inde infertilite nedeni anovulasyondan kaynaklanır.<sup>3</sup> Ovulasyon indüksiyonunun (OI) amacı; gebeliğin sağlanması için ya anovulatuvar grupta monofoliküler gelişimi takiben ovulasyonun sağlanması, ya da ovulatuvar subfertil grupta multiple foliküler gelişime bağlı olarak fekunditenin artırılmasıdır. Anovulatuvar subfertil grupta OI ile tedavinin planlanmasından önce, problemin hipotalamus-hipofiz ve over aksındaki lokalizasyonuna göre yapılan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) anovulasyon sınıflandırması ile hastanın sınıflaması yapılmalıdır (Tablo 1).<sup>4</sup> Hastanın bu sınıflamasındaki yeri ovulasyon indüksiyonunu için uygun yaklaşımdan yol gösterici olacaktır. Sınıflamanın dışında, prolaktin düzeyindeki artışta gonadotropin salgılayıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı bozarak anovulasyona neden olabilir. Tüm ovulasyon bozukluklarının %5-10'undan hiperprolaktinemi sorumludur. Dolayısıyla, hiperprolaktinematik anovulasyon da serum gonadotropin düzeyleri normal veya azalmış olarak saptanan hastalarda akılda tutulmalıdır.

## OVULASYON İNDÜKSİYONUNUN TEMEL PRENSİPLERİ

Normal fizyolojik foliküler gelişimde, erken foliküler fazda Folikül stimüle edici hormonun (FSH) yükselmesi ve plazma FSH konsantrasyonunun eşik değeri geçmesi ile birlikte foliküler gelişim başlar. Aynı kohort içinde gelişen foliküllerin eşik değerleri birbirinden farklıdır ve bu aynı kohorttaki foliküllerin gelişimindeki asenkronizasyonu açıklar. FSH penceresi açık kaldığı sürece foliküler gelişim devam eder ve büyüyen foliküllerden üretilen östrojen ve İnhibin B'nin negatif feedback etkisi ile serum FSH düzeyinin azalması bazı foliküllerin gelişiminin durmasına, FSH eşik değeri düşük olup, FSH sensitivitesi yüksek olan folikülün gelişmeye devam ederek dominant folikül olmasını sağlar (Şekil 1). OI'unda monofoliküler gelişimde hedef normal fizyolojiyi restore etmek iken, multifoliküler gelişimde hedef, FSH penceresini mümkün olduğu kadar uzun tutup daha fazla folikülün gelişmesini sağlamaktır. Anovulatuvar grupta, birinci basamak OI'unda kullanılan oral ajanlar ile tedavi temel prensip, genellikle ovulasyonu restore

**TABLO 1:** Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) anovulasyon sınıflandırması.

WHO GRUP I. Hipogonadotropik hipogonadizm- hipotalamik-hipofizer yetmezlik (hipotalamik amenore) (%5-10) Fonksiyonel hipotalamik fonksiyon bozukluğu (aşırı egzersiz, stres, aşırı kilo kaybı-anoreksiya nervosa, ilaçlar, iatrojenik) Kallmann Sendromu (İzole gonadotropin eksikliği ve anozmi) Hipofiz tümörü ya da enfarktı (Sheehan sendromu) İdiyopatik
WHO II. Normogonadotropik normogonadik- Hipotalamik- hipofizer fonksiyon bozukluğu (%75-80) PKOS
WHO GRUP III. Hiperogonadotropik hipogonadizm- Ovaryen yetmezlik (%15-20) Genetik (Turner sendromu gibi) Otoimmün nedenler Enfeksiyon (ooforit gibi) İatrojenik (cerrahi menapoz, radyoterapi, kemoterapi) İdiyopatik



ŞEKİL 1: Folikülögenезisinin fizyolojisi.

ederek, monofoliküler gelişim için ovaryen stimülasyon sağlamaktır. Genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılan oral OI ajanları klomifen sitrat (KS), KS ile alternatif kombine rejimler ve aromataz inhibitörleridir.

