

İnfertil Hastalarda Değerlendirme Ve Yönetim: Bir Derleme Makalesi

Evaluation And Management Of Infertile Patients: A Review Article

Serkan KAHYAOĞLU, Hacer Cavidan GÜLERMAN, Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞİT,
Nafiye YILMAZ, Berna SEÇKİN, Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ, Yasemin TAŞÇI,
Hüseyin YEŞİLYURT, Ömer Hamid YUMUŞAK, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Ankara, Türkiye

ÖZ

İnfertil hastaların doğru yönetimi ve değerlendirilmesi hastaların tedavi prognozları açısından büyük önem taşır. Son yıllarda infertilite prevalansındaki artışla beraber tedavi seçeneklerinin arasından tedaviden kaynaklanan morbiditeyi ve tedavi maliyetini azaltmak adına hastalar için en uygun olanının seçilmesi bir gereklilik olarak ortaya çıkmıştır. İnfertilite için yapılan medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliği ile ilgili yapılan çalışma sayısı arttıkça hastaların klinik özelliklerine göre tedavi seçeneklerinin öncelik sırası da değişmektedir. İnfertilite alanında bilimsel literatürdeki en yeni, güvenilir ve kanıta dayalı tıp perspektifinde en doğru yayınlardan yararlanarak hasta yönetim algoritmalarını hastalık bazında hazırlayarak derledik.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, değerlendirme, yönetim, algoritma

ABSTRACT

Correct management and evaluation of infertile patients directly effect the prognosis of treatment. Recently; by increasing prevalence of infertility, selection of best treatment choice for the infertile patients to decrease morbidity and cost of treatment modality has emerged as a necessity. By increasing amount of scientific evidence regarding the efficacy of medical and surgical treatment choices, priority of various treatment modalities change also according to the clinical properties of infertile patients individually. We reviewed the current, reliable and best articles regarding infertility issue by taking into account evidence based medicine perspective and prepared patient management algorithms based on different infertility etiologies.

Keywords: Infertility, evaluation, management, algorithm

Giriş

İnfertilite son yıllarda kadınların çocuk sahibi olma yaşını ertelemeleri, erkeklerde yaşam koşullarının değişmesi ile birlikte tarihsel bir süreç olarak sperm parametrelerinin giderek kötüleşmesi, tedavi modalitelerindeki gelişmelere paralel olarak tanı ve tedavide farklı seçenekler ihtiva eden bir toplum sağlığı sorunudur. İnfertilitenin tıbbi ve cerrahi tedavisinde hasta için etkili, en ucuz, en doğal ve morbiditesi en düşük olan tedavi modalitesinin tercih edilmesi büyük önem taşır. İnfertilite alanında yapılan çalışmaların sayısının artması ile infertil hasta grubunun klinik yönetimlerinde değişiklikler olması kaçınılmazdır. Belli bir süre önce ilk sıra tedavi olarak uygulanan bir tedavi modalitesi iyi kalitede yapılan çalışmaların yayınlanması ile yerini farklı bir tedavi modalitesine bırakabilmektedir. Günlük pratikte klinisyenlerin hastalara en güncel bilgiler

ışığında en uygun medikal veya cerrahi tedavi seçeneğini sunması beklenir. Biz bu derleme çalışmasında doğal fertilitenin optimizasyon stratejileri, fertilitte tedavileri ve kanser ilişkisi, kadın infertilitesine yaklaşım ve yönetim, erkek infertilitesine yaklaşım ve yönetim, uterin patolojili veya müllerian anomali infertil kadınlara yaklaşım ve yönetim, tekrarlayan gebelik kaybına yaklaşım ve yönetim, açıklanamayan infertiliteye yaklaşım ve yönetim, endometriozis hastalarında infertilite yönetimi, gonadotoksik tedavi planlanan hastalarda fertilitte korunması, infertil kadınlarda laparoskopi ve histeroskopinin yeri ve polikistik over sendrom (PKOS) hastalarında infertilite yönetimi konularında hasta değerlendirme ve yönetim algoritmalarını infertilite ile ilgili en güncel yayınlardan faydalanılarak hazırladık.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Serkan Kahyaoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Talatpaşa Bulvarı,

Samanpazarı, Altındağ, Ankara, Türkiye

Tel/Phone +905058868040

E-mail: mdserkankahyaoglu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 09.08.2017

