

Klomifen Sitrata ile İndüklenen Sikluslarda Eksojen Östrojen Kullanımının Folliküler ve Luteal Faz Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Dr. Özcan Balat¹, Dr. Arif Kökçü², Dr. Şükrü Çokşenim², Dr. Cazip Üstün²

Klomifen sitrat (CC), ovulasyon indüksiyonu amacıyla çok yaygın olarak kullanılmasına karşın, elde edilen ovulasyon oranı %85 iken gebelik oranı %40'dır. Bu fark, klomifen sitratın hedef organlarda, özellikle serviks ve endometrium üzerinde belirgin olan antiöstrojenik etkisiyle açıklanır. Bu çalışma 34'ü primer infertilite, 14'ü sekonder infertilite tanısı almış olan ve bunların 38'inde anovulasyon, 10'unda oligoovulasyon saptanan 48 hasta ile yapıldı. 24 hastaya sadece klomifen sitrat, diğer 24 hastaya ise CC ve konjuge östrojen verildi. Çalışma grubunda 14. gün serum testosteron düzeyleri düşük, serum estradiol düzeyleri yüksek saptandı ($p<0.05$). Çalışma ve kontrol grupları arasında, 21. gün progesteron düzeyleri ve luteal yetmezlik düşünülen olgular açısından görülen fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). 14. gün serum T düzeyleri ile diğer parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlemlendi ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre klomifen sitrat ile indüklenmiş sikluslarda, 0.625 mg konjuge östrojenin rutin olarak kullanılmasını öneriyoruz. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(1):84-88]

Anahtar Kelimeler: Anovulasyon, klomifen sitrat, konjuge östrojen

The effect of exogenous estrogen on the luteal and follicular phases in clomiphene citrate stimulated cycles

Clomiphene citrate is commonly used for ovulation induction. While the ovulation rate is 85% in stimulated cycles, the pregnancy rate is 40%. The lower pregnancy rates is the result of anti-estrogenic effect of the clomiphene citrate on target organs such as endometrium, and cervix. This study included 48 patients with anovulation. Twenty-four patients received only clomiphene citrate (CC), the remaining 24 patients received CC plus conjugated estrogen. The levels of serum testosterone (T) were low on 14th day, but the levels of serum estradiol (E2) were high in the studied group ($p<0.05$). Based on the levels of serum progesterone on 21th day and the incidence of luteal phase defect, there was no significant difference between both groups ($p>0.05$). When the levels of serum T on 14th day were compared with the other parameters, there was a significant difference between both groups ($p<0.05$). Based on the above results, we routinely recommend the use of 0.625 mg conjugated estrogen in CC stimulated cycles. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(1):84-88]

Key Words: Anovulation, conjugated estrogen, clomiphene citrate

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

² 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

Klomifen sitrat oral olarak aktif, östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri olan non-steroidal bir ajandır (1-4). Esas olarak klomifen sitrat cis (zuklomifen) %38 ve trans (enklomifen) %62 gibi iki ayrı izomerin bileşiminden oluşur (4,5). Klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyonu amacıyla çok yaygın olarak kullanılmasına karşın, ovulasyon oranı ile gebelik oranı arasında belirgin bir fark gözlenir. Klomifen sitrat ile elde edilen ovulasyon oranı (%85) ile gebelik oranı (%40) arasındaki belirgin fark; klomifen sitrat ile indüklenen sikluslarda servikal mukus kalitesinin düşük olmasına, artmış luteal yetmezlik oranı, subklinik gebelik kayıpları ve indüklenmiş oositlerde oluşan kromozomal aberasyonlar ile açıklanmaya çalışılır (6-11). Klomifen sitratın serum LH düzeylerini folliküler fazda artırdığı ve bunun sonucu olarak serum androjen düzeylerinde göreceli olarak bir artış olduğu bilinen bir gerçektir (11,12). Normal sikluslarda folliküler fazda endometrial kalınlıkta ve uterin volümde anlamlı bir artış gözlenir. Bu artışın ovulasyona yakın dönemde belirgin olduğu ve bunun serum östradiol düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir (13). Klomifen ile indüklenmiş sikluslarda, folliküler fazdaki artmış serum E2 düzeylerine karşın, endometrial kalınlıkta ve uterin volumde belirgin bir azalma gözlenir (12). Bu azalma klomifen sitratın antiöstrojenik etkisiyle açıklanır. Benzer olumsuz etkiler luteal fazda da gözlenir (9,14,15). Klomifen sitratın folliküler ve luteal fazdaki olumsuz etkisini önlemek amacıyla eksojen östrojen tedavisi önerilmektedir (6,8,9,11,16). Biz bu çalışmamızda klomifen sitrat ile indüklenmiş sikluslarda ilave olarak verilen konjuge östrojenin, folliküler ve luteal faz etkilerini inceleyerek, konjuge östrojenlerin klomifen sitrat ile rutin olarak kullanılmasının başarı oranını artırıp artırmadığını araştırdık.