## KLOMİFEN SİTRAT

### YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

KS nonsteroidal trifenilkloretillen derivativesi olup selektif östrojen modülatör (SERM) grubundan östrojen analogu olan bir ajandır. Klomifen sitratın piyasada bulunan formlarınının 3:2 oranında olmak üzere en-klomifen (%62) ve zu-klomifen olarak iki izomer içerir. En-klomifen daha potent olup, OI'undan primer sorumlu olan izomerdir.<sup>5,6</sup> Dolaşımdaki seviyesi hızlı yükselir ve dolaşımdan hızlı atılır. Zu-klomifen ise daha az aktif izomer olup, daha uzun süre dolaşımda kalıp, aylarca dolaşımda tespit edilebilir. En izomer'in, zu izomerine göre daha güçlü östrojenik etkisi bulunmaktadır.<sup>7</sup> Emilen klomifenin büyük kısmı karaciğerden elimine edilip, safra ile atılırken az bir kısmı ise idrar yoluyla atılmaktadır. Zu klomifen dolaşımda düşük seviyelerde dört haftaya kadar izlenebilse de bunun klinik bir önemi bulunmamaktadır.

Östrojene yapısal benzerliğinden dolayı östrojen reseptörlerine bağlanabilen KS, düşük östrojenik ortamda östrojenik etki gösterebilirken ovulasyon indüksiyonunda hipotalamik seviyedeki etkisinden yararlanır. KS hipotalamus ve hipofizde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanıp endojen östrojenin negatif feed-back etkisini ortadan kaldırarak, GnRH'nın salınımı artarak portal dolaşım ile hipofizden gonadotropin salınımında artışa neden olur. Artmış gonadotropinler folikül büyümesini uyarır.

ENDİKASYONLARI

1961 yılından beri OI ajanı olarak kullanılmakta olup, 1967 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Etki mekanizması göz önüne alındığında, KS'in etkisini gösterebilmesi için hipotalamo-hipofizer-over aksın sağlıklı olması gerekir. Dolayısıyla, aksın fonksiyonunu bozuk olduğu WHO grup I anovuluar hastalar için uygun bir tedavi seçeneği değildir. Aynı zamanda, WHO grup III hipergonadotropik hipergonadik hastalar içinde efektif olmayan bir tedavi seçeneğidir. KS çoğunlukla büyük kısmını Polikistik Over Sendromlu (PKOS) hastaların oluşturduğu WHO grup II normogonadotropik normoöstrojenik anovuluar hastalar için ilk tedavi seçeneğidir. Bu gruptaki hastaların tedavisinde ovulasyonu sağlama başarısı %70-80'e varırken, kümülatif gebelik oranları %30-40 olup, ovulasyon oranı ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür.<sup>6,7</sup> Ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki bu fark genellikle KS'in endometriyum ve servikal mukus üzerindeki periferik antiöstrojenik etkisine bağlanmaktadır.<sup>6</sup> İleri yaş, over rezervi düşük, infertilite süresi uzun (>2 yıl) ve BKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda tedavi başarısızlığı daha fazla olabilir.

2010 Cochrane verileri, 2013 Amerika Society for Reproductive Medicine (ASRM) komite kararı ve 2013 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzuna göre açıklanamayan infertile grupta KS dahil oral ovulasyon indüksiyon ajanları ile tedavinin klinik yararı olmadığı ifade edilmesine rağmen, anovuluar grubun dışında, KS açıklanamayan infertil grup içinde ampirik tedavi olarak hala en popüler ilk tedavi seçeneğidir.<sup>5,8,9</sup> Verilere bakıldığında KS dahil oral ajanların bu grupta başarısız görünmesinin nedeni; açıklanamayan infertilite grubundaki kadınların çoğu ovuluardır. Bu grupta bu tip tedavi seçeneklerinin başarısı; tedavi protokolü olarak anovuluar has-

