

Klomifen Sitrat ile İndüksiyon Yapılan Sikluslarda Eksojen Östrojen Kullanımının Servikal Skor Üzerine Etkisi

PREGNANCY OUTCOME IN PATIENTS WITH ELEVATED MATERNAL SERUM ALPHA-FETOPROTEIN LEVELS IN SECOND TRIMESTER

Özcart BALAT***, Arif KÖKÇÜ**, Şükrü ÇOKŞENİM*. Cazıp ÜSTÜN**

* Prof.Dr., 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,

** Doç.Dr., 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,

*** Dr., 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

ÖZET

Amaç : Servikal faktör infertilite nedenleri arasında %3 oranında gözlenirken, klomifen sitrat (CC) ile ovulasyon indüksiyon yapılan hastalarda servikal skorun düşük olduğu olguların oranı %15'dir. Eksojen östrojen verilmesinin CC ile indüklenen sikluslarda ve özellikle postkoital testi kötü olan hastalarda servikal skoru artırdığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalara eksojen konjuge östrojen vererek servikal skor üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu çalışma 19 Mayıs Üniv. T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Çalışmamızda 48 anovulasyonlu hastaya ovulasyon indüksiyonu CC ile yapıldı. Hastaların 24'üne yalnızca CC verildi, diğer 24 hastaya ise CC ve konjuge östrojen verildi.

Bulgular: Çalışmamızda konjuge östrojen verilen hastalarda servikal skoru anlamlı olarak yüksek saptadık. ($p<0.01$) Bu sonuçlar serum T düzeyleri ile direkt korelasyon gösteriyordu ve CC ile konjuge östrojen verilen olgularda 14. gün serum T düzeyleri düşük, bununla doğru orantılı olarak servikal skor değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuçlarımız göre, servikal mukus kalitesini ve servikal skoru artırdığı için klomifen sitrat ile indüklenen sikluslarda eksojen konjuge östrojenlerin rutin kullanımını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler Klomifen sitrat, anovulasyon, servikal skor, konjuge östrojen

T Win Jinekoloji Obst 1996,6:311-315

Anovulasyon; amenore, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi çeşitli bulgularla seyreden ve oldukça sık görülen bir sorundur. Klomifen sitrat (CG) infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu amacıyla yaklaşık 30 yıldır başarıyla kullanılmakta olup, genelde ovulatuvar disfonksiyonu olan hastalarda seçilecek ilk ilaçtır. Klomifen sitrat ilk olarak 1956 yılında sentez

Geliş Tarihi: 21.10.1996

Yazışma Adresine Dr.Özcan BALAT

P.K. 12 Karakaş 44020 MALATYA

TKlin Jinekoloji Obst 1996, 6

SUMMARY

Objective: The cervical factor is responsible for 3% of infertile couple. The rate of cases with low cervical score is 15% in patients stimulated with clomiphene citrate. Several studies have demonstrated that the use of exogenous estrogen (EE) increased the cervical score in cycles stimulated with clomiphene citrate, especially in patients who have poor cervical score. Our aim is to investigate the effect of exogenous conjugated estrogen on cervical score in patients receiving clomiphene citrate.

Material and methods: This study was performed on 48 patients with anovulation in 19 Mayıs University, Department of Obstetrics and Gynecology. Twenty-four patients received only clomiphene citrate (CC), the other 24 received CC plus conjugated estrogen.

Result The cervical score was detected significantly high in patients receiving conjugated estrogen ($p<0.01$). These results demonstrated there was a direct correlation between the serum level of testosterone and the cervical score ($p<0.05$).

Conclusion: According to our results, we suggest the use of conjugate estrogen in cycles stimulated with CC for good cervical mucus quality and high cervical score.

Keywords: Clomiphene citrate, anovulation, cervical score, conjugated estrogen

T Klin J Gynecol Obstet 1996,6: 311-315

edilmiş ve 1960 yılında klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1967'de Amerika Birleşik Devletlerinde çeşitli kliniklerde ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır⁽¹⁾. Klomifen sitrat oral olarak aktif, östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri olan nonsteroidal bir ajandır⁽¹⁾. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla bu kadar yaygın olarak kullanılmasına karşın ovulasyon oranı ile gebelik oranı arasında belirgin bir farklılık gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda ovulasyon oranı ortalama %80 iken gebelik oranı %40 olarak saptanmıştır⁽²⁾. Bu farkın nedenini açıklamak için ileri sürülen görüşler: 1) Servikal mukus kalitesinin düşük olması, 2) artmış luteal yetmezlik oranı 3) klinik olarak

