

Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar

Female infertility and endocrinological diseases

Hakan İbrahim Boyar

ÖZET

Bu derlemede endokrinolojik hastalıkların infertiliteye bakan yönü kısaca tartışılmıştır. Birçok endokrinolojik hastalık infertilite tedavisi esnasında gözden kaçırılmaktadır. Dikkatli ayırıcı tanı yapılması durumunda ise bu problemler kolayca aşılabılır.

Anahtar kelimeler: Endokrin hastalıklar, infertilite, tanı, tedavi

GİRİŞ

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır [1]. İnfertilite reproduktif çağdaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. Korunmasız geçen 12 aylık süre sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların ancak %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir [2,3]. İnfertilitenin yaygınlığı ve ana nedenlerini değerlendirmek için Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada olguların üçte birinde tek başına kadın, beşte birinde de yalnız erkek infertilitesi sorumlu bulunmuştur. Ayrıca, %39 oranda hem erkek, hem de kadında problem görülmüştür. Kadın infertilitesinin ana nedenleri olarak ovulasyon bozukluğu (%32) ve tubal hasar (%26) en sık tespit edilmiştir. Açıklanamayan infertilite oranı ise yaklaşık %9'dur [4]. Eğer bir neden tespit edilebilirse, tedavi için genel bir yol belirgin hale gelir.

Overler diğer endokrin organlarla sürekli bir iletişim içindedir. Uterusun da endokrin bir organ olduğu yadsınmaz. Bu nedenle kadında mevcut bir endokrin bozukluğun, fertilitiyi değişik derecelerde etkileyebileceği düşünülmelidir.

ABSTRACT

In this review endocrinologic diseases are briefly discussed regarding their interrelated aspects with infertility. Many endocrinologic diseases are underestimated during infertility treatment. As careful differential diagnosis performed, this problem can be easily overcome.

Key words: endocrine diseases, infertility, diagnosis, treatment

Kadın infertilitesinin hipotalamik ve hipofizer nedenleri

Fonksiyonel hipotalamik amenore (HA) pratik olarak anatomik veya organik bozukluklar olmadan, 6 aydan daha uzun süre menstrüasyonun olmaması olarak tanımlanabilir. GnRH'nin normal epizodik salgı paterninin değişmesi anovulasyon ve amenoreyle sonuçlanır. Fonksiyonel HA (aşırı egzersiz, beslenme eksikliği ya da psikolojik stres), fizyolojik HA (doğum sonrası ve emzirme) veya farmakolojik HA (opioid kullanımı) olabilir [5,6]. Hastanın düşük kilolu olması bir ön şart değildir. Kalori eksikliği (vücut ağırlığından bağımsız olarak) hem aşırı egzersize hem de kilo kaybına bağlı amenorede kritik bir rol oynar.

Hipergonadotropik amenore

Nadir durumlarda, tümörler aşırı gonadotropin üretebilir. Bu durum genellikle akciğer kanseri ile ilişkilidir. Dirençli veya duyarsız over sendromunda, over folikül varlığı, normal büyüme ve gelişmeye rağmen, hastada yüksek gonadotropin seviyeleri ve amenore vardır [7]. Overler normal görünümü primordial folikülleri içerir, ama gelişmekte olan folikül hücreleri lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile çevrilidir [8].

Galaktozemi, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliğiyle nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Galaktozemili hastalarda sorun öncelikle gonadaldır ve germ hücreleri üzerine galaktoz metabolitlerin doğrudan toksik etkisi görülebilir [9].

Artmış gonadotropin temelinde over yetmezliği tanısı almış 30 yaşın altındaki tüm hastalara kar-yotip tayini de yapılmalıdır.

Hipogonadotropik amenore

Bazı infiltratif hastalıklar veya tümörler gibi nadir hipotalamik lezyonlar GnRH salgılanmasını azaltıp amenoreye neden olabilir. Bunlar arasında kraniyofaringeom, santral sinir sistemi tümörleri, hodgkin hastalığı, non-hodgkin lenfoma, histiositoz, tüberküloz, sifiliz, nörosarkoidoz, Wegener granülomatosisi gibi hastalıklar sayılabilir.

Hiperprolaktinemi

Prolaktin yüksekliği ile ilişkili amenore GnRH'nin pulsatil salgılanmasının inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Prolaktinomalar en sık görülen hipofiz tümörleridir. Hiperprolaktinemiye sıklıkla neden olurlar. Prolaktin seviyesini artıran diğer durumlar, gebelik ve emzirme sırasında görülen fizyolojik artış, stres veya ilaç kullanımı olabilir [10]. Hastalar en sık adet düzensizliği, galaktore ve infertilite şikayetleri ile başvurur. İnfertil hastaların siklusları bazen düzenli olabilir. Uygulanacak tedavinin amacı prolaktin seviyesini normale indirerek siklusları tekrar düzenleyip fertilitate elde etmektir. Tedavide ilk seçenek dopamin agonistleridir. Hastaların %90'ında sebepten bağımsız olarak prolaktin seviyesini azaltıp, siklusları düzenleyip fertilitateyi geri getirmede etkili olurlar. Bir liserjik asit derivativesi olan bromokriptin tedavi için kullanılabilir ancak hastaların yaklaşık %10'u bulantı, baş ağrısı gibi yan etkileri nedeniyle bromokriptini kullanamamaktadır. Kabergolin bromokriptinle kıyaslandığında daha etkilidir ve daha az yan etki görülür. Quinagolide de kabergolin kadar etkili ve güvenlidir [11]. Bromokriptin ve kabergolin gebelik planlayan hastalarda daha rahat kullanılabilirken Quinagolide hakkında yeterli veri olmadığından gebelik planlayan hastalarda kullanımında dikkat edilmelidir. İlaça cevap vermeyen hastalarda cerrahi veya radyoterapi de kullanılabilir.

