

Human Menopozal Gonadotropin (HMG) ve Human Korionik Gonadotropinlerle (HCG) Ovulasyon İndüksiyonu

Mehpare TÜFEKÇİ*
Turgut SESLİ**
Yalçın KİMYA**

ÖZET

Kadın infertilitesinin % 15-25'inin sebebi anovulasyondur. Günümüzde, anovulatuvar olgularda gonadotropinlerle başarılı bir şekilde ovulasyon sağlanabilmektedir. Ancak gerekli olan gonadotropin dozu ve uygulama süresi her hasta için çok farklıdır. Hatta kullanılması gereken doz, aynı hastanın değişik sikluslerinde bile değişebilir. Bu nedenle tedavinin takibi, uygulanacak protokolün belirlenmesinde büyük önem taşır.

SUMMARY

The Induction of Ovulation With Human Menopausal Gonadotropin (HMG) and Human Chorionic Gnodotropin (HCG)

Anovulation is responsible of female infertility in % 15-25 of cases. Recently, in selected cases anovulation is succesfully threated with gonadotropins. However, the required gonadotropin dosage differs from patient to patient even the therapue-tic regime may differ in different cyclus of the same patient. Thus, the follow up of the regiment, is very imporitent for choosing of therapetic protocol.

Anovulatuvar infertil kadınlarda, ovulasyonu sağlamak için yıllardan beri çok çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiş, ancak yeterli başarı elde edilmemiştir. Günümüzde, gonadotropinler ovulasyon induksiyonunun en seçkin ilaçları olarak halen

* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

kullanılmaktadır¹. Gerçi son yıllarda Gonadotropin Releasing Hormon (Gn-RH) ile yapılan ovulasyon indüksiyonunun en fizyolojik yöntem olduğunu, bu tedavide Luteinizan Hormon (LH) pikinin spontan oluştuğunu, böylece hastaların takibinde masraflı tetkiklerin yapılmasına gerek kalmadığını bildiren başarılı çalışmalar rapor edilmişse de ovulasyon indüksiyonunda gonadotropinlerin kullanımı halen güncelliğini korumaktadır⁷.

Gonadotropinlerle (HMG, HCG) tedavi gören, anovulasyondan başka infertilite sebebi bulunmayan kadınların 2/3'ü bu tedavi sonucunda gebe kalmaktadır. Tedavi edilen her siklusda gebe kalma olasılığı % 24-25'dir¹. Bu oran spontan ovulasyonlu kadınların her bir siklusda gebe kalma oranına çok yakındır⁴. Hatta bazı araştırma sonuçlarında I. Grup olgularda bu oranın spontan ovulasyonlu sikluslarda gebe kalma oranından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, tedavi edilen her siklusda gebe kalma olasılığı, bir önceki tedavi siklusundakinden daha fazladır³.

OLGULARIN SEÇİMİ VE GRUPLANDIRILMASI

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu, infertilite sebebi anovulasyon olan ve Clomiphene citrate (CC) ile ovulasyon sağlanamayan olgularda endikedir.

Tedaviye Alınacak Olgular İki Grupta Değerlendirilir:

I. Grup: FSH ve östrojen düzeyi düşük ve progesterona çekilme kanaması cevabı vermeyen hastalar.

II. Grup: FSH ve östrojeni normal, progesterona çekilme kanaması cevabı veren normal mensesli yada oligomenoreli anovulatuvar kadınlar ve idiyomatik infertilite olguları^{1.3.5}.

Böyle bir gruplandırma, özellikle hastaların takibi açısından çok önemlidir. Tedavinin başarısı iki grupta birbirinden farklıdır.

I. Grupdaki hastalar daha düşük dozda ve daha kısa süreli HMG tedavisine az sayıda (genellikle 1-2) ve büyük çaplı folikül geliştirerek cevap verir. Dolayısıyla serum Östradiol (E₂) düzeyi ve Ultrasound (US) ile tesbit edilen folikül büyümeleri iyi korelasyon gösterir. Bu iki parametrenin artışı lineerdir. Bu grupta tedaviden alınan başarıda yüksektir. 6 tedavi siklusunda toplam gebelik oranı % 90'ın üzerindedir^{1.3.4}. HMG'ye çok uygun ovulasyon cevabı alınmasına rağmen özellikle tedavinin başlangıç sikluslarında endometrium ve endoserviks, uzun süredir östrojenden yoksun olduğundan yeterli cevap vermiyebilir. Bu olgulara, HMG tedavisi başlamadan önce iki siklus östrojen-progesteron replasman tedavisi yapılırsa endometrium ve servikal mukusun yapısı konsepsiyon için uygun hale getirilmiş olur. Böyle bir replasman tedavisi, HMG ile ilk tedavi siklusunda gebelik oluşma oranını bariz şekilde artırır¹.