MATERYAL METOD

Bu çalışma, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından izlenmekte olan ovulatuar disfonksiyonu olan toplam 48 hastada yapıldı. Bu 48 hastanın 34'ü primer infertilite, 14 hasta ise sekonder infertilite tanısı almış ve bunların 38'inde anovulasyon, 10'unda oligoovulasyon saptanmıştır. 48 hastada CC ile ovulasyon indüksiyonu planlandı ve ovulasyon indüksiyonundan önce tüm hastaların laboratuvar ve

fizik muayene işlemleri tamamlandı. Tüm hastaların tedaviden önce hormon profili çıkarıldı. Serum Follikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), Östradiol (E2), Progesteron (P), Prolaktin (Pr), Testosteron (T), Dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS) düzeyleri genelde menstruasyonun 21. gününde saptandı. Troid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemisi olan anovulatuar hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalarımız sadece bir siklus için değerlendirildi. 48 hastanın 24'üne yalnızca CC verildi, diğer 24 hastaya ise CC+konjuge östrojen verildi. Hastaların herbirine spontan veya indüksiyon sonrası oluşan adetlerinin 5-9. günleri arası 2X50 mg CC verildi. Çalışma grubuna ilave olarak siklusun 9-14. günleri arası 0.625 mg konjuge östrojen (Premarin) verildi.

Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar; gün aşırı serum E2 ve ovarian follikülometri, 21. gün serum progesteron, 14.gün serum T ve E2, ve 26.gün endometrial biopsi ölçümleriyle izlendi. Çalışma ve kontrol gruplarında elde edilen sonuçlar istatistiksel veriler, ortalama \pm standart hata şeklinde belirtildi. Çalışma ve kontrol gruplarının verileri arasındaki farklılıklar student-t testi ile incelendi. Verilerin birbirileri ile olan bağlantıları regresyon korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi (17,18).

BULGULAR

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından izlenen 48 anovulasyonlu olguda yaptığımız çalışmada: CC ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 24 hastada, yaş ortalaması 27.41 ± 3.97 , bazal E2 değerlerinin ortalaması 99.2 ± 33.2 pg/ml bulundu. CC+konjuge östrojen tedavisi alan 24 anovulasyonlu hastada yaş ortalaması 28.29 ± 4.37 , bazal E2 değerlerinin ortalaması 91.8 ± 19.2 pg/ml saptandı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında 14. gün ölçülen E2 ve T serum düzeyleri arasında anlamlı farklar gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 1). Çalışma grubunda düşük serum T düzeyleri ve yüksek serum E2 düzeyleri saptandı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında 21. gün progesteron düzeyleri açısından görülen fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

26. gün endometrial biyopsi bulguları karşılaştırıldığında ovulatuvar faz açısından belirgin bir farklılık gözlemlendi, ancak luteal yetmezlik olarak düşünülen olgular arasında farklılık gözlenmedi (Tablo 2).

14.gün serum T düzeyleri ile diğer parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 3, Şekil 1, 2, 3, 4). Total hasta grubu incelendiğinde serum T düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4, Şekil 5, 6).

TARTIŞMA

Östradiol fertil yaşamda önemli bir hormon olup, endometriyumda gözlenen direkt mitotik etkisi yanında, progesteronun aktivite gösterebilmesi için progesteron reseptörlerini indükleyerek indirekt etki gösterir (1-6). Klomifen sitratın antiöstrojenik etkisi östrojen reseptörleri taşıyan tüm dokularda ortaya çıkmasına karşın, üreme fonksiyonu açısından önemli olması nedeniyle endometriyum ve serviks üzerine etkisi çok belirgindir. Klomifen sitratın folliküler faz süresince endometrial ve uterin büyümeye olumsuz etkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Klomifen sitrat ile indüklenmiş sikluslarda azalmış endometrial kalınlık ve uterin volüm; CC'ın

