

## CLOMIPHEN İLE KLİNİK TECRÜBELER

### CLINICAL EXPERIMENTS WITH CLOMIPHEN

Dr. Mithat AYIRTMAN (\*)

Eumenorrhoe'ik kadınlarda ne derecede anovulatuvar siklüs mevcut olduğu tam olarak belli değildir. Fakat bilinen bir şey varsa o da anovulatuvar siklus'un sterilite sebepleri arasında mühim bir yer tuttuğudur. Literatürden bir rakam vermek icap ederse STAEMMLER'e göre anovulatuvar siklus % 20 - 40 arasındadır (18).

Son on senede, Clomiphen'lerin ovulasyon husule getirici hususiyetlerinin keşfi ve yabancı maddelerden iyi arınmış gonodotropin preparatlarının yapılması, sterilite tedavisinde yeni imkânlar hazırlamıştır.

Bugün için ovulasyon temini bâbında iki yol mevcuttur.

1 — Eksik olan gonodotropinlerin

dışardan verilmesi, yani substitution tedavisi,

2 — Hypotalamus, hypophyse ve overler arasındaki bozulmuş münasebetlerin tekrar regülasyonu.

Substitution tedavisi: Gonodotropinlerin hiç veya kâfi derecede ifraz edilmediği vak'alarda, bu dışardan enjeksiyon suretiyle, HPG (Human Pituitary gonodotropine) veya HMG (Human Menapausale gonodotropine), HCG (Human chorion gonodotropin) kombinasyonu sureti ile muvaffakiyetli olarak yapılabilir. (3, 6, 12). Ovulasyon temin eden merkezler ile over münasebetlerinin tanzimi hususunda muvaffakiyete ulaşan ilk tecrübeyi KISTNER yapmış ve 1961 de bir Stilben derivesi olan Mer 25 sayesinde o-

(\*) Zeynep-Kâmil Hastanesi Başasistanı.

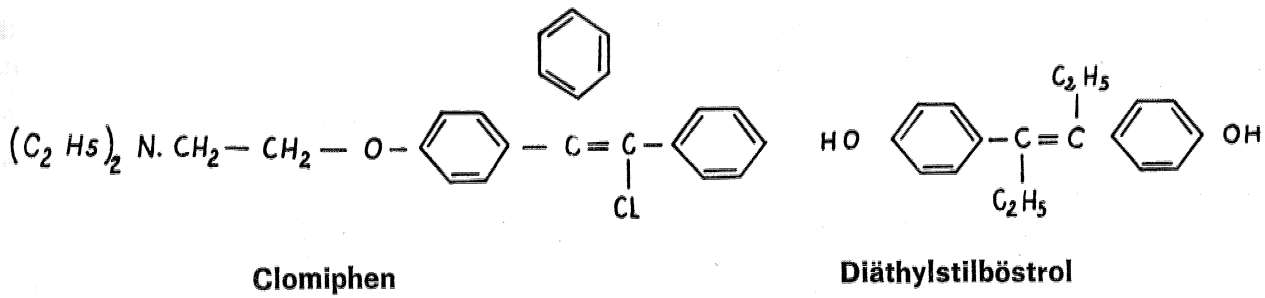
vulasyon temin etmiştir (11). Bundan sonra birçok madde denenmiş ve günümüzde en tesirlisi olarak Clomiphen görülmüştür.

Clomiphen (2 [P — (Chlor -  $\alpha$  - phenylstyryl) — phenoxy] — Triäthyl amindihydrogencitrat) formül yapısı bakımından Diäthylstilboestrol'e benzemektedir. (Şekil 1). Kendisi bir steroid değildir.

Clomiphen ile tedavi edilecek hastalarda şu kriterler mühim yer tutar.

1 — Hastalarda Normogonotropismus mevcut olmalıdır. Çünkü Hypogonotropismusta Clomiphen etkisizdir. Şu halde kantitatif olarak ölçülmüş normal bir gonotropin seviyesi bulunmalıdır.