Cushing sendromu

Kronik anovulasyona nasıl sebep olduğunda halen belirsizlik olsa da, Cushing Sendromu olan hastalarda adet düzensizliği ve fertilitate problemleri sık görülmektedir [12]. Cushing Sendromu'nda değişik derecelerde artmış adrenal androjen miktarları söz konusudur ve hastalığa eşlik eden obezite ile birlikte periferde östrojene çevrilen androjenler, hipotalamo-hipofizer aksta negatif feedback yoluyla etki ediyor olabilir. Ayrıca obezite, düşük seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), artmış androjenler ve hirsutizmle birlikte Cushing Sendromu'nda polikistik over sendromunda (PKOS) görülen duruma benzer bir tablo izlenebilir [13].

Tiroid hastalıkları

Hipotiroidizm

Çoğu durumda hipotiroidinin belirli bir nedeni saptanamaz. Hipotiroidizmin genellikle otoimmün reaksiyona sekonder olduğuna inanılmaktadır [14]. Adet düzensizlikleri ve kanama sorunları hipotiroidili kadınlarda sık görülür. TRH'ye bağlı prolaktin seviyesindeki artışlar veya normal prolaktin seviyeleri ile de hipotiroidizm amenoreye neden olabilir. Hipotiroidizmin diğer klinik belirtileri kabızlık, soğuk intoleransı, psikomotor retardasyon, karpal tünel sendromu ve azalmış egzersiz toleransdır. Ancak hastalar genellikle asemptomatiktir. Başlangıç tedavisi günlük verilen T4 sentetik tiroksindir. 50 µg/gün T4 ile tedavi edilen 20 subklinik hipotiroidisi olan kadınla yapılan bir çalışmada, 11 hastanın mid-progesteron seviyeleri normale dönmüş, iki infertil kadın da gebe kalmıştır [15].

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmde, SHBG ve östradiol serum düzeyleri, ötiroidik kadınlara kıyasla artmış olabilir. Hipertiroidili kadınlarda infertilite görülme sıklığı ile ilgili olarak Joshi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada primer veya sekonder infertilite %5.8 olarak gözlenmiştir [16]. Çoğu durumda yan etkilerinin azlığından dolayı tercih edilen ilaç metimazol olacaktır. İlaç iyot organifikasyonunu inhibe eder ve T4 ve T3 üretimi azalır. Oral doz günde 10-20 mg'dır. Etki başlangıcı ise yaklaşık 2 ile 4 hafta sürer.

Adrenal hastalıklar

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), bozulmuş adrenal kortikosteroid biyosentezi ile otozomal resesif bir hastalıktır. 21-hidroksilaz eksikliği, basit virilize ve tuz kaybettiren formu içeren klasik KAH ve klasik olmayan veya geç başlangıçlı form olarak ayrılmıştır. Klasik formun görülme insidansının 1/15,000 olduğu tahmin edilmektedir [17]. Azalmış fertilitte, hiperandrojenizmin ovaryan hormonal siklusu inhibe ederek anovulasyona yol açması sonucudur. Eğer kortikosteroid desteği yetersizse adrenallerden artmış androjen üretimi hipofiz bezinden gonadotropin salgılanmasını baskılar ve infertiliteye yol açar. Buna karşın yeterli kortikosteroid desteği ile tedavi edilen hastalarda fertilitte oranı iyidir [18,19].

Obezite

Anovulasyon ve polikistik over olan kadınlarda obezite sıklığı %35-60 olarak bildirilmiştir [20]. Fazla kilolu kadınlarda insülin direncinin eşlik ettiği izlenmiştir [21]. Artmış insülin seviyeleri de over stromasında androjen üretiminin teşvik edilmesiyle ilişkilidir. Obezite androjenlerin östrojenlere artan çevre aromatisasyonu, östradiol ve serbest testosteron düzeylerinde artış ile sonuçlanan SHBG düzeylerinde azalmaya da yol açar. Kilo kaybı bu sorunların düzelmesine yardımcı olur.