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grupları arasında p değerleri

| | CC grubu (n:24) | CC+E grubu (n:24) | p |
|--------------------|-----------------|-------------------|-------|
| 14. gün E2 (pg/ml) | 403,2±67,2 | 624,3±51,4 | <0.05 |
| 14. gün T (ng/ml) | 68,7±27,1 | 41,3±19,7 | <0.05 |
| 21. gün P (ng/ml) | 9,6±7,1 | 13,1±8,4 | >0.05 |

Tablo 2. Endometrial biyopsi bulguları

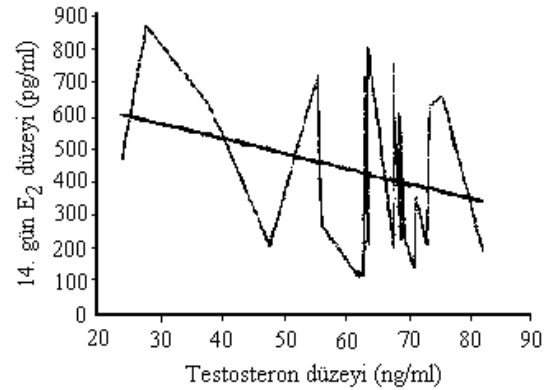
| 26. gün endometrial biyopsi | CC grubu (n:24) | CC+E grubu (n:24) |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|
| | Sayı / (%) | Sayı / (%) |
| Ovulatuvar | 16 / 66,7 | 19 / 79,2 |
| Anovulatuvar | 8 / 33,3 | 5 / 20,8 |

Tablo 3. CC ve CC+E grupları arasında 14.gün T değerleri ile diğer parametreler arasındaki ilişki

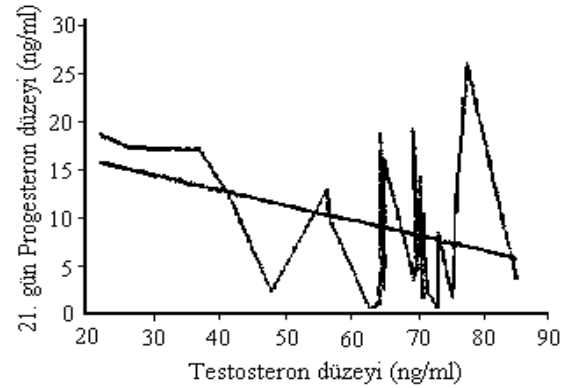
| | CC Grubu (n:24) | CC + E grubu (n:24) |
|--------------------|-----------------|---------------------|
| | r | r |
| 14. gün E2 (pg/ml) | 0.28 | 0.41 |
| 21. gün P (ng/ml) | 0.36 | 0.68 |

Tablo 4. Total olgular için 14.gün T değeri ile diğer parametreler arasındaki ilişkisi.

| | r | p |
|-------------------|------|-------|
| 14.gün E2 (pg/ml) | 0.42 | <0.05 |
| 21.gün P (ng/ml) | 0.56 | <0.05 |

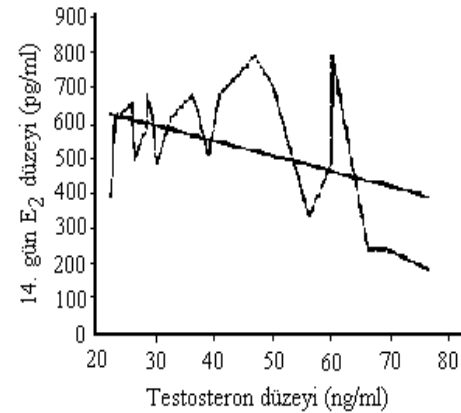


Şekil 1. CC grubunda 14. gün serum T ve E2 düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 2. CC grubunda 14. gün serum T düzeyi ile 21. gün progesteron arasındaki ilişki

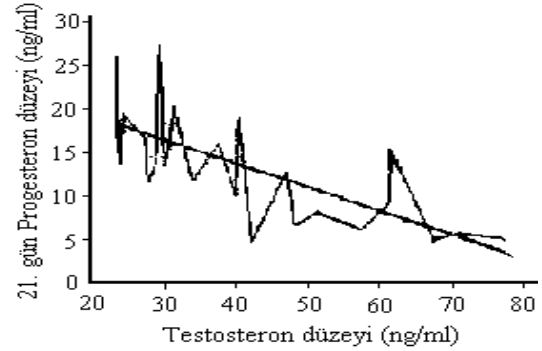
antiöstrojenik etkisi ve luteal granuloza hücrelerinden azalmış progesteron üretimine bağlı olabilir (8,12,19,20). Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi, CC ile indüklenmiş sikluslarda folliküler fazda