2 — Normogonadismus, yani over-



Şekil: 1

Clomiphen'in tesir yeri kat'i olarak bilinmiyor. Bazı müellifler doğrudan doğruya overlere tesir ettiğini (15, 16, 17, 21), bazıları hipotalamik santrllara tesir ettiğini (13, 9), diğerleri ise doğrudan doğruya Adenohypophys'e tesir ettiğini (10) bildirdiler. Fakat Clomiphen ile tedavi edilen hastalarda, idrarda önce östrojen itrahi artmakta ve ovulasyon günü maksimumuna varmaktadır. Gonodotropinin idrardaki itrahının fazlaşması ise östrojenlerden sonra başlamaktadır. Bu husus Clomiphen'in önce overlere tesir ettiğini ve sonra gonotropin ifrazını da tembih ederek indirekt yoldan da ovulasyon üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. Clomiphen erkeklerde de gonodotropin ifrazını arttırmaktadır. (9)

ler folikül ihtiva etmelidir ve gonodotropinlere karşı reaksiyon göstermelidir.

3 — Overlerin östrojen teşkili hususiyeti normal olmalıdır. Tabii ki bu durumda endometrium proliferatif olarak stimüledir ve bir progesteron kullanılması kanamayı intaç ettirir.

4 — Sterilite vak'alarında, daha ziyade anovulatuvar siklularda kullanılmalıdır. Zira Clomiphen devamlı olarak kullanılabilir bir ilâç değildir ve bir defa muvaffakiyet görülmesi bunun devam edeceğini ifade etmez.

Clomiphen tedavisine ancak şu hususlar yerine getirildikten sonra başlanmalıdır.

1 — Anovulatorik siklus teşhis edilmiştir.

2 — Tubaların açık olduğu tesbit edilmelidir.

3 — Erkeklerde normal bir Spermiogram bulunmalıdır.

4 — Spermlerin serviks sekretini penetrasyon kabiliyetinde olduğu tesbit edilmelidir. (Huhner-Sims testi, MILLER - KURZROCK testi)

Anovulatuvar siklusun teşhis elemanları ise şunlardır:

1 — Monofazik bazal temperatür. Bu Clomiphen tedavisinden evvel, en az 2-3 siklus takip edilmelidir.

2 — Son adetten 25 ve daha fazla gün sonra proliferasyon fazında, hipoplastik veya atrofik bir endometrium.

3 — Vajinal sitolojide lutein tesirine tesadüf edilmemesi, bu da birer hafta ara ile en az 4 defa yapılmalıdır.

4 — En az 4 hafta pozitif Farnkraut fenomeni.

5 — Son adeti müteakip, 3 ve 4. haftalarda pregnandiol itrahinin yükselmemesi (normalde günde 2-4 mg. dir).

Pratikte ovulasyon husule geldiğinin en emin delili konsepsiyondur. Bunun yanında ovulasyonun teşhis elemanları,

1 — Bifazik bazal temperatür.

Hypertermik fazda:

2 — Sekresyon fazında endometrium

3 — Luteojen vaginal smear

4 — Negatif Farnkraut testi

5 — Günde 2-4 mg. pregnandiol atılması.

Clomiphen dozajına gelince: Clomiphen normal veya progesteron testi ile husule getirilmiş bir regl kanamasının 5. gününden itibaren günde 50 mg.lık dozlar halinde verilir ve 5 gün devam edilir. Birinci tedavi siklusunda, bazal temperatür kurbunda bir yükselme görülmezse 2. tedavi siklusunda günlük doz iki misline, yani 100 mg.a çıkarılabilir. Clomiphen itrahi güç bir birleşik olduğundan hiçbir şekilde 4 haftadan evvel yeni bir kür tatbik edilmemelidir. 5. hafta geçtiği halde ovulasyon veya regl kanaması husule gelmedi ise, yeni bir tedavi kürüne başlayabilmek için progesteron testi tekrar edilir. Dozu yükseltmek veya tedaviyi uzatmak sadece komplikasyon ihtimalini arttırır.