ALGORİTMALAR

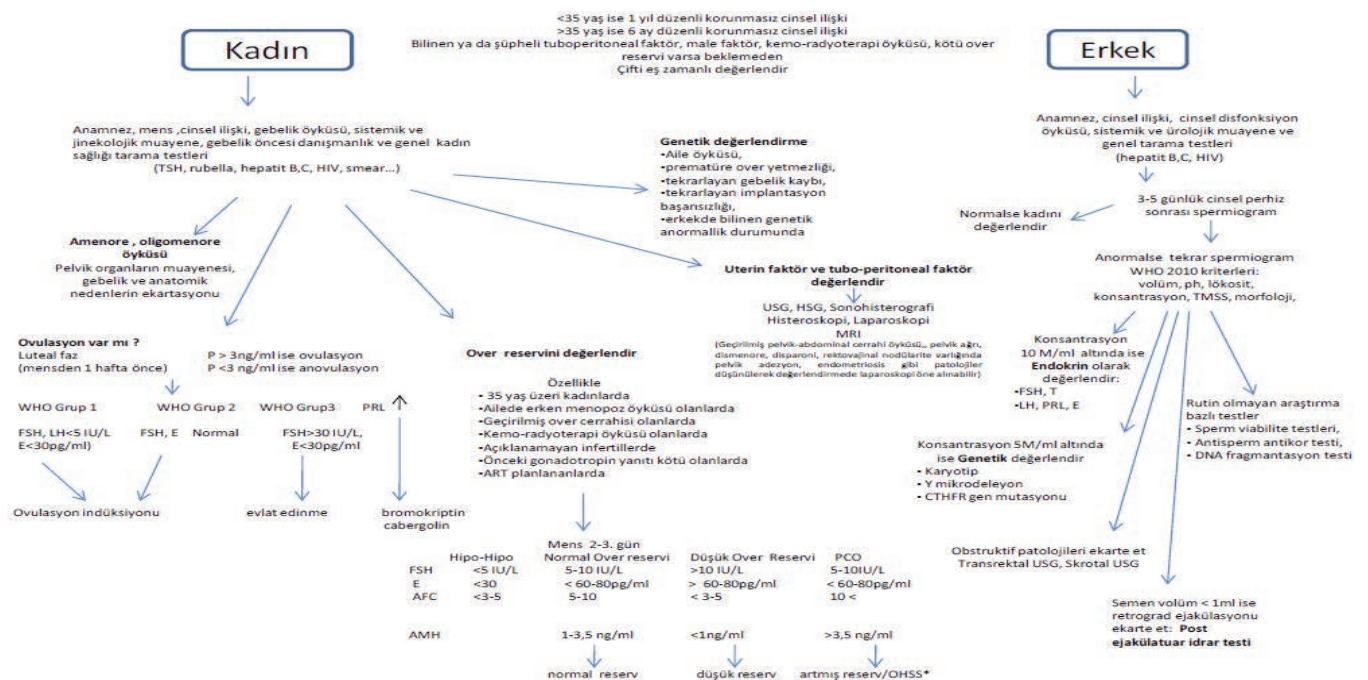
I. Doğal fertilitenin optimizasyon stratejileri (1,2)