II. Grupta, overler değişik düzeylerde FSH etkisinde olduklarından değişik gelişme aşamalarında foliküller içerirler. Bunlardan HMG tedavisi ile gelişen foliküllerin büyüme hızları uniform değildir. Multipl folikül gelişmesi sözkonusudur (% 60 olguda ikiden fazla folikül gelişir). Bu nedenle bu hastalarda serum E₂ düzeyi artışı fazla olup en büyük folikül çapı arasında korelasyon göstermeyebilir. Bu grup hastalarda HMG tedavisinde önce, normal spontan mensesi veya progesteron çekilme

kanamasını takiben 5 gün oral verilen CC (200 mg/gün), kullanılacak olan HMG dozu ve süresini yarıyarıya azaltabilir¹. Ayrıca bazı araştırmacılar CC-HMG-HCG şemasıyla ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda multipl gebelik oranının daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir¹.

II. Grup hastalarda, HMG tedavisinden elde edilen sonuçlar daha kötüdür. 12 tedavi siklusunda toplam gebelik oranı ancak % 50 olarak bildirilmiştir^{1.3}.

Her iki grupta da, 35 yaşın üzerinde, başarı belirgin şekilde düşmektedir³.

Görüldüğü gibi, hastaların uygun şekilde gruplandırılması tedavi programını, takip yöntemlerini ve prognozu belirgin şekilde etkilemektedir.

HMG VE HCG'İN UYGULANMASI

HMG postmenopozal kadının idrarından ekstrakte edilen saflaştırılmış gonadotropin preparasyonudur. Bir ampulde 75IU FSH ve 75IU LH ihtiva eden preparatlar olduğu gibi sadece 75 IU FSH içeren preparatlarda vardır.

Tedavi başlamadan önce hastaların bazal E₂ düzeyi ve real time sektör US ile overlerin görünümü değerlendirilir. Spontan mensesden sonra veya progesteron çekilme kanamasında sonra 2 amp. HMG ile tedaviye başlanır. Aynı miktarda HMG hergün tekrarlanır. Tedavinin 3. gününde serum E₂ düzeyi tesbit edilir. Bu değer bazal E₂ değerinin iki katından fazla ise aynı doz ile tedaviye devam edilir. Eğer E₂ düzeyi artışı yeterli değilse, ilk doz % 50 arttırılarak verilir. Üç günde bir E₂ ölçümlerine devam edilir. Böylelikle yeterli E₂ artışı oluşturan HMG dozu saptanır ve bu doz ile tedaviye devam edilir. Gelecek tedavi sikluslarında bu doz ile başlanır¹.

Tedavinin 8. gününden itibaren US kontrollerine başlanır. Bu dönemde foliküllerin çapı 8-10 mm. kadardır. US kontrolleri her 2-3 günde bir tekrarlanır. Yeterli matürasyonda folikül elde edildiğinde (15-30 mm) HMG tedavisi kesilir, 24 saat sonra I. Grup hastalara 10.000 IU; II. Grup hastalara 5000 IU HCG uygulanarak ovulasyon sağlanır. İndüklenmiş sikluslarda normal bir LH piki oluşmadığından ovulasyon ancak dışarıdan verilen HCG ile sağlanır^{1.5}. Ovulasyondan sonra 3000 IU HCG tekrar uygulanır. Eğer US kontrollerinde overlerde büyüme tesbit edilirse bu ilâve tedavi yapılmaz¹.

HASTALARIN TAKİBİ

Her hasta değişik miktarlarda HMG'ye ihtiyaç duyar^{1.3.4.5}. Bu dozların belirlenmesinde, ovulasyon gününün tesbit edilmesinde hastaların uygun şekilde takibi büyük önem taşır. Ayrıca, iyi bir takip ile tedavide görülebilecek iki önemli komplikasyon olan hiperstimülasyon sendromu ve multipl gebelik oranı belirgin şekilde azaltılabilir.