Clomiphen'e cevap vermeyen, cevap olduğu halde konsepsiyon olmayan veya tekrar anovulatorik siklusa dönen hastalarda Clomiphen HCG hormon ile teşrik edilir. Tedavi şeması: Siklusun 5-9. günleri arasında 2x50 mg. Clomiphen, 11, 12, 15 ve 16. günlerde 5000 ünite HCG. İ.M.

Clomiphen tedavisi ile kombine tedavinin arasından en az 3 ay geçmelidir, zira % 10 vak'ada Clomiphen tedavisinden 3-6 ay sonra gebelik görülmüştür. Aynı kaide diğer ovulasyon indüktörleri için de geçerlidir.

Frankfurt Üniversitesi Kadın Kliniğinde takip edilen 100 vak'anın 63 ün-

de ovulasyon temin edilebilmiş ve bunlardan 25 inde gebelik husule gelmiştir. 37 vak'ada ise hiç bir netice alınmamıştır. Gebelik temin edilemeyen vak'alarda HCG ile yapılan kombine tedavide ise 4 vak'ada daha gebelik husule gelmiştir. Bu 100 vak'ada 248 siklus Clomiphen tedavisi yapılmıştır (19).

Aynı kliniğin aldığı neticeleri daha açık olarak şöyle sıralayabiliriz. (19): Bu neticelere paralel bulgular birçok müelliflerce de neşredilmiştir. (2, 5, 7, 8, 14, 20, 21, 22).

ön lobunda bir bozukluk mevzuubahis-  
tir.

Polikistik overlerde de Clomiphen terapinin iyi neticeler verdiği düşünülebilir. Yine aynı kliniğin materyeline göre laparoskopik olarak polikistik over tesbit edilen 22 hastanın 13 ünde ovulasyon husule getirilmiş ve 6 tane si gebe kalmışlardır. 6 Hastada daha önce Keilresektion tatbik edilmiş ve neticesiz kalmışlardır. Bunlardan da 2 vak'ada ovulasyon temin edilmiş ve 1 inde konsepsiyon vuku bulmuştur.

Clomiphen terapide, % 30 vak'ada

**Cetvel 1. Endikasyonlar ve netice :**

	Hasta sayısı		Netice			
			ovulatorik sikl		gebelik	
I — Primer Amenorrhoe	6		0		0	
Sekonder Amenorrhoe	20	36	8	15 %42	4	7 %19
Post partum Amenorrhoe	7		6		2	
Amenorrhoe ve Galaktorrhoe	3		1		1	
II — Primer Oligomenorrhoe	43	52	31	38 %73	13	16 %31
Sekonder Oligomenorrhoe	9		7		3	
III — Anovulatorik Eumenorrhoe	10	12	9	10 %83	2	2 %17
Primer Polymenorrhoe	2		1		0	
<b>T o p l a m</b>	<b>100</b>		<b>63</b>	<b>%63</b>	<b>25</b>	<b>%25</b>

Bu tabloda görüldüğü gibi, en iyi neticeler sekonder amenorrohe ve Post-partum amenorrhoe'lerde alınmıştır. Bu vak'alarda muhtemelen hypophise

ovulasyon, tedavinin 11 - 15. günlerinde vukua gelmiş, diğerlerinde ise hemen tedaviye başladıktan sonra ile 21. günleri arasında teessüs etmiştir. ,

Cetvel 2. Clomiphen tedavisinde yan tesirler

Yan tesir	Hasta sayısı	Başarı derecesi	
		Ovulasyon	Anovulatorik Sıkl
Ateş basması	14	6	8
Bulantı ve kusma	3	2	1
Batın alt kısmında ağrı	1	0	1
Tesbit edilen ovarial kist	1	1	0
Şüphelenilen ovarial kist	3	2	1
Devamlı kanama	1	0	1
	23/100	11	12

Bir hastadaki akut batın sendromu yapan korpus luteum kisti dolayısıyla Probelaparatomie icap etmiştir. Diğer palpabl 3 over kisti konservatif teda-

vi ile gerilemişlerdir.

Toplam olarak erişilen 29 gebelik vak'asının akibetlerini ise şu tabelada görmekteyiz.

Cetvel 3.