II. Fertilitenin tedavileri ve kanser ilişkisi (3)

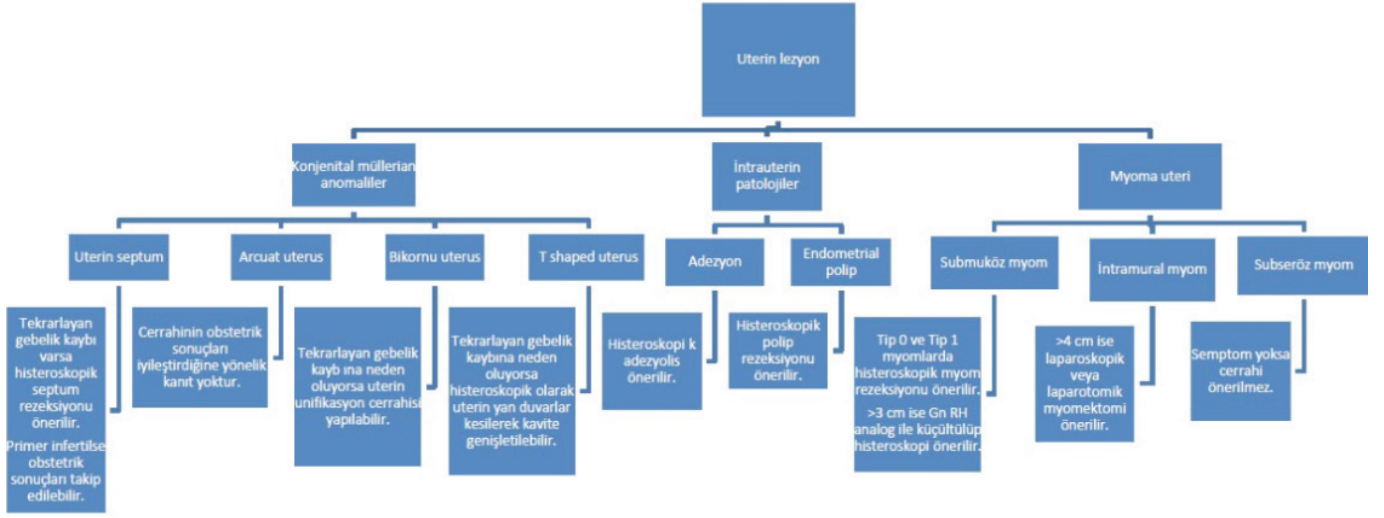


III. Kadın ve erkek infertilitesine yaklaşım ve yönetim (4,5)



IV. Uterin patolojili veya müllerian anomalili infertil kadınlara yaklaşım ve yönetim (6,7)

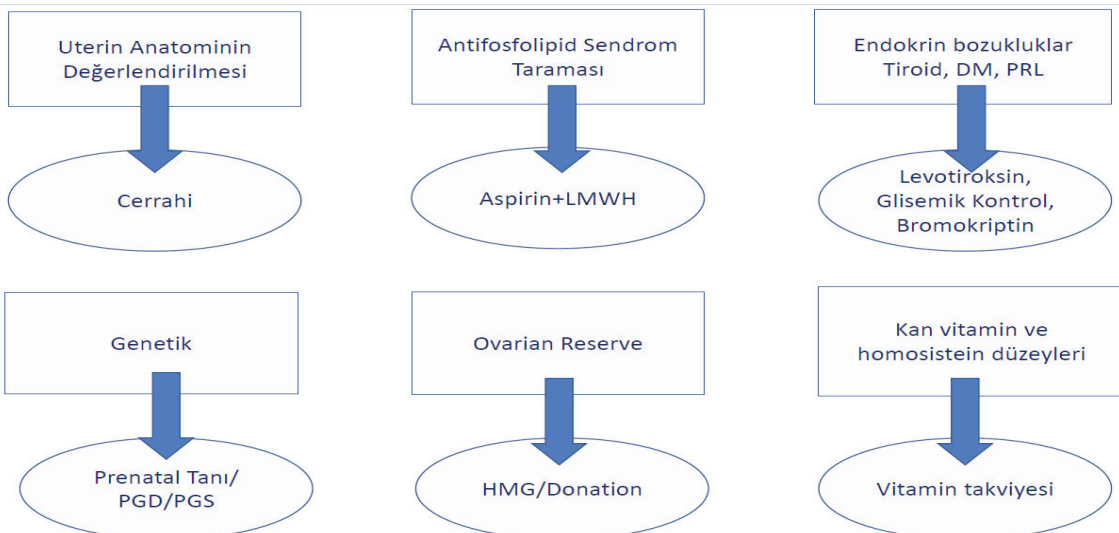
UTERİN PATOLOJİLERİN CERRAHİ YÖNETİM ALGORİTMASI



İnfertilite-Müllerian Anomaliler:

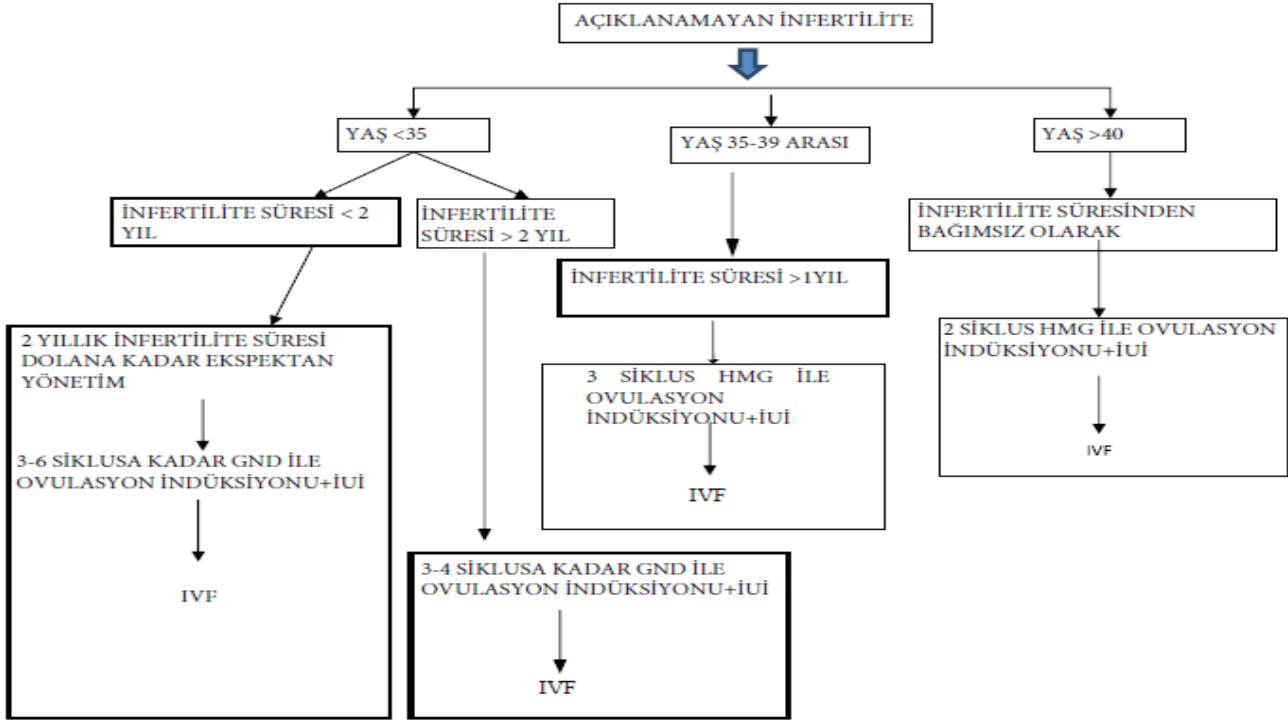


V. Tekrarlayan gebelik kaybına yaklaşım ve yönetim (8,9)



VI. Açıklanamayan infertiliteye yaklaşım ve yönetim (10)

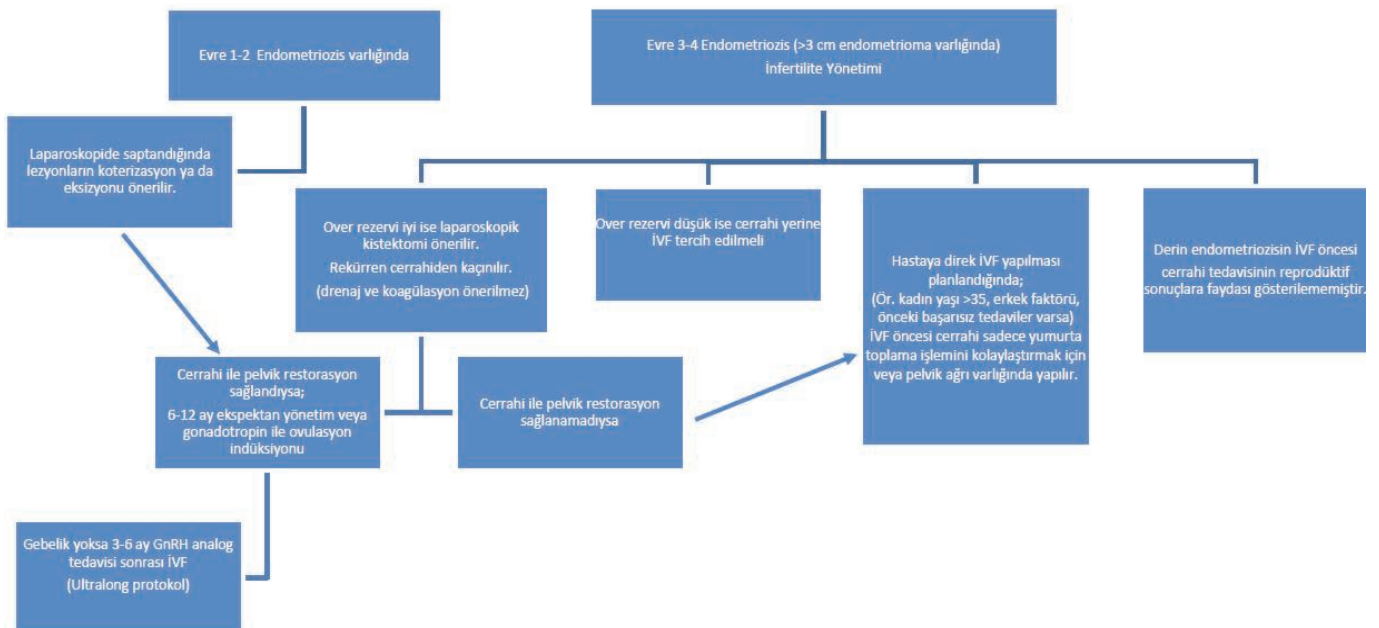
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE YÖNETİM ALGORİTMASI