tanımlanamayan gebelik kayıplarının yüksek oluşu, 4) indüklenen oositlerde kromozomal aberasyonlardır. Servikal faktör infertilite nedenleri arasında %3 oranında gözlenirken, CC ile indüksiyon yapılan hastalarda servikal skorun düşük olduğu olguların oranı %15'dir(1). Bu olumsuz sonuçlar CC'in antiöstrojenik etkisine ve indüksiyon sırasında oluşan hormonal değişikliklere bağlanmıştır(3-9). Bu antiöstrojenik etki ve hormonal değişikliğin oluşturduğu olumsuz sonuçları en aza indirmek için tedaviye östrojen preparatlarının ilavesi önerilmektedir (0-13). Eksojen östrojen verilmesinin CC ile indüklenen sikluslarda ve özellikle postkoital testi kötü olan hastalarda servikal mukus kalitesini ve servikal skoru artırdığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (10-14). Ancak eksojen östrojen kullanımının çok yaygın olmaması nedeniyle CC ile östrojen verilen olgularda ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki ilişki prospektif olarak ortaya konamamıştır. Biz yeni bir çalışma olarak endokrin disfonksiyonu olmayan anovulatuvar olgularda ovulasyon indüksiyonu amacıyla klomifen sitrat ile birlikte konjuge östrojen kullandık. Sikluskadaki hormonal değişiklikler ile birlikte bunların servikal mukus kalitesi üzerine etkilerini ve 14. gün serum testosteron (T) düzeyi ile serum östradiol düzeyi ve servikal skor arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu çalışmadaki gerçek amacımız klomifen sitrat ile indüklenen sikluslarda eksojen konjuge östrojen kullanarak servikal skor üzerindeki etkilerini inceleyerek, eksojen konjuge östrojenlerin rutin kullanımındaki yerlerini saptamaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından izlenmekte olan ovulatuvar 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), dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) düzeyleri genelde menstruel siklusun 21. gününde saptandı. Tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi olan anovulatuvar hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalarımız sadece bir siklus için değerlendirildi. 48 hastanın 24'üne yalnızca CC verildi, diğer 24 hastaya ise CC ve konjuge östrojen verildi. Hastaların herbirine spontan veya indüksiyon sonrası oluşan adetlerinin 5-9. günler arası 2x250 mg CC verildi. Çalışma grubuna

ilave olarak siklusun 9-14 günleri arası 0,625 mg konjuge östrojen (Premarin) verildi. CC ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar; gün aşırı serum E2 ve ovarian follikulometri ile monitorize edildi. Servikal mukusu değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü (VVHO)'ünün geliştirmiş olduğu servikal skor sistemi kullanıldı(14). Bu sisteme göre servikal skorun 5 parametresi vardır: Miktar, spinbarkeit testi, fem testi, viskozite ve hücre sayısı. Skor puanlaması 10'dan az ise rölatif olarak servikal sekresyon uygun değildir. Skor 5'den az ise mukus kalitesi kötü ve sperm geçişine izin vermez (14,15).

Ancak genel kabul; servikal skor 7 den büyük ise mukus kalitesi iyi, servikal skor 7 den küçük ise mukus kalitesi kötüdür (14,15,16).

Hastalarımızın siklusun 3. gününde bazal E2, prolaktin ve överlerin ultrasonografik değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, siklusun 5-9. günler arası 2x50 mg/gün CC ile ovulasyon indüksiyonu yapıldı. Siklusun 14. gününde serum T ve E2 düzeyleri ölçüldü, ovarian follikulometri yapıldı ve siklusun serum T ve E2 düzeyleri ölçüldü, ve siklusun 14. günü servikal skor değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gruplarının verileri arasındaki farklılıklar student-t testi ile incelendi. Verilerin birbirleri 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: 1. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 24 hastada yaş ortalaması 27,47±3,97, Bazal E2 değerlerinin ortalaması 99,2±33,2 idi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve bazal östradiol değerleri arasında farklılık olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 1)

