Başlık : Anovülatuar kadınlarda klomifen sitrat tedavisine ne süreyle devam etmeliyiz?

# Orijinal başlık : How long should we continue clomiphene citrate in anovulatory women?

Yazarlar : [N.S. Weiss](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=N.S.+Weiss&sortspec=date&submit=Submit)[1](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-1),[2](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-2),[3](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-3), [S. Braam](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=S.+Braam&sortspec=date&submit=Submit)[1](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-1),[4](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-4), [T.E. König](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=T.E.+K%C3%B6nig&sortspec=date&submit=Submit)[2](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-2), [M.L. Hendriks](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=M.L.+Hendriks&sortspec=date&submit=Submit)[2](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-2),[C.J. Hamilton](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=C.J.+Hamilton&sortspec=date&submit=Submit)[4](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-4),[J.M.J. Smeenk](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=J.M.J.+Smeenk&sortspec=date&submit=Submit)[5](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-5),[C.A.M. Koks](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=C.A.M.+Koks&sortspec=date&submit=Submit)[6](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-6),[E.M. Kaaijk](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=E.M.+Kaaijk&sortspec=date&submit=Submit)[3](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-3),[P.G.A. Hompes](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=P.G.A.+Hompes&sortspec=date&submit=Submit)[2](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-2),[C.B. Lambalk](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=C.B.+Lambalk&sortspec=date&submit=Submit)[2](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-2),[F. van der Veen](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=F.+van+der+Veen&sortspec=date&submit=Submit)[1](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-1),[B.W.J. Mol](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=B.W.J.+Mol&sortspec=date&submit=Submit)[1](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-1) and [M. van Wely](http://humrep.oxfordjournals.org/search?author1=M.+van+Wely&sortspec=date&submit=Submit)[1](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#aff-1),[\*](http://humrep.oxfordjournals.org/content/29/11/2482.abstract#corresp-1).

Merkez: 1Center for Reproductive Medicine, Academic Medical Center, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands

2Center for Reproductive Medicine, Free University Medical Center, 1081 HZ Amsterdam, the Netherlands

3Department of Obstetrics and Gynaecology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, 1091 AC Amsterdam, the Netherlands

4Center for Reproductive Medicine, Jeroen Bosch Hospital, 5223 GZ Den Bosch, the Netherlands

5Department of Obstetrics and Gynaecology, St Elisabeth Hospital, 5000 LC Tilburg, the Netherlands

6Department of Obstetrics and Gynaecology, Máxima Medical Center, 5504 DB Veldhoven, the Netherlands

Özet: Klomifen sitrat (CC) ile en az altı ovülatuar siklusa rağmen gebe kalmayan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tip II anovülasyon sınıfındaki kadınlarda devam eden CC tedavisinin etkililiğinin araştırıldığı bu çalışmada altı tedavi siklusundan sonra CC'ye devam eden kadınlarda, 7-12 siklus için devam eden gebeliğin kümülatif insidans oranı %54 olarak bulunmuştur (%95 GA %37-78). Kılavuzlar, altı ovülatuar siklus içinde CC ile gebe kalamayan WHO tip II anovülasyon sınıfındaki kadınlarda, çoklu gebelik riski yüksek olan ve pahalı olan gonadotropinlere geçilmesini önermektedir. Hollanda'da 1994 ile 2010 yılları arasında beş hastanenin doğum kliniğini ziyaret eden WHO II anovülasyon sınıfı kadınlarla retrospektif bir kohort çalışması yaptık. Çalışmaya, en az altı ovülatuar siklus boyunca CC tedavisi uygulanmasına rağmen gebe kalamayan (n = 114), ardından 5 gün boyunca 50 ile 150 mg arasında değişen dozlarla CC tedavisine devam edilen kadınlar dahil edilmiştir.

En az altı siklusluk CC tedavisi sırasında yumurtlayan ancak gebe kalamayan 114 kadından 35'inde (%31) devam eden gebelik izlenmiş, bu da CC ile 7 - 12 tedavi siklusundan sonra devam eden gebelik için %54 oranında kümülatif insidans vermiştir.

Gonatropinler gibi daha rahatsız edici ve daha pahalı tedavilere yalnızca CC ile 12 ovülatuar siklustan sonra gebe kalamayan kadınlarda başlanması önerilmektedir.

 Giriş : Anovulasyon subfertilitenin sık bir nedenidir ve subfertil çiftlerin %20’sinde mevcuttur. Bu kadınların %85’inde serum FSH ve LH normal sınırlardadır. Bu tür anovülasyon WHO 2 olarak sınıflandırılır ve menstrüel kanama düzensizlikleri veya amenore ile karakterizedir. Olguların çoğunda anovülasyon ;PCOS zemininde gelişir.

PCOS’lu veya tip 2 anovulasyon hastaları gebe kalmak istediklerinde ilk basamak tedavi clomifen sitrattır (CC). Non-steroid bir bileşik olan CC östrojen benzeri etki ile hipotalamik östrojen reseptörlerini bloke eder ve hipotalamusa dolaşımda östrojen olmadığı sinyalini verir. Bunun sonucu pitüiter bezden FSH salınımı olur ve follikülogenezis uyarılır. Tedavi sonucu %70-85 ovulasyon ve %40-70 gebelik oranları bildirilmiştir. Tedavi süresinin maksimum 6 siklus olması önerilmiş ancak hasta bazında 12 siklusa kadar çıkılabileceği kaydedilmiştir. Bu çalışmanın amacı WHO tip 2 anovulasyonda ardışık 12 ovulatuar siklusta CC tedavisinin etkisinin araştırılmasıdır.