talar için kullanılan fiks protokoller yerine, genel olarak multfoliküler gelişimin hedeflendiği daha uygun tedavi protokollerinin kullanılması ile artırılabilir.<sup>10</sup> Ayrıca, açıklanamayan infertil grupta, KS tedavisine intrauterin inseminasyon (IUI) eklenmesinde başarıyı artırdığı düşünülmekle birlikte, KS/IUI sikluslarında kümülatif gebelik oranları siklus başına %7,6, üç siklusun sonunda %26 bildirilmiştir.<sup>11</sup> Yinede, açıklanamayan infertilitenin ilk basamak tedavisinde KS/IUI tedavisinin yeri tartışmalıdır.

### STANDART TEDAVİ REJİMLERİ

KS genellikle spontan yada progesteronla indüklenmiş menstrual siklusun 2-5. gününde başlanarak, 50-150 mg/gün dozunda 5 gün boyunca kullanılır. KS' in son dozundan 5-12 gün sonra Luteinize edici hormon (LH) surge ve ovulasyon oluşur. Tedavi öncesinde kist varlığı tedavi başarısını olumsuz etkileyebileceğinden tedavi başlamadan önce şart olmasa da ultrasonografik değerlendirilme yapılması ve kist varlığında tedavinin sonraki siklusa ertelenmesi uygun olacaktır. Tedavi genellikle 50 mg/gün olarak başlanır ve ovulasyon sağlanana kadar her siklus 50 mg/gün olarak artırılır (standart step-up rejim). FDA'nın önerdiği maksimum doz 100 mg/gün olmasına rağmen, literatürde efektif doz aralığı genellikle 50-250 mg/gün olarak bildirilmektedir. Genellikle 150 mg/gün günlük maksimum doz ve 6 siklus ile maksimum gebelik oranına ulaşıldığı ve daha yüksek doz ve daha uzun tedavinin gebelik oranına katkısı olmadığı düşünülmektedir.<sup>6,12</sup>

Genellikle tedaviye yanıtın ve ovulasyonun tespiti için en azından ilk siklus transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile monitörizasyon önerilir. Ovulasyon, bazal vücut ısı takibi, mid luteal progesteron ölçümü, idrarda LH surge'ü gösteren kitler veya sonografi kullanılarak değerlendirilebilir. KS tedavisinde olası başarısızlığın nedeni ovulasyonun gerçekleşmemesinden (KS rezistan-direnç), yada ovulasyon izlenmesine rağmen gebelik oluşmamasından (KS failure-başarısızlık) kaynaklanabilir. Bu iki durumun ayırımının yapılması sonraki tedavi planlamasında farklı yöntemlerin seçilmesinde yol gösterici olacaktır. Ayrıca human koryo-

nik gonadotropin (HCG) eklenmesi planlanan hastalar içinde monitörizasyon yardımcı olabilir fakat HCG' nin eklenmesinin gebelik oranlarına önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>13</sup>

### AVANTAJLARI, DEZAVANTAJLARI VE YAN ETKİLER

KS genellikle iyi tolere edilebilen, oral olarak kolay kullanılabilen ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. KS ile tedavide ciddi Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) çok nadir olup, çoğul gebelik oranı yaklaşık %7-9'dur.<sup>14</sup> KS ile oluşan gebeliklerde, konjenital anomali ve spontan abortus oranlarında artış bulunmamıştır.<sup>15</sup> Oral OI ajanları ile over kanseri gelişme riskinde artışla ilgili gösterilmiş net bir ilişki bulunmamaktadır.<sup>16</sup> Bazı yayınlarda özellikle >12 ay KS tedavisi ile over kanser riskinde 1,5-2,5 kat artış olabileceği vurgulanmış olsa da, infertilitenin kendisinin de over kanseri için risk faktörü olmasının da göz önünde bulundurulması önerilmektedir.<sup>17</sup> KS tedavisi ile ilişkili en sık görülen yan etkiler sıcak basması (%10), abdominal şişkinlik (%5), meme hassasiyeti (%2), bulantıkusma (%2), baş ağrısı (%1), görme bozuklukları (bulanık görme, skotom, çift görme) (%1)'dir.