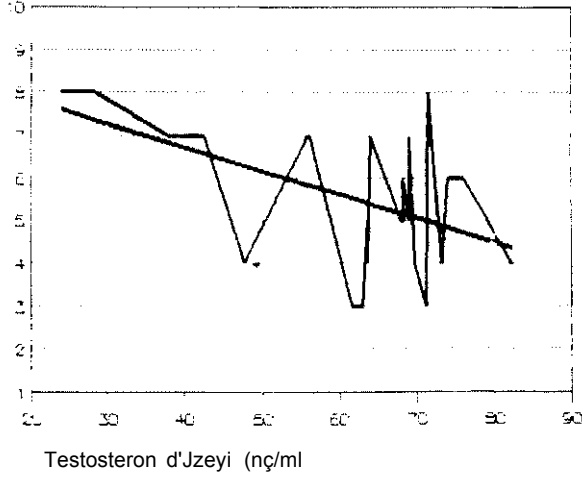
CC ve CC+E verilen hasta gruplarında 14. gün serum T düzeyleri ile E2 ve servikal skor arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı sonuçların olduğu gözlemlendi. Çalışma grubunda düşük serum T düzeylerine orantılı olarak servikal skor değerlerinde belirgin bir artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının 14. gün E2, T ve Servikal skor değerleri

Table 1. E2, T values and Cervical scores of the study and control groups on 14 th day

	CC Grubu (n:24)	CC+E grubu(n:4)	P
14. gün E2 (pg/ml)	403,2±67,2	624,3±5	0.05
14. günT(ng/dl)	68,7*27,1	41,3±1,9	0.05
14. servikal skor	5,1 ±1,9	7,75±1,77	0.01

($p < 0.01$) (Tablo 2, Şekil 1,2) Yine total olgular incelendiğinde serum T düzeylerine paralel olarak servikal skor değerleri saptandı, serum T düzeyleri düşük olan hastalarda servikal skor değerleri yüksek saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 3, Şekil 3)



Şekil 1 : CC grubunda 14. gün serum T düzeyi ile servikal skor arasındaki ilişki
Figure 1: The relation of serum T level and cervical score on 14 th day

Tablo 2. CC ve CC+E grupları için 14. gün T değerleri ile diğer parametreler arasındaki ilişki

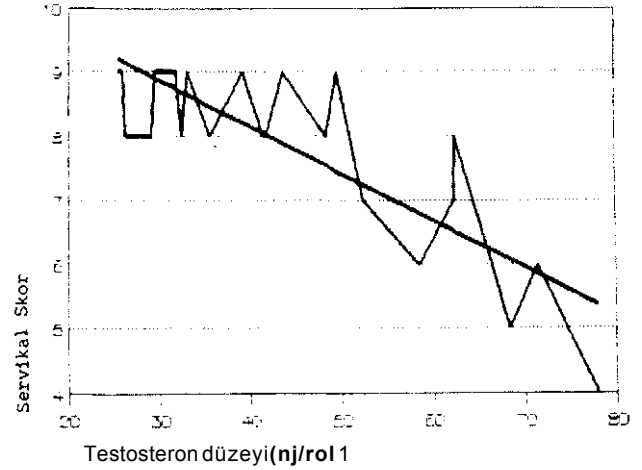
Table 2. The relationship of T values and other parameters on the 14 th day for CC and CC+E groups

	CC Grubu (n:24)	CGrubu (n:24)
	r	r
14. gün E2 (pg/ml)	0.28	0.41
Servikal skor	0.49	0.83

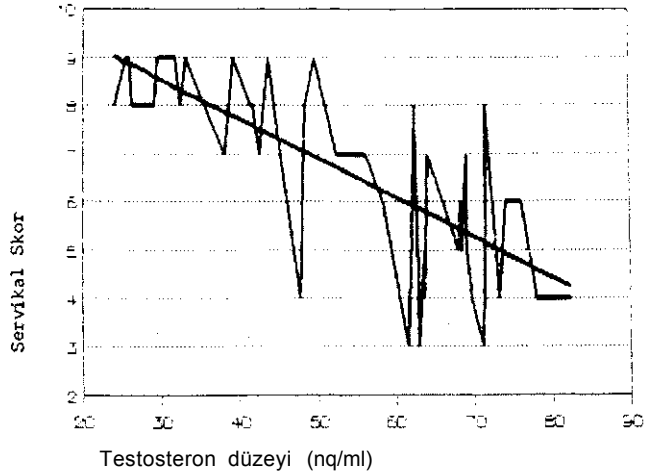
Tablo 3. Total olgular için 14. gün T değeri ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Table 3. The relationship of T values and other parameters on the 14th day for hwole cases

	r	P
14. gün E2 (pg/ml)	0.42	0.05
Servikal skor	0.75	0.01



Şekil 2: CC+E grubunda 14. gün serum T düzeyi ile servikal skor arasındaki ilişki
Figure 2. The relationship between serum T level and cervical score on 14 th day in CC+E group