Anovulasyon ve polikistik over sendromu (PKOS)

Anovulasyon; amenore, adet düzensizliği, hirsutizm ve infertilite gibi çeşitli belirtilerle karşımıza çıkan yaygın bir sorundur. Kronik anovulasyonda endometrium ve belki de meme kanseri oluşumu için artmış bir risk de söz konusudur. PKOS tanımlaması için en popüler kriterler Rotterdam kriterleridir [22]. Bunlar; hiperandrogenizmin klinik ve biyokimyasal bulguları, oligo-ovulasyon veya anovulasyon, ultrasonografi ile veya doğrudan inspeksiyonla görülen polikistik overler. Bu üç maddeden en az ikisinin mevcut olması ile PKOS tanısı konulabilir. Yani PKOS'li hastalar normal menstrüel siklusa sahip olabilir. Bu kriterlerle toplumda PKOS prevalansı %18 gibi yüksek bir oranda olabilir [23]. PKOS hastaları %60 oranında fertildir. Sadece oligo-anovulasyon değil, aynı zamanda erken doğum, preeklampsi ve gebelik diyabeti için de artmış risk söz konusudur [24].

Hiperandrojenemisi olan, anovulatuvar ve fazla kilolu kadınlar, genelde vücut yağ dağılımının karın duvarı ve mezenterik lokalizasyonlara toplandığı santral obezite tablosu gösterirler. Bu durum hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, azalmış SHBG ve artmış serbest testosteron ve östradiol düzeyleri ile ilgilidir [25,26]. En iyi yaklaşım periferik insülin duyarlılığının artırılması ve böylece insülin salgılanmasının azaltılmasıdır. Metformin ve troglitazon gibi oral antidiyabetikler PKOS'li anovulatuvar kadınlara uygulanmıştır. PKOS'li obez hastalara metformin gibi oral antidiyabetikler vermek hiperinsülineminin kardiyovasküler ve metabolik sonuçlarından korunma sağlayabilir.

Klasik infertilite tedavisi klomifen gibi bir anti östrojen ajan içerir. Yapılan çalışmalarda klomifene eklenen metforminin ovulasyon ve canlı doğum oranlarını anlamlı olarak artırmadığı görülmüştür [27,28]. Altı ay gibi bir sürede gebelik elde edilemezse gonadotropin kullanımı veya ovarian drilling uygulanabilir. Ovarian drillingde amaç aşırı androjen üreten teka hücrelerini harap etmektir. PKOS'ye bağlı infertilitede invitro fertilizasyonda (IVF) uygulanabilir. Gonadotropinlerle tedavi edilen PKOS hastaları ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) için yüksek risk altındadır.

Son değerlendirme

Birçok endokrin hastalık normal ovaryan fonksiyonları etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir. Bu problemlerden herhangi biri saptandığında eşlik edebilecek tubal disfonksiyon veya endometriozis gibi diğer infertilite nedenleri de ihmal edilmemeli, hasta her açıdan incelenmelidir. İnfertilite nedeniyle kliniğe başvuran tüm hastalar, fertilitteyi etkilediği bilinen majör endokrin bozukluklar için değerlendirilmelidir. Hastaların detaylı tıbbi geçmişleri mevcut şikayetleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Kilo değişikliği, ilaç kullanımı, stres, beslenme alışkanlıkları detaylı olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayene, boy ve kilo ölçümlerini içermelidir. Hirsutizm, akne, akantozis nigrikans, stria ve vitiligo varlığı değerlendirilmelidir. Tiroid palpasyonu ve meme muayenesi yapılmalıdır. Bazı endokrin hastalıkların subklinik seyirli olabileceği unutulmamalıdır. Temel laboratuvar değerlendirmesi olarak; HCG, prolaktin, TSH, FSH ve E2 mutlaka bakılmalıdır. Detaylı bir anamnez, fizik muayene ve

uygun laboratuvar incelemesi hekime ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır ve daha tedavinin başlangıcında hastanın gebe kalma ihtimaline çok önemli katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters. 17-21 September 2001, Geneva - Switzerland, 2002.
2. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192.
3. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1959-1966.
4. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions. *Hum Reprod* 1991;6:811-816.
5. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med* 2010;363:365-371.
6. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med* 2011;364:215-225.
7. Talbert LM, Raj MHG, Hammond MG, Greer T. Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;42:741.
8. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:27.
9. Robinson ACR, Dockeray CJ, Cullen MJ, Sweeney EC. Hypergonadotrophic hypogonadism in classical galactosaemia: evidence for defective oogenesis: case report. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:199.
10. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288.
11. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide-a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* 2006;154:187-195.
12. Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR, et al. The ovaries in Cushing's syndrome. *New Engl J Med* 1959;261:775-780.
13. Ga Kaltsas, Korbonits M, Isidori AM, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000;53:493-500.
14. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet* 1997;349:413.
15. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981;2:1278.
16. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993;39:137-141.
17. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133-4160.
18. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008;23:1607-1613.
19. Merke DP. Approach to the Adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:653-660.
20. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499.
21. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New Engl J Med* 1997;336:1802.
22. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004;19:41-47.
23. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-551.
24. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:295-304.
25. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flaminia R, Melchionda N, Fabbri R, Barbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal fat distribution in premenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1991;14:839.
26. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril* 1989;52:69.
27. Legro RS, Barnhart HX, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 2007;356:551.
28. Moll E, Bossuyt PMM, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *British Med J* 2006;332:1485-1489.