Yakın zamana kadar hastalar sadece klinik bulgularla takibedilebilmekteydi^{1.5}. Günümüzde serum E₂ düzeylerinin Radioimmunoassay (RIA) ile ölçümleri ve US ile yapılan takipler hem tedavinin başarısını arttırmış, hemde komplikasyonların daha az görülmesini sağlamıştır. Fakat, tek başına US yada tek başına E₂ ölçümlerinin her zaman fazla değeri yoktur. İncelediğimiz literatürlerde, spontan ovulasyonlu sikluslarda bile preovulatar dominant folikülün en büyük çapı için çok farklı sonuçların yayınlanmış olduğunu gördük. Preovulatar dominant folikülün tesbit edilen en büyük çapları, Renaud ve ark. göre 20 ± 1.6 mm, Queenan ve ark. göre

27 ± 0.3 mm, 0'Herlihy göre ise 18 ± 28 mm'dir^{1.5}. Tablo I'den de anlaşılacağı gibi matür folikülün en büyük çapı çok değişik değerler arasındadır. Invitro fertilization (IVF) 15-30 mm çaplı foliküllerin içerisinde bulunabileceği gösterilmiştir.

Serum E₂ düzeyleride tek başına yeterli bilgi vermekten çok uzaktır. Gerçi spontan ovulasyonlu sıklıslerde serum E₂ düzeyi artışı, US ile tesbit edilen folikül büyümesi korelasyon gösterir isede, indüklenmiş sıklıslarda bu tür bir korelasyon sözkonusu değildir^{4.5}. Bunlarda yüksek E₂ düzeyleri tesbit edilir. I. grup olgularda serum E₂ düzeyleri ve US ile tesbit edilen folikül büyüklükleri arasında kısmen ilişki vardır. Çünkü, tedavi ile genellikle 1-2 folikül gelişir¹. Fakat II. Grup hastalarda tesbit edilen E₂ düzeyleri ile US ölçümleri arasında hiçbir ilişki yoktur. Bunun sebebi, daha öncede belirtildiği gibi multipl folikül gelişmesidir. Bu grup hastaların % 60'ından fazlasında ikiden fazla follikül gelişir. Multipl folliküller toplam hacimleri kadar E₂ salgırlarlar. Bu nedenle serum E₂ düzeyi ile en büyük folliküller çap arasında korelasyon bulunamamıştır.

Tablo: I
Spontan ve İndüklenmiş Sıklıslarda Maksimum E₂ Düzeyleri ve Preovulatar Maksimum Follikül Çapları

	İzlenen Sıklus Sayısı	Folikül Çapı (mm)	E ₂ Düzeyi (pg/ml)
SPONTAN	101	Min. 20	Min. 254
		Ort. 23	Ort. 258
		Mak. 27	Mak. 260
CC	294	Min. 14	Min. 405
		Ort. 18,7	Ort. 787
		Mak. 24	Mak. 1200
HMG	282	Min. 13	Min. 500
		Ort. 20	Ort. 826
		Mak. 30	Mak. 1200

Tablo: II
HMG Tedavisinden Elde Edilen Sonuçlar

Ovulasyon	% 99- % 99,1
Gebelik	% 58- % 60
Multipl gebelik	% 10
Abortus	% 25- % 33
Over büyümesi	% 5
Hiperstimülasyon	% 0,1 den az
Fetal anomali	Spontan ovulasyonlu gebeliklerle aynı oranda

Buna rağmen çok geniş kapsamlı bir araştırma sonuçlarına göre sadece E₂ düzeylerinin takibinin bile tedavi sırasında görülen hiperstimülasyon oranı % 8'den

% 3'e düşürülebilmektedir. Aynı çalışmada E₂ düzeyi 500 pg/ml. olduğunda 10.000 IU. HCG yapılarak ovulasyon sağlanabilmiş, hiperstimülasyon sınırı olarak da 800 pg/ml. kabul edilmiştir. Ayrıca, follikül çapı 14 mm. den küçükken HCG enjeksiyonu yapılsa siklusun kısa lüteal faz ile sonuçlandığını bildirmişlerdir⁴.