### KS REZİSTAN HASTALAR İÇİN ALTERNATİF TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Yüksek doz (200-250 mg /gün) ve uzun süre (7-8 gün) KS rejimleri denenebilir.
- KS/insülin sensitizasyonunu artırıcı oral ajanlar:

Metformin biguanide grubu en yaygın olarak kullanılan insülin sensitizasyonunu artırıcı oral ajandır. Hepatik glukoneogenezi inhibe ederek, gastro-intestinal sistemden glukoz emilimini azaltarak ve periferde glukoz kullanımını artırarak insülin direncini azaltıcı etki gösterir. Özellikle WHO grup II olan PKOS'lu hastalarda anovulasyon gelişiminde artmış insülin direncinin rol oynadığı göz önüne alındığında, insülin sensitizasyonunu artırıcı oral ajanlar tek başına KS'e alternatif olarak ya da KS başarısını artırmak için birlikte kullanılabilirler. Özellikle beden kitle indeksi (BKİ) yüksek ve periferik insülin rezistansı nedeniyle hiperinsülinemisi olan PKOS'lu kadın-

larda kilo kaybını sağlamak için diet ve egzersiz ile kombine edilmesi önerilir. Metforminin önerilen dozu yemeklerle beraber 1500-2000 mg/gün'dür. Bulantı, kusma, şişkinlik, ishal gibi gastro-intestinal yan etkileri nedeniyle, ilk dört gün boyunca 500 mg, sonraki dört gün boyunca 2x500 mg ve en son olarak da 3x500 mg'a geçilerek hedeflenen doza ulaşılması önerilir. Laktik asidoz nadir ancak ciddi bir komplikasyondur.

BKİ <32 kg/m<sup>2</sup> olan PKOS'lu hastalarda ovulasyon, gebelik, canlı doğum, abortus, ve çoğul gebelik oranları açısından metformin ile KS'ı etkinliğini karşılaştıran metaanalizin sonucu, metforminin üstünlüğü olmadığını göstermiştir.<sup>18</sup> PKOS kadınlarda klomifen, metformin ve klomifen/metformin'i karşılaştıran başka bir meta-analizin sonuçlarına göre, ovulasyon ve canlı doğum oranları açısından tek başına KS, metformine üstün olup; KS ve metforminin kombine kullanımının tek başına klomifen kullanımı ile karşılaştırıldığında ovulasyon ve klinik gebelik oranları açısından daha üstün olduğu, ancak canlı doğum oranları açısından anlamlı fark bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır.<sup>19</sup>

#### ■ Tedavi Öncesi OKS Kullanımı

Anovulasyonun hipotalamus-hipofiz-over aksındaki disfonksiyonel bozukluk sonucu oluştuğu göz önünde tutulduğunda, bu aksın tedavi öncesi belli süre baskılanmasının ovulasyonun restorasyonunda faydası olabileceğini düşündürmektedir. KS tedavisi öncesinde 2 ay süreli oral kontraseptif kullanımı ile LH ve androjen seviyelerini baskılanarak KS'a dirençli olgularda ovulasyon oranını artırabileceği düşünülmektedir.