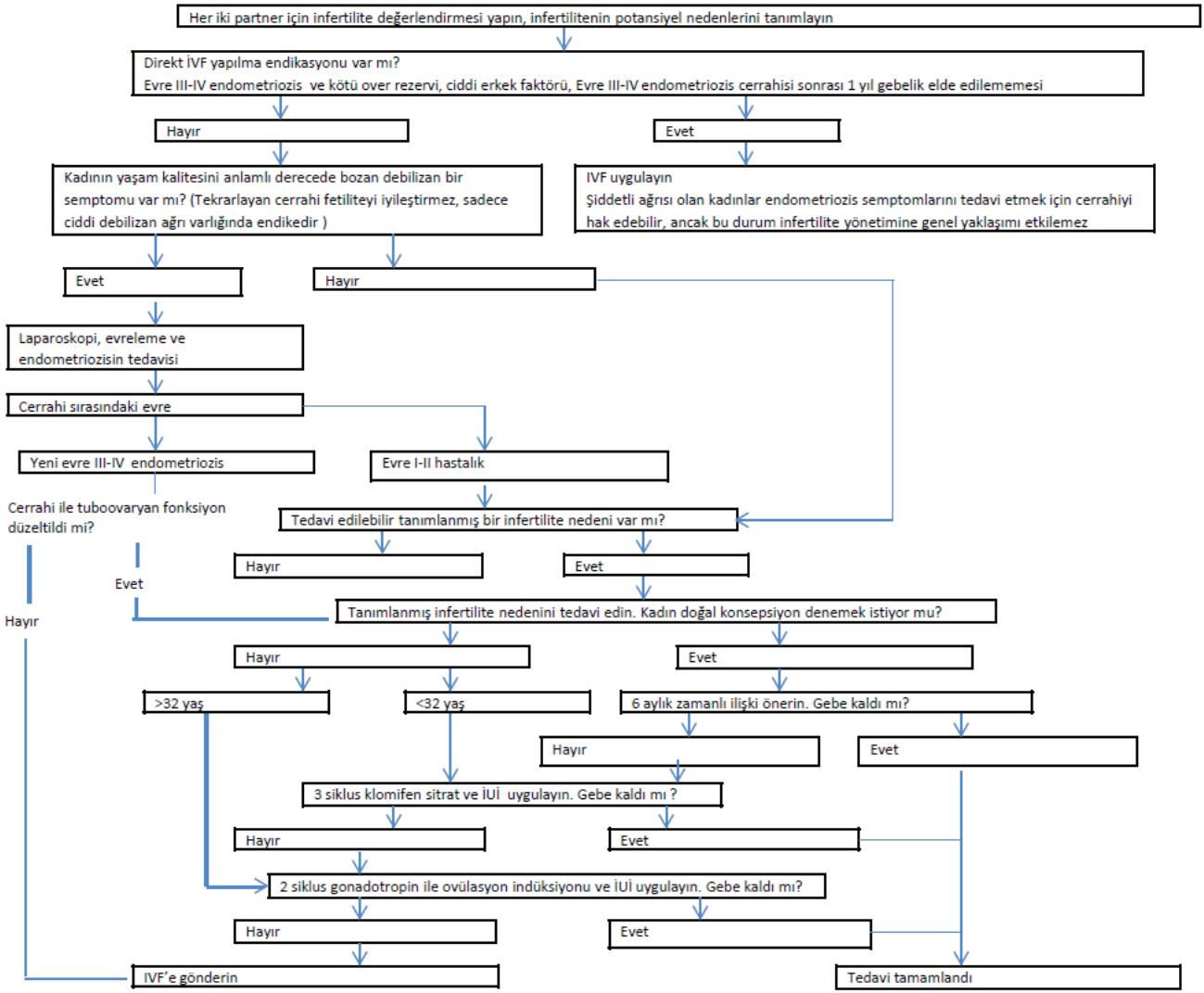


Önerilen açıklanamayan infertilite yönetim protokolü; HMG = human menopozal gonadotropin; IUI = intrauterin inseminasyon
OI = ovulasyon indüksiyonu

