

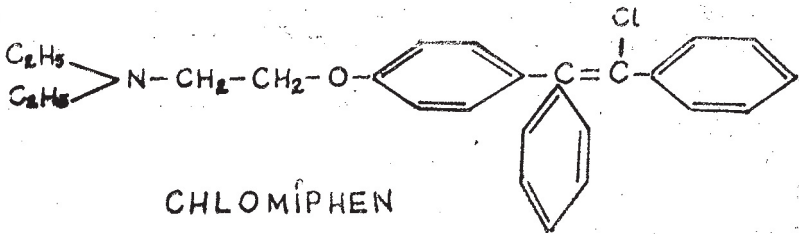
A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

OVARIAL FONKSİYONLARIN CLOMIPHEN İLE STİMÜLASYONU VE JİNEKOLOJİDEKİ DEĞERİ

Dr. İlhan Önder * Dr. Mazhar Ülker ** Dr. Ali Gürgüç ***

Son zamanlarda bozulmuş ovarial fonksiyonların düzeltilmesi için iki tedavi metodu geliştirilerek tecrübe edilmiştir. Bunlardan bir tanesi; insan hipofizinden elde edilen gonadotropin preparatları ile hipofiz veya hipotalamik menşeli ovarial yetersizliğin ortadan kaldırılması ve ovulasyonun temin edilmecesidir (1, 2). Diğeri de Clomiphen ile elde edilen çok müsait neticelerdir. Bir çok yazarlar (3, 4, 5, 6) ilk defa kısa fasıllarla Clomiphen'in ovulasyon bozuklukları gösteren kadınlarda çok mükemmel tesirlerinden bahsetmişlerdir. Başlangıçta MRL - 41 adı ile anılan Clomiphen, kontraseptif bir madde üzerinde çalışılırken bulunmuş ve anovulatuarsikluslarda ovulasyon husule getirdiği daha sonraki araştırmalarda anlaşılmıştır.

Clomiphen, sentetik ve organik bir -bileşik olup 1 — [p - (β Diethyl amino - ethyloxy) phenyl] — 1, 2 diphenyl — 2 - chloret-hylen kimyevi yapısına sahiptir ve



Formül-I

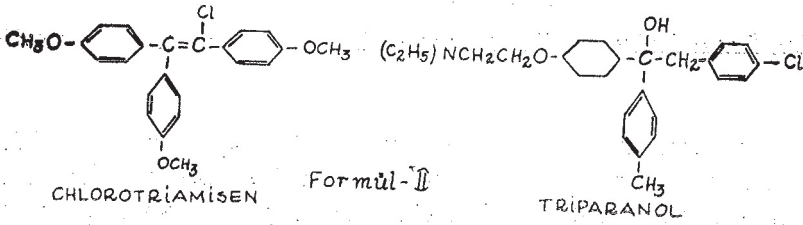
* A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kl. Profesörü

** A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kl. Doçenti

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kl. Doçenti

A. Ü. T. F. M. Vol: XXV, VI, 1501 - 1510, 1972

bu formülden anlaşılacağı gibi steroid bir yapıya sahip değildir. Bu hali ile Clomiphen, sentetik bir östrojen olan Merbentul (Chlorotrianisen) ve Cholosterini baskı altına alma tesirine sahip olan Triparanol ile kimyevi yakınlığı vardır.



Dişi ve erkek tavşanlarda yapılan deneylerde Hipofizer gonadotropinler üzerine aşıkâr bir frenleyici tesire sahip olduğu tesbit edilmiştir. Bu tesirin, hipofiz veya daha yukarı merkezlerin baskısı ile ilgili olması muhtemeldir (7, 8, 9). Tavşanlarda günde Kgr hesabı ile ağızdan 0.1 mg verilecek olursa gebe kalmayı önleyici olarak tesir eder. Fakat bu olay ovulasyona mani olmaz. Preparatın gebeliğe mani olma tesiri ilacın bırakılmasından sonra ortadan kalkar (10). Keza küçük erkek tavşanlarda Clomiphen cinsiyet organlarının gelişmesini, olgun erkek tavşanlarda ise spermiogenezi frenler.

Hayvanlarda Clomiphen, gonodotropin ifrazını önlediği ve ovulasyonu durdurduğu halde, insanlardaki tesiri tamamen başkadır.