#### ■ KS/glukokortikoid

Özellikle DHEAS >200 µg/dl olup KS rezistan PKOS'lu hastalarda KS/0,5 mg/gün deksametazon kullanarak adrenal androjen üretiminin azaltılmasının ovulasyon oranını artırtıldığı gösterilmiştir.<sup>5</sup>

- Aromataz inhibitörleri
- Laparoskopik ovaryen drilling
- Gonadotropinler ile OI
- İn vitro fertilizasyon (IVF)

## ■ AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz inhibitörleri (AI) WHO grup II KS dirençli yada KS başarısızlığı olan yada KS tedavisinde ince endometriyum tesbit edilen anovulatuvar hastalar için alternatif OI ajanı olarak düşünülmektedir. AI'leri östrojen sentezinin son basamağında androjenleri östrojene çeviren sitokrom P450 bağımlı bir enzim olan aromatazı inhibe ederek, endojen östrojenin negatif feed-back etkisini ortadan kaldırıp, GnRH'nın salınımı artırarak portal dolaşım ile hipofizden gonadotropin salınımında artışa neden olur. Artmış gonadotropinler folikül büyümesini uyarır. AI intraovaryen androjen düzeylerini artmasına sebep oldukları için FSH reseptörlerinin sensitivitesinin artmasını sağlamaları OI için diğer mekanizmadır. Periferde KS gibi östrojen reseptör blokajı yapmadığı için endometriyum ve servikal mukus üzerinde olumsuz etki sergilemez. Ayrıca KS ile karşılaştırıldığında yarı ömrü kısa olduğu için santraldeki down regülasyon etkisi geç foliküler fazda devam etmez, bu da büyüyen foliküllerden üretilen östrojenin negatif feedback etkisi ile geç foliküler fazda FSH'in düşmesi ile monofoliküler gelişimi sağlayacak ve çoğul gebelik riskini azaltacaktır. Letrozole 3. kuşak reversibil ve kompetitif AI'u olup, bu amaçla en yaygın olarak kullanılan ajandır. Uzun yıllardır östrojen reseptörü pozitif postmenapozal ileri evre meme kanser tedavisinde kullanılmasına rağmen, OI için FDA onay bulunmamaktadır. Letrozole için önerilen doz spontan yada progesteronla indüklenmiş mensin 3-7 günleri arasında 2,5-5 mg/gün veya 3 günde 20 mg, tek doz şeklindedir.<sup>20</sup> Oral yolla alınan letrozol karaciğerde metabolize olup safra (%85) ve idrar (%11) yoluyla atılır. Anastrozol'un için literatürde etkin doz 1-5 mg/gün belirtilmektedir.

PKOS'lu anovulatuvar hastalarda klinik gebelik, canlı doğum ve OHSS açısından letrozol ile KS'i etkinliğinin karşılaştırıldığı Cochrane analizinde, canlı doğum ve gebelik oranlarının letrozol grubunda arttığı gösterilmiştir.<sup>21</sup> 750 anovulatuvar PKOS'lu kadında letrozole ve KS'i karşılaştıran çok merkezli, çift kör çalışmada, letrozol grubunda canlı doğum ve ovulasyon oranlarının daha yüksek

olduğu bulunmuştur.<sup>22</sup> Son literatürlerde, letrozolün hem OI hem de canlı doğum oranları açısından KS' a üstün olduğu yönünde datalar olması ve özellikle daha düşük OHSS riski ile ilişkili olduğunun da gösterilmesi nedeniyle özellikle PKOS' lu anovulatuvar hastalarda OI için ilk seçenек ajan olarak düşünülebileceği yönünde görüşler yaygınlaşabilir.<sup>23</sup>

AI genellikle iyi tolere edilir ve daha çok uzun süre tedavi alan meme kanserli hastalarda bildirilmiş kemik ağrısı, sıcak basması, sırt ağrısı, bulantı, bacaklarda kramplar gibi yan etkileri olabilir. Hayvan modellerinde yapılmış bir çalışmada letrozolün teratojenik etkisi olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, daha sonrasında letrozolün konjenital anomali riskinde artışa yol açtığı gösterilememiştir.<sup>24</sup>

## TAMOKSİFEN

Tamoksifen yapısal olarak KS'a benzeyen trifenilketonun bir türesidir. OI için önerilen tamoksifen dozu spontan ya da progesteronla indüklenmiş menstural siklusun 2-5. gününde başlanarak, 5 gün 20-40 mg/gün şeklindedir. Tamoksifenle elde edilen ovulasyon ve gebelik oranları KS ile benzer olup, tamoksifenin, OI için FDA onay bulunmaktadır.<sup>25</sup>