Gebeliğin seyri	Hasta sayısı	Gebelik	
		Clomiphen	Clomiphen + HCG
Abortus	7	6	1
Erken doğum (Ölü çocuk)	1	1	0
Mol hydatiform	1	1	0
Sürmatürasyon (Canlı çocuk)	7	7	0
Sürmatürasyon (İkiz çocuk)	1	1	0
Halen gebe olanlar	7	4	3
Haber alınamayanlar	5	5	0
T o p l a m	29	25	4

Clomiphen tedavisine cevap alabilmek için hypothalamus hypophyse-over üçlüsünün ayrı ayrı reaksiyon verebilme kabiliyetinde olması icap eder. Ara beyindeki bir arızadan dolayı gonodotropin hormonların azaldığı veya kaybolduğu vak'alarda Clomiphen tedavisinden bir netice beklenemez.

Hypothalamus - Hypophyse - over üçlüsünün reaksiyon kabiliyetinin ölçülmesi ve bilinmesi pratikte uzun boylu hormon analizlerini icap ettirmez. Pozitif bir progesteron testi bize Clomiphen terapiden iyi netice alınabileceğini ve progesteron testi negatifse Clomiphen tedavisinden hiçbir şey beklenemeyeceğini gösterir. Bu sebepten Clomiphen tedavisinden evvel bir progesteron testi yapılması ve müsbet netice alınması şarttır. Progesteron testi pratikte 10 gün, günde 5 - 10 mg. NORETHİSTERONACETAT veya 5 - 10 mg. MEDROXYPROGESTERONACETAT veya 10 mg. DYDROGESTERON vermekle tatbik edilebilir. İlâç kesildikten 2 - 4 gün sonra bir kanama husule gelmesi hypothalamus - hypophyse-over sisteminin reaksiyon kabiliyetinde olduğunu ve Clomiphen kullanılabileceğini gösterir.

Yukarda da temas edildiği gibi Clomiphen ile elde edilen muvaffakiyet şansı, ilk tedavi siklusunda % 80 dir. Bu bakımdan ikinci veya üçüncü kurlerde muvaffakiyet şansı az, fakat komplikasyon yüzdesi fazladır.

Entero-Hepatik resirkülasyondan dolayı, organizmadaki Clomiphen'in eliminasyonu için 6 hafta üzerinde za-

mana ihtiyaç vardır. İkinci bir kür için spontan bir regl beklenmelidir. 5 hafta geçtiği halde spontan bir kanama husule gelmedi ise progesteron testi ile provoke edilebilir. Husule gelebilecek bir ovulasyonu, bazal temperatür ile takipte, progesteronların ateşi yükseltme tesirinden dolayı maskelemelere meydan vermemek için retroprogesteronlardan Dydrogesteron tavsiyeye şayandır, zira bu ilâç ateşte herhangi bir yükselme husule getirmez.

Clomiphen veya diğer usullerle ovulasyon husule getirilmiş ve gebe kalmış hastalarda, abortus şansı normal yollarla husule gelen konsepsiyonlara nazaran yüksektir. BUXTON ve SOUTHAM'a göre % 21,8 (1). Bu bakımdan 26. gebelik haftasına kadar gebeliğin östrojen ve progesteronlarla korunması tavsiyeye şayandır.

Clomiphen ile temin edilen konsepsiyonlarda çoğul gebelikler relatif olarak çoktur. Nitekim 1450 vak'alık bir seride 129 % 8,9 çoğul gebelik görülmüştür. Sui teşekkül yüzdesinde ise bir artma mevzuubahis değildir (19).

3. Siklusluk muvaffakiyetsiz kürden sonra hiçbir vak'ada ovulasyon tesbit edilememiştir. Şu halde 3 kürden fazla tatbik etmek mânasız görünmektedir. Muvaffakiyet elde edilmiş vak'alarda da diğer siklerde ovulasyonun devam edeceğine dair hiçbir garanti yoktur. Clomiphen ile muvaffakiyet elde edilemeyen vak'alarda başka bir ilâca geçilebilmesi için en az 3 aylık bir ara verilmelidir. Zira tedavi bittikten sonra da % 10 vak'ada

gebelik teessüs etmiştir. Hattâ bir vak'ada bu 6 ay sonra husule gelmiştir (4).