Ovarial fonksiyonların Clomiphen'e cevap vermesi, hipofizer gonodotropinlerin artan miktarda ifrazı ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Böylece ovaryumlarda folliküllerin olgunlaşması, endokrin aktivite kazanması, corpus luteum zuhuru ve fonksiyon yapması temin edilmiş olur.

Reverzibl bir hadise olarak ovaryumların büyümesi, ve kist teşekkülü endojen hipofizer gonadotropinlerin tesirine benzer ve yüksek dozda uzun zaman verilmesi ile ilgilidir. Ovaryumlardaki stimülasyon, süperovulasyonların ve çoğul gebeliklerin tesbiti ile ispatlanmış bulunmaktadır (11, 12). Yapılan araştırmalar, ekseriya Clo-

miphen tedavisi esnasında veya sonra idrarda tüm gonadotropin, FSH ve LH ifrazının arttığını göstermiştir (13, 14).

Clomiphen tedavisi esnasında idrarda yapılan Östrojen araştırmaları, bu hormonun devamlı olarak artan ifrazını göstermiştir (15). Menopoz devrindeki kadınlarda veya ovariectomiden sonra idrarda Östrojen artışı olmaz (16). Bu arada idrarda artan Östrojen miktarlarına rağmen, ateşe basması ve terleme gibi bulguların ortaya çıkması bioşimik ve klinik sonuçlar arasında dikkate değer bir sonuç olarak nitelendirilmektedir. Ateş basması ve terleme erkek hastalarda tesbit edilmemiştir. Bu sonuç Clomiphen'in östrojen antagonist olduğu delili olarak kabul edilmektedir. Keza kronik kistik mastitisde iltihabi belirtiler Clomiphen tedavisi ile geriler (17).

Clomiphen tedavisi esnasında zuhur eden ovulasyondan sonra idrardaki pregnandiol itrahi normal siklusun corpus luteum fazındaki naaran daha fazladır (18). Aşırı ve uzun devam eden itrah, ovarial kistlerin zuhuru ile meydana gelir. Dozun yüksek verilmesi ve tedavinin uzun müddet devam etmesi halinde, progesteron fazı uzar. Kıyafetsiz progesteron fazına malik kadınlarda Clomiphen ile bu yetersizlik ortadan kalkar. Tedaviye ovulasyondan sonra başlanırsa, pregnandiol itrahının daha da arttığı görülür. Bu, Clomiphen'in tıpkı ovulasyonu olduğu gibi, corpus luteum fazının fonksiyonunu da stimüle ettiğini göstermektedir. (19).

Clomiphen tedavisinin kadında 17 - KS itrahi üzerine aşikâr bir tesiri görülmemiştir. Şayet birçok aylar boyunca Clomiphen tedavisi yapılacak olursa 17 - KS itrahında cüz'i bir artış görülür. Fakat erkeklerde Clomiphen daima 17 - KS itrahında artışa sebep olmaktadır. (20). Clomiphen tedavisi ile klinik olarak androjen tesiri tesbit edilmemiştir. Clomiphen'in insanda serum kolesterin seviyesi üzerine tesir ettiğine dair bulgular elde edilmemiştir. Bu arada yapılan araştırmalar, Clomiphenin oral olarak çabuk rezorbe olduğunu ve gaita ile itrah edildiğini göstermiştir. Tedaviden 5 gün sonra ilacın % 51'i itrah edilmiştir. İntravenöz tatbikten 5 gün sonra ise bu itrah % 37 dir. Bu, ilacın tesirli maddelerinin veya metabolitlerinin entrahepatik resirkülasyondan daha yavaş itrah edildiğini göstermektedir. Clomiphen ile elde edilen müsait klinik sonuç-

lar, kendisini bilhassa anovulatuvar sikluslarda ve siklus bozukluğu gösteren vak'alarda göstermektedir.

Bu gün artık Clomiphenin ovulasyona sebep olduğu sayısız tecrübelerle sabit olmuştur (12, 6). Fakat araştırmacılar değişik dozlar kullanmışlardır. Ortalama olarak vakaların % 75 inde ovulasyon temin edilmiştir. Clomiphene cevap veren kadınların çoğunda ovulasyon daha ilk siklusda ve hemen daima 6 - 12. günler arasında zuhur etmektedir. Vakaların % 77 sinde ovulasyon ilk siklusda, % 16 sında sonraki ilk 3 siklusda, % 7 sinde daha sonraki sikluslarda zuhur etmektedir.