Şekil 3: Total olgularda 14. gün serum T düzeyi ile servikal skor arasındaki ilişki
Figure 3. The relationship between serum T level and cervical score on 14 th day In whole cases

Tartışma

Klomifen sitrat çok zayıf östrojenik etkiye sahip olup yapısı östrojenlere büyük benzerlik gösterir(1). Klomifen sitrat zoklomifen (%38) ve enklomifen (%62) sitrat isimli iki ayrı izomerin bileşiminden oluşur ve zoklomifen aktif formu olarak bilinir (1). Yarı ömrü uzun olup, oral dozun sadece %51'i 5 gün sonra atılır (19).

50 mg'lık tek dozluk tedaviden 1 ay sonra aktif Zu izomeri plazmada önemli miktarda saptanmıştır(19). Kломifen sitrat östrojen reseptörleri bulunan her dokuya bağlanır, ancak özellikle vagina, serviks ve endometrium gibi üreme fonksiyonu açısından belirgin rol oynayan dokulara bağlanarak fertil yaşamda önemli etkiler gösterir (5,7,8,12) Kломifen sitrat servikal glandlardaki östrojen reseptörlerine bağlanarak antiöstrojenik etki göstermesi sonucu servikal mukus kalitesinin ve servikal skorun düşük olmasına neden olur (4,12,13,14,20). Siklus ortasında mukus içeriğinin %95-98'i sudur ve mukus yapısı r. ulu, ince, berrak, as-sellular ve bol olmalıdır. Mukus kalitesinin kötü olması fiziksel engel oluşturur ve sperm penetrasyonunu azaltıcıdır. Servikal mukusun gebelik şansını etkilediği ve iyi mukus kalitesi olan hastalarda gebelik oranı %54 iken, kötü mukus kalitesi olan hastalarda gebelik oranı %37 olarak bildirilmiştir(1). Servikal skorun 7'nin altında olduğu hastalarda gebelik oranı, 7'nin üstünde olan hastalara göre daha düşük olduğu bildirmiştir(20). Bugün çeşitli merkezlerde infertil çiftlerde anormal postkoital testi olanlarda, özellikle CC ile ovulasyonu yapılanlarda dietilstilbestrol, etinilöstradiol, konjuge östrojen gibi eksojen östrojenler değişik protokollerle uygulanmaktadır(1,10,11, 14,15,20).

Kломifen sitrat ile indüklenen sikluslarda post koital test çalışmaları tartışılır olmakla birlikte, önemli bazı merkezlerde rutin olarak yapılmaktadır(1,10,11) Düşük servikal skor kломifen sitratın kümülatif etkisi sonucu ortaya çıkar.

Servikal mukus üzerindeki bu etki onun uzun yarı ömrü ile ilgili olup, genelde ilerleyen sikluslarda önem kazanır(1).

Check ve arkadaşları (10) uzun süreli kломifen sitrat alan hastalarda, hastaların %69'unda düşük servikal skor değerleri saptadılar. Böylesine yüksek bir oran, uzun süreli kломifen sitrat kullanımı sonucu ortaya çıkan kümülatif etkiyle açıklanmaktadır. Bu çalışma grubu CC ile indüklenen sikluslarda servikal mukusun kalitesini artırmak amacıyla rutin olarak eksojen östrojen kullanılmaktadır. Eksojen östrojen kullanılmasının postkoital test sonuçlarını anlamlı olarak düzeldiğini göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer olarak eksojen östrojen verilen hastalarda servikal skoru anlamlı olarak yüksek saptadık (p<0.01). Kломifen sitrat ile indüklenen sikluslarda serum LH ve androjen düzeylerinde, özellikle T düzeyinde belirgin artış vardır. Langer ve arkadaşları (13) midfolliküler ve periovulatuvar fazdaki anlamlı olarak artmış serum LH ve T düzeyleri ile orantılı olarak servikal skorda belirgin düşme saptamıştır. Çalışmamızda benzer olarak kломifen sitrat verilen olgularda 14. gün serum T düzeyi yüksek, servikal skor düşük bulundu. Aradaki ilişki an-