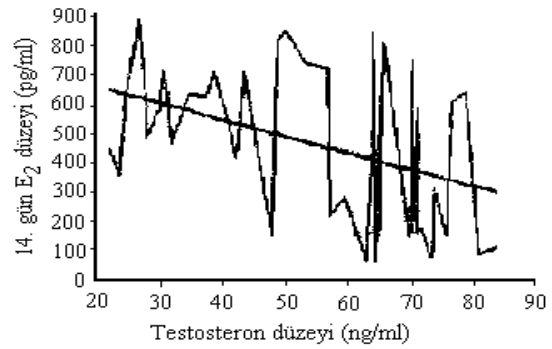
Şekil 3. CC+E grubunda 14. gün serum T ile E2 düzeyleri arasındaki ilişki

alınan endometrial biyopsi örneklerinde gözlenen erken sekretuar değişiklikler CC'in endometriumdaki direkt etkisini göstermesi bakımından çok önemlidir (21). Bu nedenle CC ile indüksiyon yapılan hastalara eksojen östrojenlerin verilmesi önerilmektedir. Yagel ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada etinil östradiolün (EE) endometrium kalınlık ve uterin volüm üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada siklusun 9-16. günlerinde EE'un ilavesiyle CC'in folliküler faz süresince endometrium üzerindeki olumsuz etkisinin giderildiği saptanmıştır. Klomifen sitrat ile indüklenmiş sikluslarda folliküler faz süresince serum T ve LH düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (11,12). Artmış T ve LH değerleri ile birlikte serum seks hormon bağlayan globülün düzeyinde de artış gözlenmiştir. Ancak bu artışın, testosteronun periferik etkisi, özellikle serviks ve endometrium üzerine net etkisi tam olarak ortaya konamamıştır. Langer ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada CC ile indüklenen sikluslarda serum T ve LH düzeyleri yüksek saptanmış olup, eksojen östrojen verilen sikluslarda T ve LH düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda benzer olarak CC verilen olgularda 14. gün serum T düzeyi yüksek bulunurken, eksojen östrojen verilen olgularda serum T düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. Klomifen sitrat'ın indüklenmiş sikluslarda folliküler faz üzerindeki olumsuz etkileri yanında, luteal faz üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Yelko ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada CC ile indüklenen sikluslarda %45 oranında endometriyumun histolojik gelişiminde 2 günden fazla gecikme saptanmıştır. Bu çalışmada luteal progesteron artmış olmasına karşın saptanan histolojik gecikme, CC'in antiöstrojenik etkisi ile endometriumdaki progesteron reseptörlerinin indüksiyonunun bloke edilmesine bağlanmıştır.

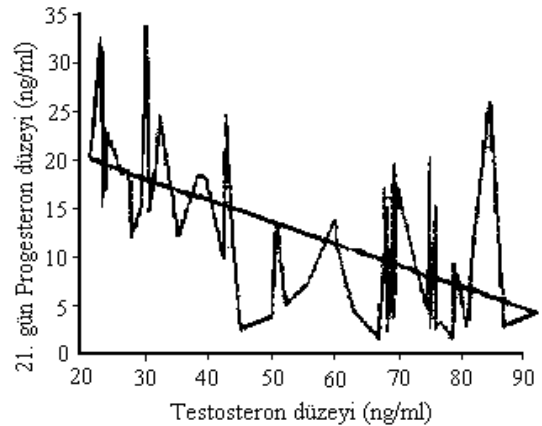
Çalışmamızda klomifen sitrat verilen olgularda yapılan 26. gün endometrial biyopsi ve 21. gün serum progesteron düzeyleri değerlendirildiğinde olgularımızın sadece %6.3'ünde luteal yetmezlik düşünülürken, CC ile eksojen östrojen verilen olguların sadece %5.3'ünde luteal yetmezlik düşünüldü. Ovulatuvar faz açısından endometrial biyopsi bulguları ve 21. gün serum progesteron düzeyleri değerlendirildiğinde CC verilen olgularda anovulasyon oranı %33.3 olarak saptanırken eksojen östrojen verilen olgularda anovulasyon oranı %20.8 olarak saptandı. Langer CC ve CC ile eksojen östrojen verilen hastalar arasında 14. gün