Araştırma 5 günlük tedavinin arzu edilen neticeye verdiğini göstermiştir. Genellikle kullanılan günlük doz 50 mgr dır. Günlük doz 150 mgr ın üzerine çıkınca ovaryumlarda kistik teşekküllerin husulü, günlük dozun 50 - 150 mgr olduğu durumlara göre daha sık olarak görülmektedir.

Clomiphen tedavisi ile ovulasyon temininin muaffakiyeti, geniş ölçüde ovarial bozukluğun derecesi ile ilgilidir. En kötü sonuç hipogonadotrop amenorelerdedir. Hipogonadotrop amenorelerde ise şans biraz daha iyidir. Eugonadotrop amenorelerde sonuç çok daha iyidir (6). En iyi sonuç ise anovulatuvarik sikluslarda elde edilir. Bu gün artık Clomiphen ile anovulatuvarik siklus vakalarında tedavi oranının ortalama olarak % 80 olduğu kabul edilmektedir. Buna mukabil Clomiphen kullanan anovulatuvar sikluslu steril hastalarda gebelik oranı % 30 olarak tesbit edilmiştir. Bu nisbet azlığı istatistik materyelinin değişik kaynaklı ve karakterde olması ile izah edilmektedir.

Clomiphen tedavisinden sonra çoğul gebeliklerin nisbeti % 10 olarak kabul edilmektedir. Bu nisbet normal şartlardaki çoğul gebelik nisbetine göre oldukça çoktur.

Clomiphen tedavisi ile meşgul olacak şahısların iyi sonuç alabilmeleri için, vakaların tedaviden önce, sonra ve tedavi esnasında klinik olarak muayene edilmeleri ve bilhassa hormon analizlerinin yapılmış olması icabeder. Ancak bu şartlar altında anovulatuvar siklusların ve ovarial yetmezliğin muhtelif şekillerinin yüz güldürücü tedavileri imkân dahiline girebilir. Zira bu günkü bilgilerimize göre

Clomiphen tedavisinde mutlak sonuç ancak normogonadotrop ovarial yetmezliği vakalarında alınabilmektedir. Hipogonadotrop bozukluklarda iyi sonuç beklenmemelidir. Burada müsait netice ancak insan hipofizer gonadotropinleri ile alınabilmektedir (1, 2).

Clomiphenin kontrendikasyonları olarak kısaca şunları sıralamak mümkündür :

1 — Clomiphen tedavisinin insan fötüsü üzerine olmamakla beraber, sıçan ve tavşanlarda teratogenetik tesirleri tesbit edildiği için gebelik esnasında kullanılmamalıdır. Bu bakımdan erken gebelik sırasında dikkatsiz bir Clomiphene uygulanmasına engel olmak için tedavi döneminde hastanın bazal vücut ısısı alınarak ovulasyon meydana gelip gelmediği araştırılmalıdır. Tedaviden sonra bazal ısı bifazik olursa ve hasta adet görmezse ovaryumda kist aranmalı ve gebelik testi yapılmalıdır. Kati teşhis konuncaya kadarda tedaviye ara verilmelidir. Son zamanlarda Clomiphen tedavisinden sonra meydana gelen gebeliklerden sonra zuhur edebilen sui teşekküller konusu münakaşa edilmeye başlanmıştır. Clomiphen tedavisi ile husule gelen ve miadına kadar gelmiş 672 gebelikden 12 vakada (% 1.8) sui teşekküllü çocuklardan bahsedilmiştir (22). Bu konu üzerinde daha geniş araştırmaların yapılması ve sui teşekküllerin sebeplerinin aydınlatılması icap etmektedir.

2 — Clomiphen tedavisi, karaciğer hastalığı olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilgili anamneze sahip olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

3 — Sebebi belli olmayan patolojik kanamalarda kontrendikedir.

4 — Clomiphen tedavisi esnasında görme bulanıklığı veya diğer görme bozuklukları meydana gelebileceği bilinmeli ve bu tip bozukluklar zuhur ederse tedaviye devam edilmemeli ve göz muayenesi yapılmalıdır.