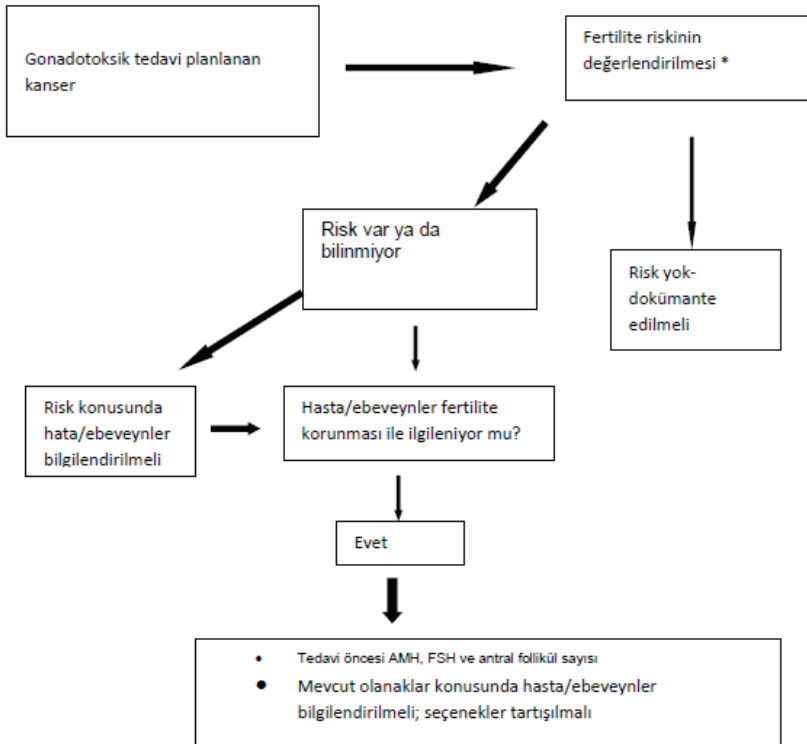
VII. Endometriozis hastalarında infertilite yönetimi (11-18)







ENDOMETRİOZİS CERRAHİ YÖNETİM ALGORİTMASI





VIII. Gonadotoksik tedavi planlanan hastalarda fertilité korunması (19,20)



Spinal/Pelvik Radyoterapi	Kemoterapi – Postpubertal	Kemoterapi – PrePubertal
		
<ul style="list-style-type: none"> Ovarian transpozisyon <p>Post-pubertal</p> <ul style="list-style-type: none"> Embriyo kriyoprezervasyonu Oosit kriyoprezervasyonu <p>Post-pubertal ≥ 16 yaş</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovarian doku kriyoprezervasyonu (deneysel) <p>Pre-pubertal ya da post-pubertal < 16 yaş</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovarian doku kriyoprezervasyonu (deneysel) 	<ul style="list-style-type: none"> Embriyo kriyoprezervasyonu Oosit kriyoprezervasyonu GnRH analogları ile kemoproteksiyon <p>≥ 16 yaş</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovarian doku kriyoprezervasyonu(deneysel) <p>< 16 yaş</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovarian doku kriyoprezervasyonu(deneysel) 	<ul style="list-style-type: none"> Ovarian doku kriyoprezervasyonu (deneysel)
		
<ul style="list-style-type: none"> Testiküler koruma <p>Post-pubertal</p> <ul style="list-style-type: none"> Semen kriyoprezervasyonu Sperm elde edilemez ise testiküler doku/epididimden biopsi/aspirasyon <p>Jinekolog/jinekolog onkolog/ fertilitte uzmanı/pediyatrik cerraha acil en refere edilmeli; sonuçlar dökümanete edilmeli</p>	<ul style="list-style-type: none"> Semen kriyoprezervasyonu Sperm elde edilemez ise testiküler doku/epididimden biopsi/aspirasyon <p>Jinekolog/jinekolog onkolog/ fertilitte uzmanı/pediyatrik cerraha acil en refere edilmeli; sonuçlar dökümanete edilmeli</p>	<ul style="list-style-type: none"> Testiküler doku dondurma (deneysel) <p>inekolog/jinekolog onkolog/ fertilitte uzmanı/pediyatrik cerraha acil en refere edilmeli; sonuçlar dökümanete edilmeli</p>