Materyal Metod : Hollanda’da 1994-2010 arasında 5 fertilite kliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Serum prolaktin ve TSH düzeyleri normal olan WHO tip 2 anovulasyon hastaları dahil edilmiştir. Tüm kadınlar CC tedavisi ile en az 6 siklus ovulatuar olup 12 siklusa kadar CC tedavisi sürdürülmüştür. CC tedavisine ek olarak metformin ve intrauterin inseminasyon yapılan hastalar ve endometriozisi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Öncelikle 12 siklus sonunda devam eden gebelik (gebeliğin 12. haftasında US ile gösterilen fetal kalp atışı)oranları değerlendirilmiş daha sonra ise tedavi siklusları, düşükler ve çoklu gebelikler irdelenmiştir.

Sonuçlar : En az 6 siklus ovulasyon gelişen ancak gebelik elde edilemeyen 114 kadın analiz edilmiştir. Bunlardan 35 ‘inde (%31) 7-12 siklus sonunda devam eden gebelik oluşmuştur. Bu 35 gebelikten 32’si tekli üçü (%9) ise ikiz gebelik idi. 8 kadın gebe kalmış ancak 12 haftadan önce düşük yapmışlardır. Siklus başına düşen gebelik oranı %8.3 olarak hesaplanmıştır. 29 hasta (%25) 12 tedavi siklusunu tamamlamışlar ve bunlardan üçü gebe kalmıştır. 55 kadında (%48) 12 siklus tamamlanmadan tedavi kesilmiş ve büyük oranda (n=34) CC ile düzenli ovulasyona rağmen gonadatropinler ile ovülasyon indüksiyonuna geçilen hastalardan oluşmaktaydı. Tedaviyi bırakanlardan diğerlerine CC ile kombine intrauterin inseminasyon (n=7, %13) ve IVF-ICSI (n=4, %7) uygulanmıştır. Tedavi siklusları değerlendirildiğinde CC ile 7-12 tedavi siklusu için devam eden gebelik kümülatif insidans oranı %54 bulunmuştur. Gebelik oranları 12. siklusa kadar artış göstermektedir. Düşükler dahil gebelik kümülatif insidans oranı ise %69’dür.

Tartışma : PCOS’lu ve WHO tip 2 anovülasyonlu hastalarda CC tedavisinin etkinliği üzerinde konsensüs mevcuttur. Obesite durumlarında yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk tedavi seçeneği CC’dir. Çok merkezli randomize bir çalışmada 255 PCOS hastasında CC ile üç siklus ovulasyon indüksiyonu ile üç siklus düşük doz rekombinant FSH tedavisini karşılaştırmışlar ve kümülatif canlı doğum oranlarını FSH tedavisinde daha yüksek bulmuşlardır (%47 vs. %37). Ancak bu durumun uygunluk ve maliyet açısından CC lehine dengeleneceği ifade edilmiştir. 67 hastalık bir başka çalışmada ise CC ile FSH arasında fark bulunmamıştır.

CC tedavisi ile ovulasyon sağlanan ancak gebe kalamayan hastalar ile ilgili randomize çalışma bulunmamaktadır. Sadece iki küçük çalışmada PCOS’lu hastalarda 10 ve 12 siklus CC tedavisi ile ovülasyon sağlananlarda kümülatif gebelik oranları sırasıyla %80 ve %67 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda 6 siklus boyunca CC tedavisi ile gebe kalamayan PCOS ve WHO tip 2 anovülasyon hastalarında 12 siklusa kadar %54 devam eden gebelik insidansı elde edilmiştir. Bu sonuç kılavuzlarda 6 siklusa rağmen gebe kalamayanlarda CC tedavisinin yeri olmadığına dair bilgilerin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. CC’nin muhtemel karsinojenik etkisi hala gündemde olmasına karşın henüz ispatlanmamıştır.

ESHRE/ASRM PCOS çalışma grubu PCOS erkek subfertilitesi birlikte olduğunda ya da başarılı ovülasyon indüksiyonuna rağmen gebe kalamayan hastalarda CC veya FSH tedavisi ile intrauterin inseminasyonu kombine etmeyi önermektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada 188 PCOS’lu hastada CC ile ovulasyon indüksiyonunu takiben intrauterin inseminasyon ile zamanlanmış ilişki sonuçları karşılaştırılmış ve klinik gebelik oranları benzer bulunmuştur (%23 vs. %22 p=0.33)

Sonuç: WHO tip 2 anovulatuar olan ve CC ile ovülasyon elde edilen kadınlarda gebelik oranlarında 12 siklus CC tedavisine kadar artış gözlenmiştir. Gonadotropinler ve intrauterin inseminasyon uygulamaları ile randomize edilerek sonuçların değerlendirilmesi daha faydalı bilgiler verebilir. Çalışma sonucuna göre gonadotropinler gibi daha pahalı tedavilerin ancak 12 siklus CC tedavisine rağmen gebe kalamayan hastalarda kullanılması önerilmektedir.