Clomiphenin yan tesirleri ise şöyledir : Normal dozlarda kullanılan Clomiphen ile görülen yan tesirler pek mühim değildir ve tedaviyi nadiren kesmek icapedebilir. Tali tesirler çok defa doz ile ilgilidir ve yüksek doz ve uzun müdet tatbik edildiği zaman husule gelmektedir. Tali tesirler; Ateş basması, abdominal şikâyetler, ovaryumların büyümesi ve bulanık görme şeklinde sıralanabilir.

Tıpkı menopoz devrindekine benzer tarzda ve vasomotorik bir belirti olan ateş basması genellikle ağır bir seviyeye varmaz. Tedavinin sona ermesi ile hemen ortadan kalkar.

Abdominal semptomlar; Sancı, gaz şikayetleri, hassasiyet ve şişkinlik tarzında kendini gösterir. Bu şikâyetlerin çoğu ovulatorik (ara sancısı) veya premenstruel belirtilere uyan ovaryumların büyümesi ile ilgilidir.

Muted dozların kullanılması halinde ovaryumların büyümesi ve kistik hale gelmesi nadiren zuhur eder (% 10). Bu gibi durumlarda siklusun korpus luteum fazı uzar. Ovaryumlardaki büyüklük ve kistik teşekküller genellikle spontan olarak geriler. Nadir vakalarda laparotomi icap edebilir fakat genel kanı, bu gibi vakaların konservatif tedavi edilmeleridir. Bu bakımdan Clomiphen tedavisi görecekt hastalar daha önceden dikkatli bir muayeneden geçirilmeli ve her tedavi küründen sonra tam bir pelvis muayenesi yapılmalıdır. Daha fazla büyüyeceği için over kisti olan kadınlara Clomiphen verilmemelidir.

Clomiphen tedavisinin meydana getirebileceği geçici patolojik over büyümesi ihtimalini azaltmak için, tedaviye en ufak ve yun dozlarla başlanmalıdır. Polikistik ovaryumlara sahip gonadotropine aşırı duyar hastalar Clomiphenin normal dozlarına aşırı tepki gösterebilirler. Clomiphen verildikten sonra pelvis sancısından şikâyet eden hasta muayene edilmeli ovaryumlarda büyüme varsa, ovaryumlar tedaviye başlamadan önce durumuna gelineye kadar Clomiphen tedavisine son verilmelidir. Ayrıca gelecek tedavi dozu da azaltılmalıdır. Klinik tecrübeler, Clomiphen tedavisi ile ortaya çıkan over büyümesi ve kistlerinin, tedavinin kesilmesinden bir kaç gün sonra ortadan kalktığını göstermektedir. Laparotomi için gerekli belirtiler yoksa kist büyümesi konservatif bir şekilde tedavi edilmelidir.

Keza Clomiphen tedavisi ile meydana gelen gebeliklerde abortus nisbetinin normale göre daha çok olduğu dikkati çekmiştir. Ve % 22 olarak ifade edilmektedir.

Bunlar dışında baş dönmesi, yorgunluk, iştah, ağırlık, libido artışı, sinirlilik hali, uykusuzluk, saç dökülmesi ve deri belirtileri gibi tali belirtiler sadece nadir vakalarda görülmektedirler.

Optimal doz ile ilgili olarak mutelif kullanma şekilleri ileri sürülmektedir. Genel olarak biz, Hammerstein'in (23) tavsiyesine ve onun almış olduğu iyi tedavi sonuçlarına uyarak, tedaviye 5 gün olmak üzere 3 ay devam ediyoruz ve birinci ay günde 50 mgr, ikinci ay 100 mgr ve üçüncü ay 150 mgr tatbik ediyoruz. Tedaviye inat eden vakalarda bu standart doz, sıkı bir kontrol altında 10 gün müddetle tatbik edilebilir. İlaça karşı indüvidüel cevap verme durumu, kısmen endojen östrojen seviyesi, kısmende hipofiz fonksiyonu ile ilgilidir.

Herhalde Clodiphen tedavisi, insan hipofizer gonadotropin tedavisi yanında jinekolojide geniş ufuklar açabilmek mazhariyetine erişmiştir. Yalnız gelecekte daha müsait sonuçların alınacağına hiç şüphe yoktur.