*Fertilitte riskinin değerlendirilmesi

Amenore olasılığı	tdv	Kullanım alanı
YÜKSEK RISK - >%70 hastada tedavi sonrasında amenore gelişir	Fraksiyone radyasyon tedavisi –tüm abdomen ya da pelvik RT > 6 Gy (erişkin kadın)	Bir çok kanserde
	Fraksiyone radyasyon tedavisi –tüm abdomen ya da pelvik RT > 15 Gy (pre-pubertal kız) > 10 Gy (post-pubertal kız)	Wilms tumorü, nöroblastom, sarkomlar, Hodgkin lenfoma
	Fraksiyone radyasyon tedavisi – total vücut ışınlama	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
	Fraksiyone radyasyon tedavisi – kranial RT > 40 Gy	Beyin tm
	kemoterapi – CEF, CMF, CAF x 6 siklus (40+ yaş kadın)	Meme ca
	kemoterapi – siklofosfamid: 7.5g/m2 (< 20 yaş kız) 5g/m2 (> 40 yaş üstü kadın)	Non Hodgkin Lenfoma, nöroblastom, ALL, sarkomlar, meme ca
	kemoterapi – hematopoetik kök hücre transplantasyonu öncesinde alkileyici ajanların kullanımı (siklofosfamid, busulfan, meflalan gibi)	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
	kemoterapi – herhangi bir alkileyici ajan + total vücut ışınlaması yada pelvik RT	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, over ca, sarkomlar, nöroblastom, Hodgkin lenfoma
	kemoterapi – prokarbazin içeren protokollerin kullanımı (ChlVPP, BEACOPP gibi)	Hodgkin lenfoma
	ORTA RISK –% 30-70 hastada hastada tedavi sonrasında amenore gelişir	Fraksiyone radyasyon tedavisi – tüm abdomen ya da pelvik RT 10 - 15 Gy (pre-pubertal kız)
Fraksiyone radyasyon tedavisi – tüm abdomen ya da pelvik RT 5 - 10 Gy (post-pubertal kız)		Wilms tm, nöroblastom
Fraksiyone radyasyon tedavisi – overler transpoze edilmiş ya da korunmuş ve ≥ 25 Gy spinal RT		Spinal tm, nöroblastom, beyin tm, ALL/NHL relapsı
kemoterapi – siklofosfamid 5g/m2 (30-40 yaş kadın)		Birçok kanserde ve meme ca da
Kemoterapi- cisplatin içeren protokol kullanımı		Cx ca
kemoterapi - FOLFOX4		Kolon ca
kemoterapi – • AC x 4 siklus(40+ kadın) • CEF, CMF, CAF x 6 siklus (30-39 yaş kadın) • Anthrasiiklin/tafan içeren rejimler (30-39 kadın)		Meme ca
DÜŞÜK RISK - < %30 hastada hastada tedavi sonrasında amenore gelişir	Kemoterapi – • AC x 4 siklus(< 30 yaş kadın) • CMF, CEF, CAF x 6 siklus (< 30 yaş kadın)	Meme ca
	kemoterapi – non-alkileyici ajanlar (ABVD, COP, CHOP)	NHL, Hodgkin lenfoma
	kemoterapi – non-alkileyici ajanlar (anthrasiiklin + sitarabin gibi)	AML
	Multiajan Kemoterapi	ALL
	RT – radyoaktif iyot	Tiroid ca
ÇOK DÜŞÜK RISK – menstruasyon üzerine etkisi minimal	kemoterapi – vinblastin, MTX	Birçok kanserde

Fertility Preservation for People Affected by Cancer: A New Zealand Guideline, 2014

Resmi Gazete Tarihi: 30.09.2014 Resmi Gazete Sayısı: 29135

ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ UYGULAMALARI VE ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ MERKEZLERİ HAKKINDA YÖNETMELİK

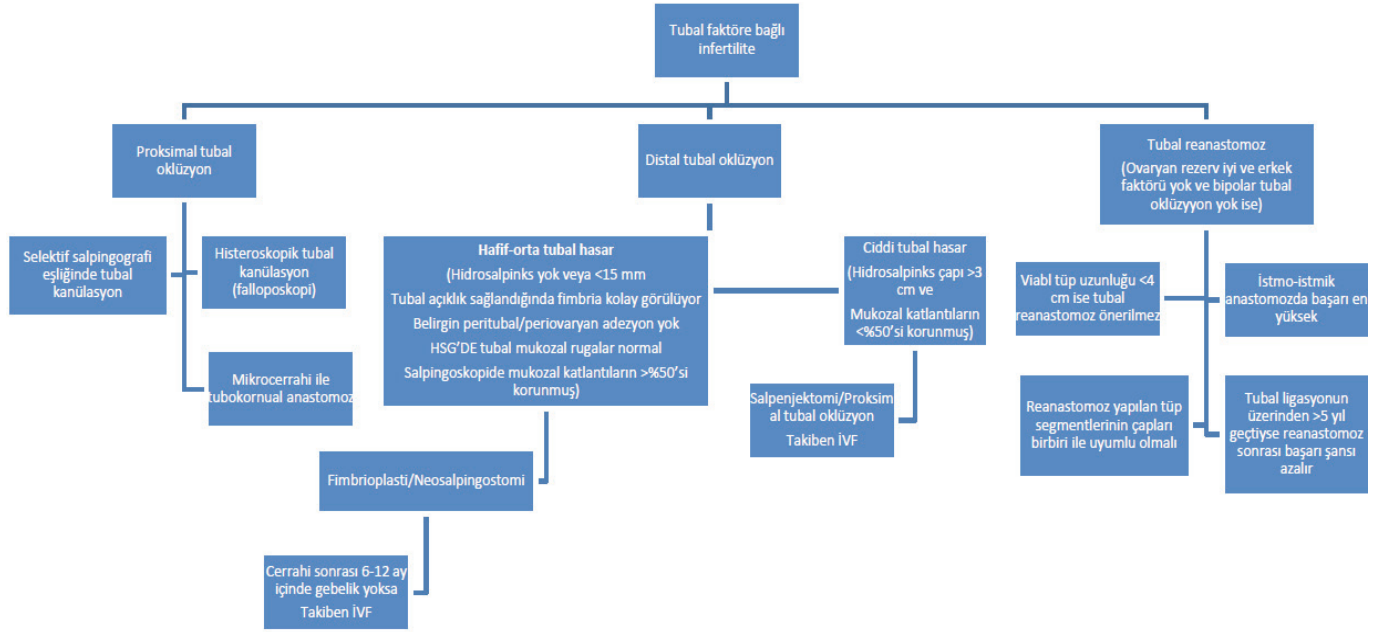
Üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanma kriterleri