SONUÇ

1- Tedaviye başlamadan önce yapılan tetkiklerle grublandırılan hastalarda HMG tedavisinde Tablo II'de görüldüğü gibi çok iyi sonuçlar alınabilir^{1.2.3}.

Başka infertilite sebebi bulunmayan seçilmiş vak'alarda I. grupta 6 sikluluk tedavi sonucunda gebelik oranı % 90'ı aşar. II. grup hastalarda bu oran % 50'dir^{1.3}. Hastaların takibinde US kullanılmaya başlandığından bu yana bu oran biraz daha arttırılabilmektedir.

2- Serum E₂ düzeyleri normal dominant follikülün iyi bir göstergesidir. Fakat indüklenmiş sikluslarda tespit edilen E₂ değerlerinin en büyük follikül ile ilişkisi azdır⁴. Bunlarda E₂ düzeylere tüm folliküllerin toplam volümleri ile alakalıdır^{4.5}.

3- Normal sikluslarda serum E₂ artışı ile, US ile saptanan follikül büyümesi iyi korelasyon gösterir. I. grup hastada bu korelasyon kısmen korunmuştur. II. grup hastada böyle bir korelasyondan söz etmek zordur^{4.5}. Bu nedenle indüklenmiş siklusların takibinde E₂ ve US'un birlikte kullanılması uygun olacaktır.

4- Ovulasyon induksiyonu yapılan olguların takibinde E₂ ve US'un birlikte kullanılması tedavinin başarısını arttırır. Ayrıca önemli komplikasyonlar olan çoğul gebelik ve hiperstimülasyonun oranını azaltır^{1.2.4.5.7}.

5- Bir follikülün matür olduğunu yalnızca US ile söylemek zordur. Çünkü matür folliküllerin boyutlarının marjı çok geniştir (15-30 mm.). Buna rağmen US, HCG uygulama zamanını belirlemede iyi bir klavuzdur.

6- US ile sadece preovulatuvar follikül değişimi izlemekle kalmaz, postovulatuvar follikül değişimleri ve siklik endometrium değişimleri de gözlenebilir^{4.5}.

7- US ile takip edilen olgularda tedavinin başlangıcı ile gebeliğin oluşması arasındaki interval kısalmıştır^{1.4}.

8- Servikal mukus ve vaginal sitoloji gibi klinik parametreler serum östrojen düzeyini yeterince gösteremezler⁵.

9- Tablo I'de görüldüğü gibi stimüle edilmiş sikluslarda değişik gelişme düzeylerinde folliküller bulunacağından E₂ ve US'un birlikte kullanımı optimum sayıda matür follikül elde edilmesini, ovulatuvar hadiselerin natürünün daha iyi anlaşılmasını ve ovulasyon gününün tespit edilmesini sağlar. Ovulasyon gününün saptanması, IVF programında ve artifisiel inseminasyon yapılacak hastalarda özellikle önemlidir^{1.2.4.5}.

KAYNAKLAR

1. MARCH, C.M.: The Use of Pergonal For The Induction Of Ovulation. Clin Obstet Gynecol 27: 4, 966-974, 1984.
2. ÇOLGAR, U., SEYİSOĞLU, H., ATASÜ, T.: HMG ile Ovulasyon Indüksiyonu Klinik Laboratuvar ve US Yöntemlerle izlenmesi. Preliminer Çalışma. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi, 1 : 42-44, 1987.

3. DOR, J., HZKOWIC, D.J., MASHIACH, S., LUNENFELD, B., SERR, D.M.: Cumulative Conception Rates Following Gonadotropin Therapy. Am J Obstet Gynecol 136: 1, 102-105, 1980.
4. DE, CHERREY, A.H., LAUFER, N.: The Monitoring Of Ovulation Induction Using Ultrasound And Estrogen. Clin Obstet Gynecol 27: 4, 993-1002, 1984.
5. RITCHIE, W.G.M.: Ultrasound In The Evaluation Of Normal And Induced Ovulation. Fertil Steril 43: 2, 167-181, 1985.
6. LIU, J.H., YEN, S.S.C.: The Use Of Gonadotropin Releasing Hormone For The Induction Of Ovulation Clin Obstet Gynecol 27: 4, 975-982, 1984.
7. ARCHER, D.F.: Ovulation Induction. Clin Obstet Gynecol 27: 4, 917-918, 1984.

Doç. Dr. Mehpare TÜFEKÇİ
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
BURSA