Ö Z E T

Clomiphen ile şimdiye kadar elde edilen tecrübeler ve jinekolojideki değer izah edildi. Clomiphen sentetik bir preparattır ve hormon tesiri gösteren sübstanz gurubuna dahildir. Ayrıca enzim inhibitörü olarak steroid metabolizması üzerine tesir eder.

Ovarial fonksiyonların Clomiphene cevap vermesi muhtemelen artan hipofizer gonadotropin itrahi ile ilgilidir. Buda ovariumlarda folliküllerin olgunlaşmasına, endokrin aktivite kazanmasına ve corpus luteumun zuhuruna ve fonksiyonuna sebep olur.

Clomiphen ile tedavide indikasyon, yapılan araştırmalara göre normagonadotropik ovariel insufizans vakaları için varittir. Hipogonadotrop bozukluklarda iyi sonuç beklenmemelidir. Bu tip bozukluklar sadece insan hipofizer gonadotropinleri ile tedavi edilebilir.

Tavsiye edilen dozlarda tali belirtiler fazla değildir, ve tedavinin kesilmesine nadiren sebep olurlar. Yan tesirler genellikle doz ile ilgilidir. En mühim yan tesirler ; ateş basması, abdominal şikâyetler, overlerin büyümesi ve görme bozukluklarıdır. Baş dönmesi, yorgunluk, iştah, ağırlık ve libido artışı, sinirlilik, uykusuzluk, saç dökülmesi, deri belirtileri gibi diğer yan tesirler nadiren görülür.

Aynı zamanda Clomiphen tedavisinin kontrendikasyonlarından dikkat edilmesi lâzım gelen hususlardan ve dozaj şemasından da bahsedildi.

ZUSAMMENFASSUNG

Stimulierung der Ovarialfunktion durch Clomiphen und die Bedeutung bei der Gynaekologie

Es wird die Erfahrungen durch Clomiphen berichtet und die Bedeutung bei der Gynaekologie erörtert. Clomiphen ist ein syntetisches Praeparat, das nach seiner chemischen Struktur zu einer Stoffklasse gehört, von der einzelne Substanzen direkte Hormonwirkungen besitzen, andere aber als Enzyminhibitoren in den Stoffwechsel der Sterioide eingreifen.

Das Ansprechen der Ovarialfunktion auf Clomiphen scheint durch eine vermehrte Ausschüttung von hypophysären Gonadotropin zu erfolgen, das wiederum die Reifung und die Endokrine Aktivität des Follikels im Ovar sowie anschliessend die Ausbildung und Funktion des Corpus luteum stimuliert.

Die Indikation für eine Clomiphentherapie besteht aufgrund der erhobenen Befunde bei einer normogonadotropen Ovarialinsuffizienz. Eine Beeinflussung der hypogonadotropen Störungen ist dagegen nicht zu erwarten. Diese Störungen können nur durch menschliche hypophysäre Gonadotropine beeinflusst werden.

Bei empfohlener Dosierung sind Nebenwirkungen nicht hervorstechend und beeinträchtigen die Behandlung nur selten. Nebenwirkungen sind meistens dosisabhängig. Die bekannteren Nebenwirkungen sind, Hitzewallungen, abdominale Beschwerden, Ovarialvergrößerungen und verschwommenes Sehen. Andere Nebenerscheinungen, wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Appetit- und Gewichtszunahme, Zunahme der Libido, Nervosität und Schlaflosigkeit, Ausfall der Kopfbehaarung, Hautveränderungen wurden nur in vereinzelten Fällen beobachtet.

Es wird auch gleichzeitig die Kontraindikation, die Vorsichtsregeln und die Dosierungsrichtlinien bei Clomiphenbehandlung gegeben.

L I T E R A T U R

- 1 — BETTENDORF, G., M. APOSTOLAKIS; K. D. VOIGT : Darstellung hochaktiver Gonadotropinfraktionen aus Menschen. Ber. III. Weltkongr. F. Gynaek. u. Geburtsh., Wien 1961