MADDE 20 –

- (1) İkinci ve üçüncü fıkralarda belirtilen tıbbi zorunluluk halleri dışında üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanması yasaktır.
- (2) Erkeklerde üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanmasını gerektiren tıbbi zorunluluk halleri şunlardır;
- Cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi halinde,
 - Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde,
 - Üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açacak olan ameliyatlarda (testislerin alınması ve benzeri) öncesinde,
 - Çok az sayıda sperm olması (kriptomozospermi) durumunda
- (3) Kadınlarda üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanmasını gerektiren tıbbi zorunluluk halleri şunlardır;
- Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde,
 - Üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açacak olan ameliyatlarda (yumurtalıkların alınması gibi operasyonlar) öncesinde,
 - Düşük over rezervi olup henüz doğurmamış veya aile yükünde erken menopoz hikâyesinin üç uzman tabipten oluşan sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi durumunda

IX. İnfertil kadınlarda laparoskopi ve histeroskopinin yeri (21)

TUBAL FAKTÖR İNFERTİLİTESİNİN CERRAHİ YÖNETİM ALGORİTMASI



X. Polikistik over sendrom (PKOS) hastalarında infertilite yönetimi (22)



Sonuç

İnfertilite alanında yapılan çalışmaların her geçen gün artması ile pratik uygulamaların gözden geçirilmesi ve kanıta dayalı tıp perspektifinde yeniden belirlenmesi hastaların uygun ve bilimsel tedavi metodları ile tedavi edilmeleri açısından büyük önem taşır. Bu derleme yazının hazırlanmasındaki amaç da infertil hasta grubunun tanı ve tedavi aşamalarında en etkili, en ucuz, en az invaziv ve en kabul edilebilir tedavi modalitelerinin iyi kalitedeki bilimsel çalışmalar ışığında hazırlanmış olan algoritmalar kullanılarak belirlenmesi ve hastalara sunulmasıdır.

Kaynaklar

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion Fertil Steril. 2013 Sep;100(3):631-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.011.
2. Frank-Herrmann P, Jacobs C, Jenetzky E, Gnoth C, Pyper C, Baur S, et al. Natural conception rates in subfertile couples following fertility awareness training. Arch Gynecol Obstet. 2017 Apr;295(4):1015-1024. doi: 10.1007/s00404-017-4294-z. Epub 2017 Feb 9.

3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1617-1626. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.035. Epub 2016 Aug 26. Review.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):302-7. Epub 2012 Jun 13.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e18-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103. Epub 2015 Jan 15.
6. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Surg*. 2016;13:1-16. Epub 2015 Nov 4.
7. Infertility, Updated: Aug 31, 2016; Author: Elizabeth E Puscheck, MD; Chief Editor: Richard Scott Lucidi, MD, FACOG, <http://emedicine.medscape.com/article/274143-overview>.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048. Epub 2012 Jul 24. PubMed PMID: 22835448.
9. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau et al. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jun;201:18-26. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.02.015. Epub 2016 Mar 18. PubMed PMID: 27039249.
10. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun;24(6):591-602. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.02.021. Epub 2012 Mar 7. Review.
11. Treatment of infertility in women with endometriosis, Authors: Mark D Hornstein, William E Gibbons, Section Editor: Robert L Barbieri, Deputy Editor: Kristen Eckler, Literature review current through: Jul 2017. This topic last updated: Mar 29, 2017. www.uptodate.com.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457. Epub 2014 Jan 15.
13. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:266.
14. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39:535.
15. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod* 2016; 31:1475.
16. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:429.
17. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, et al. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update* 2015; 21:486.
18. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008571.
19. Fertility Preservation for People Affected by Cancer: A New Zealand Guideline, 2014.
20. Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik. Resmi Gazete, Tarih: 30 Eylül 2914, Sayı: 29135.
21. Grace W.S. Kong T.C. Li. Surgical management of tubal disease and infertility. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 2015-01-01, Volume 25, Issue 1, Pages 6-11.
22. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayaratne CN, et al. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):687-708. Epub 2016 Aug 10. Review.