Clomiphen kullanılacak hastalarda, endikasyonun sadece anovulatorik steriliter olduğunu ve önce hasta-

larda bu hususun tesbitinin yanında, Fekondasyon kabiliyetindeki spermiogram, tubalar açık ve spermier için penetrabilitesi tetkik edilmiş serviks sekretinin bulunması lâzım olduğunu tekrarlayarak yazımızı bitiriyoruz.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde diskutiert, dass Clomiphen, ein Analog des Stilboestrol ist, wirkt beim Menschen ovulationsauslösend. Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig

geklärt. Aber man kann beiden gut aufgesuchten Fällen rund 30 % Schwangerschaften erzielen.

### LİTERATÜR

- 1 — **BUXTON, C.L. and A.L. SOUTHAM** : Human Infertility, P. 18 New York: Hoeber 1958.
- 2 — **DICKEY, R.P., N. VORYS, V.C. STEVENS, P.K. BESCH, G.J. HAMI and J.G. ULLERY** : Fertil and Steril 16, 485 (1965)
- 3 — **GEMZELL, C.A., E. DICFALUCY, and K.G. TILLINGER** : Ciba Colloqu on Endocrinal 13, 191 (1960)
- 4 — **GOLDFARB, A.F., A. MORALES, A. E. RAKOFF, and P. PROTOS** : Obstet. and Gynec. 31, 342 (1968)
- 5 — **GREENBLATT, R.B., W.E. BARFIELD, E.G. JUNGCK, and A.W. RAY** : J.A.M.M. 168 101 (1961)
- 6 — **HAMMERSTEIN, J.D.**: Geburtsh. u. Frauenheilk.: 27, 1125 (1967)  
**VOLET** : Abstract 295, 1 St International Congress on Endocr., S. 587 Copenhagen Periodica: (1960)
- 13 — **MISHELL, D.R. Jr.**: Pasific Coast Fertility Society, Palm Springs. Cal Fertil and Steril. 12, 121 (1961)
- 12 — **LUNEFELD, B., A. MENZI and B.** 14 Nov. (1964)
- 14 — **MORSE, W.I. W.P. VARREN, G.D. PARKER, N. ADMAD, and J.B. BROWN** : Brit Med. J.I. 798 (1963)
- 15 — **PILDES, R.B.** : Amer. J. Obstet. Gynec. 71, 262 (1968)
- 16 — **SMITH, O.W., and C.F. DAY** : Acta endocr. (Kbh.) 44, 519 (1963)
- 17 — **SMITH, O.W., G.V. SMITH, and R.W. KISTMER** : J.A.M.A. 184, 878 (1963)
- 18 — **STAEMMLER, H.J., H.P.G. SCHNEIDER, and L. SACHS** : Klin. Wschr 44, 818 (1966)
- 7 — **HEINRIHS, H.D., and J. ZANDER** : Klin. Wschr. 42, 15 (1964)
- 8 — **HELLER, H.G. and D.J. MOORE** : Clin. Res. Proc 11, 111 (1963)
- 9 — **İGARASHI, M., Y. IBUKI, H. KUBO, J. KAMIOKA, N. YOKOTA, Y. EBARA and S. MATSUMOTO** : Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 120 (1967)
- 10 — **KATO, J., T. KOBOYASHI, and C. VILLEE** : Endocr. 82, 1049 (1968)
- 11 — **KISTNER, R.W., and O.W. SMITH** : 19 — **TAUBERT, H.D.** : Der Gynak. 3, 139 (1969)
- 20 — **THOMPSON, R.J., and R.C. MÜLLINGER** : Amer. J. Obstet. Gynec. 92, 414 (1965)
- 21 — **WHITEELAW, M.J.** : Fertil. and steril. 18, 584 (1966)
- 22 — **ZANDER, J. and G. BUNTRU** : Geburtsh. u. Frauenheilk 32, 871 (1963)