Şekil 4. CC+E grubunda 14. gün serum T düzeyi ile 21. gün progesteron düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 5. Total olgularda 14. gün serum T ve E2 düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 6. Total olgularda 14. gün serum T düzeyi ile 21. gün progesteron düzeyi arasındaki ilişki

serum östradiol ve 21. gün serum P düzeyleri arasında farklılık olmadığını bildirmiştir (11). Çalışmamızda CC verilen olgularda 14. gün serum östradiol düzeyi konjuge östrojen verilen olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p < 0.05$) 21. gün serum progesteron değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Biz bu çalışmamızda

klomifen sitrat ile indüksiyon yapılan siklularda eksojen konjuge östrojen kullandık. Eksojen östrojen kullanılmasının folliküler fazda, daha önce yapılmış çalışmalarda da gösterildiği gibi olumlu etkilerini gözledik. Ancak luteal faz fonksiyonları üzerine anlamlı bir etkisini gözlemedik. Klomifen sitrat ile indüksiyon yapılan siklularda eksojen östrojen kullanılmasının, folliküler ve luteal faz fonksiyonları üzerine etkisi ve ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki ilişkiyi kesin olarak açıklayabilmek için prospektif, randomize geniş serilerde, özellikle androjen serisini de içeren hormonal çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glas RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (4th Ed). Williams and Wilkins, Baltimore, 1989:213-23.
2. Glass RH. Infertility. In: Yen SSC, Jaffe RB (eds). Reproductive Endocrinology (2nd ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986: 571-613.
3. Hammond MG. Induction of ovulation with clomiphene citrate. In: Sciarra JJ, (edt). Gynecology and Obstetrics, J.B. Lippincot Company, Philadelphia, 1987:5;1-7.
4. Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cauneron WJ et al. Single dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. Fertil Steril 1986;4:392.
5. Fritz MA, Holmes RT, Keenan EJ. Effect of clomifen citrate treatment on endometrial estrogen and progesteron receptor induction in women. Am J Obstet Gynecol 1991;165:177.
6. Chorg AP, Lee JL, Forte CC, et al. Identification and management of clomiphene citrate responses. Fertil Steril 1987;48:941.
7. Bateman BG, Kolp LA, Felder R, et al. Subclinical pregnancy loss in clomiphene citrate-treated women. Fertil Steril 1992;57:25.
8. Yagel S, Chetrit AB, Antery E, et al. The effect of ethynil estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. Fertil Steril 1992;57:33.
9. Yeko TR, Nicosia SM, Moroulis GB, et al. Histology of midluteal corpus luteum and endometrium from clomiphene citrate induced cycles. Fertil Steril 1992;57:28.
10. Randall JM, Templeton A. Cervical mucus score and invitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. Fertil Steril 1991;56:465.
11. Langer R, Golan A, Ron-El et al. Hormonal changes related to impairment of cervical mucus in cycles stimulated by clomiphene citrate. Aust NZ J Obstet Gynecol 1990;30:254.
12. Eden JA, Place J, Carter GD et al. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. Obstet Gynecol 1989;73:187.
13. Eden JA, Place J, Cater GD et al. What are the ultrasound and biochemical features of impending ovulation. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1988;28:225.
14. van Hall EV, Mastboom JL. Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene. Am J Obstet Gynecol 1969;103:897.
15. Seeger JG, Maffezoli RQ, Rose GT. Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene citrate induced ovulation. Am J Obstet Gynecol 1970;108:897.
16. Kokia E, Bider D, Lunenfeld H, et al. Addition of exogenous estrogens to improve cervical mucus following clomiphene citrate medication. Acta Obstet Gynecol Scan 1990;69:139.
17. Özdamar K. Biyoistatistik. İstanbul, Bilim teknik yayınevi, 276-314.
18. Sümbüloğlu K. Biyoistatistik. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 150-66.
19. Randall JM, Templeton A. Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. Fertil Steril 1991;56:208.
20. Birkinfeld A, Beir AM, Schenker JG. The effect of clomiphene citrate on early embryonic development, endometrium, and implantation. Hum Reprod 1986;1:387.
21. Birkenfield A, Navot D, Levij IS, at al. Advanced secretory changes in the proliferative human endometrial epithelium following clomiphene citrate treatment. Fertil Steril 1986;45:531.

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Özcan BALAT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
44020 MALATYA
Tel ve Fax : 341 0259