- 2 — BETTENSORF, G., M. BRECKWOLDT, H. KNÖRR, H. E. STEGNER :
Graviditaet nach Hypophysektomie und Behandlung mit hypophysaerem
Humangonadotropin. Dtsch. med. Wschr. 89 (1965), 1952
- 3 — GREENBLATT, R. B.: Chemical induction of ovulation. Fertil. and Steril.
12, 402 (1961).
- 4 — TYLER, E. T., J. WINER, M. H. GOTLIB, H. J. OLSON AND N.
NAKABAYASHI : Effects of MRL - 41 in human male and female
fertility studies. Clin. Res. 10, 119 (1962).
- 5 — SNYER, G. I. M.: Induction of ovulation in the human. Proc. Roy.
Soc. med. 56, 39 (1963).
- 6 — ZANDER, J., U. G. BUNTRU : Stimulierung der ovarialfunktion dur-
ch Clomiphen (MRL - 41) bei Frauen ohne natuerliche ovulation. Ge-
burtsh. u. Frauenheilk. 23, 871 (1963).
- 7 — HOLTKAMP, D. E., J. G. Greslin, C. A. Root, L. J. Lerner : Gonadot-
ropin inhibiting and anti - fecundity effects Clomiphene. Exper. Biol.
Med. 105, 197 (1961).
- 8 — HOLTKAMP, D. E., R. H. DAVIS, J. E. RHOADS : Effect of Clomip-
hene on fertility and ovulation. Fed. Proc. 20, 419 (1961).
- 9 — NELSON, W. O., D. J. PATENELLI : Effect Clomiphene on testes and
pituitaries of male rats : Fed. Proc. 21, 437 (1962).
- 10 — SEGAL, S. J., O. DAWIDSON : Prolonged anti-fertility action of Clo-
miphene in delayed implantation. Anat. Rec. 142, 278 (1962).
- 11 — CHARLES, D., BARR, W. AND MCEWAN, H. P.: The use of Clomiphe-
ne in dysfunction bleeding due to endometrial hyperplasia. J. Obstet.
Gynaec. Brit. CWith. 71, 66 - 73 (1964).
- 12 — SOTHAM, A. L. AND JANOVSKI, N. A.: Massive ovarian hypersti-
mulation with Clomiphene citrate. J. Amer. Med. Ass. 181, 143 - 445
(1962).
- 13 — HEINRICHS, H. D. UND ZANDER, J.: Die ausscheidung hypophy-
saerer Gonadotropine bei Frauen mit Störungen der Ovarialfunktion
vor und Waerend der Behandlung mit Clomiphene : Klin. Wschr. 42, 15 - 21
(1964).
- 14 — KELLER, P. J., NAVILLE, A. H. UND WYSS, H.: Medikamentose
Beeinflussung der Hypophysaeren Gonadotropine durch Clomiphen.
Gynaecologia 162, 402 - 411 (1966).
- 15 — MORSE, W. I., W. ARREN, W. P., Parker, G. D., ADMAD, N., AND
BOOWN, J. B.: Effect of Clomiphene on urinary oestrogens in men.
Brit. med. J. I. 798 - 799 (1963).

- 16 — SMITH, O. W., SMITH, G. V. AND KISTNER, R. W.: Action of MER-25 and of Clomiphene on the human ovary. J. Amer. med. Ass. 184, 878-886 (1963).
- 17 — ZELENİK, J. S.: Diskussion zu Riley, G. M. and Evans, T. N.: Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 110 (1964)
- 18 — MERRELL, THE WM. S., COMP., Division of Richardson-Merrell Inc. Cincinnati, Ohio : Kasuistische Berichte in der Akten.
- 19 — HERRMANN, W. L.: Medikamentöse Einleitung der ovulation. Fortschr. Geburtsh. 21, 2-13 (1975).
- 20 — HELLER, C. G. AND MOORE, D. T.: Dichotomy between total gonadotropins (HPG) and ICSH excretion produced by Clomiphene. Clin. Res. 11, 111 (1965).
- 21 — NAVILLE, A. H., KISTNER, R. W., Whaetley, R. E. and Roch, J.: Induction of ovulation with Clomiphene citrate. Fertil. and Steril. 15, 290-309 (1964).
- 22 — DÖRING, G. K.: Über den anovulatorischen Zyklus als Sterilitätsursache und seine Behandlung mit Clomiphen. Fortschritte der Medizin 9/68, 395-398 (1969).
- 23 — HAMMESTEIN, J.: Berlin Üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum Kl. Jinekolojik endokrinoloji bölümündeki çalışmalarımız esnasında tutulan notlardan (1968).

(Mecmuaya geldiği tarih 15 Aralık 1972)