lamlıydı (p<0.01). Yine total olgular esas alındığında, servikal skor değerleri serum T düzeyleriyle direkt korelasyon gösteriyordu. Langer'in çalışmasında CC ile eksojen östrojen verilen olgularda servikal skorda anlamlı bir artış gözlemlendi. Servikal skordaki bu anlamlı artış, bu olgularda gözlenen anlamlı serum T düzeylerinin düşük olmasına bağlanmıştır. Yine başka bir çalışmada kломifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda 14. gün intramuskulär olarak verilen 1 mg östradiol benzoatın servikal skorda belirgin artış sağladığı gösterilmiştir(30). Çalışmamızda CC ile konjuge östrojen verilen olgularda 14. gün serum T düzeyleri düşük, bununla doğru orantılı olarak servikal skor değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). Değişik çalışmalarda eksojen östrojen verilen olgularda belirgin olarak artmış servikal mukus kalitesi ve servikal skor östrojenlerin servikal glandlardaki direkt etkisine ve serum T düzeyini santral etkiyle düşürmesine bağlanmıştır (13,14). Bizde olgularımızda eksojen konjuge östrojenin etkisiyle düşük serum T düzeyleriyle orantılı olarak yüksek servikal skor değerleri saptadık. Bu değerler kontrol grubundan anlamlı olarak farklıydı. Daha önceki çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki, kломifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonlarında eksojen konjuge östrojen kullanılması servikal mukus kalitesinde ve servikal skorda belirgin artış sağlayacaktır. Ancak bu etkinin ovulasyon oranına paralel olarak gebelik oranına ne kadar etki edeceğine ilişkin kesin bilgiler elde edebilmemiz için prospektif, randomize ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glas RH, Jase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility (5th ed.). Baltimore: Williams and Wilkins 1989; 987-930
2. Hammond MG. Induction ovulation with clomiphene citrate. In: Sciarra JJ (ed). Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: J.B. Uppincot Company, Vol5, Chap 68, 1987; 1-7
3. Fritz MA, Holmes RT, Keenan EJ. Effect of clomiphene citrate treatment on endometrial estrogen and progesteron receptor induction in women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:177-185
4. Charg AP, Lee JL, Forte CC, et al. Identification and management of clomiphene citrate responses. Fertil Steril 1987; 48:941-947

5. Qeier A, Lunenfeld B, Parienta C, et al. Estrogen receptor binding material in blood of patients after clomiphene citrate administration determination by a radioreceptor assay. *Fertil Steril* 1987; 47: 778-784
7. Bateman BG, Kalp LA, Felder RR, et al. Subclinical pregnancy loss in clomiphene citrate-treated women. *Fertil Steril* 1992; 57:25-27
8. Yeko TR, Nicosia SM, Moroulls GB, et al. Histology of midluteal corpus luteum and endometrium from clomiphene citrate induced cycles. *Fertil Steril* 1992; 57: 28-32
9. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978; 5: 265-269
10. Check JH, Adelson HG, Davies E. Effect of clomiphene citrate therapy on postcoital tests in successive treatment cycles including response to supplemental estrogen therapy. *Archives of Andrology* 1994; 32: 69-76
11. Check JH, Dletterich C, Lauer C et al. Ovulation-inducing drugs versus specific mucus therapy for cervical factor. *Int J Fertil* 1991; 33; 252-256
12. Randall JM, Templeton A. Cervical mucus score in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril* 1991;56:465-468
13. 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;30:254-256
14. Kokai E, Bider D, Lunenfeld F, et al. Addition of exogenous estrogens to improve cervical mucus following clomiphene citrate medication. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:139-142
15. Moghissi KS. Cervical factor in Infertility. In: Current therapy in obstetrics and gynecology: Quilligan EJ, Zuspan FB (eds). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; 66-72
16. Tredway DR. Postcoital test. In: Sciarra JJ (ed). *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, Volum 5, chapter 55,1987;1-7
17. Özdamar K. Biyoistatistik. Istanbul, Bilim Teknik Yayınevi, 1985, S 276-134
18. Sümlüoğlu K: Biyoistatistik, Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 1989, s 150-166
19. Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Causeron WJ, et al. Single dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. *Fertil Steril* 1986; 4: 392-396
20. Wong AWY, Kwan M. Factors affecting the success of artificial insemination by frozen donor semen. *Int J Fertil* 1989;34:25-29