## DOPAMİN AGONİSTLERİ

Hiperprolaktinemisi olan hastalarda hipofizden prolaktin salınımını inhibe ederek gonadal fonksiyonların restorasyonunu sağlar. Cabergoline uzun yarı ömrü nedeniyle haftada 1 ya da 2 doz şeklinde, bromokriptin ise günlük 2 ya da 3 doz şeklinde 2,5-

20 mg/gün olarak önerilir. Hiperprolaktinemik anovulasyonda %90 ovulasyon sağlanır. Prolaktin seviyesi normale dönmesine rağmen ovulasyon oluşmazsa diğer oral ajanları tedaviye eklenebilir. Ovulasyon için daha efektif olması, yarı ömrünün uzun olması nedeniyle haftada 1 ya da 2 kullanılması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle cabergoline daha üstündür.<sup>3</sup> Fakat cabergolinin yüksek doz, uzun süre kullanımda kardiyak valvuler fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

### Pratik notlar

- KS WHO grup II anovulatuvar infertilitede iyi tolere edilebilen, yan etkisi az, efektif olan ilk tedavi seçeneği ajandır.

- KS'in tek başına başarısız olduğu hasta gruplarında alternatif kombine rejimlerden yada alternatif ajanlardan yararlanılabilir (metformin, glukokortikod veya gonadotropin; aromataz inhibitörleri).

- Özellikle KS'a dirençli, obez PKOS hastalarında KS/metformin kombinasyonu ikinci seçenек olarak akılda tutulabilir. Diet ve egzersizle kilo verilmesi tedavide başarı şansını artıracaktır.

- Oral ajanlarla tedavi başarısızlığında laparoskopik ovaryen drilling veya gonadotropinler ikinci seçenек olarak, IVF ise üçüncü seçenек olarak akılda tutulmalıdır.

- Son yayınlar; letrozolün PKOS'lu anovulatuvar hastalarda ovulasyon oranları ve canlı doğum oranları açısından KS'a üstün olduğunu ve daha düşük çoğul gebelik ve OHSS oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat PKOS'lu hastalar için OI açısından letrozolün ilk tedavi ajanı olarak önerilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(6):e44-50.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(3):e18-25.
3. Li RH, Ng EH. Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(6):757-68.
4. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100(2):341-8.
6. Homburg R: Clomiphene citrate - end of an era? A mini review. *Hum Reprod* 2005; 20:2043-51.
7. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ: A decades experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the post coital test. *Fertil Steril* 1982, 37:161.
8. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2014;64(618):50-1.
9. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20;(1):CD000057.
10. Olive DL. The use of oral fertility drugs in the treatment of unexplained infertility: why the recommendations are wrong! *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(4):223-5.
11. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010;94(3):888-99.
12. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):462-77.
13. Yilmaz B, Kelekci S, Savan K, Oral H, Mollamahmutoglu L. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function. *Fertil Steril* 2006;85(3):783-6.
14. Wolf LJ. Ovulation induction. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(4):902-15.
15. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Hum Reprod* 2011;26(2):451-7.
16. Silva Idos S, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, Nieto J, Hardiman P, Davies M, MacLean AB. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer* 2009; 100(11):1824-31.
17. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;22;331(12):771-6.
18. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Teede HJ. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):2-11.
19. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;16;(5):CD003053.
20. Polyzos NP, Tzioras S, Badawy AM, Valachis A, Dritsas C, Mauri D. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(4):456-71.
21. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;24;(2):CD010287.
22. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;10;371(2):119-29.
23. Klement AH, Casper RF. The use of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(3):206-9.
24. Sharma S, Ghosh S, Singh S, Chakravarty A, Ganesh A, Rajani S, Chakravarty BN. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One* 2014;9(10):e108219.
25. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2005;20(6):1511-5.