

İleri Yaşta Dehidroepiandrosteron ile Spontan Gebelik: Üç Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Spontaneous Pregnancy with Dehydroepiandrosterone in Advanced Age Patients: Three Case Reports and Literature Review

Mine Kiseli¹, Aslı Yarcı Gürsoy¹, Emre Göksan Pabuçcu¹, Gamze Sinem Çağlar¹, Müşerref Banu Yılmaz¹, İlnur Mutlu²

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Novaart Tüp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Son yıllarda dehidroepiandrosteronun düşük over rezervli hasta grubunda infertilite tedavisine yanıtı arttırdığı saptanmıştır. Bu olgu serisinde, 35 yaşından büyük ve kötü over rezervi, yüksek 3. gün FSH'sı ve düşük antral folikül sayısı ile kanıtlanmış üç hastada kısa süreli dehidroepiandrosteron kullanımı ile spontan gelişen ve sağlıklı biçimde terme ulaşan gebelik olguları ve bu konudaki güncel literatür bilgileri gözden geçirilmektedir. Dehidroepiandrosteron ile yapılan çok geniş randomize çalışmalar bulunmasa da literatürdeki olgu sunumları ve burada sunulan vakalar, bu androjenin düşük over rezervli hastalarda spontan gebelik şansını arttırdığını kanıtlamaktadır. Gebeliklerin ileri anne yaşına rağmen sağlıklı canlı doğum ile sonuçlanmaları da oosit kalitesini iyileştirdiği fikrini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Dehidroepiandrosteron, infertilite, azalmış over rezervi, gebelik

Geliş Tarihi: 04.07.2014

Kabul Tarihi: 27.05.2015

ABSTRACT

It has been reported recently that dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in older patients with low ovarian reserve increases the response to infertility treatment. Three women of age >35 years with low ovarian reserve parameters including high FSH, low AFC have been treated with DHEA for various time intervals are reported here. They conceived spontaneously after a few months of treatment which resulted in healthy newborns. Although there are not many randomized controlled trials about the value of DHEA treatment in infertile patient population, previous case reports support that DHEA increases spontaneous pregnancy rates. Considering healthy livebirths of the relatively older age of the mentioned cases, DHEA might be improving also oocyte quality as an additional impact.

Key Words: Dehydroepiandrosterone, infertility, poor ovarian reserve, pregnancy

Received: 07.04.2014

Accepted: 05.27.2015

GİRİŞ

İlerleyen yaş ile birlikte azalan oosit havuzu, inhibin ve östrojenin negatif feedback etkilerinde azalmaya dolayısıyla da hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici hormon (FSH)'da artmaya neden olur. Günümüz modern çağında kadınların kariyer yapmak istemeleri nedeniyle çocuk doğurma yaşını ertelemeleri, azalmış over rezervi nedenli başvuruları da arttırmaktadır. Over rezervinin değerlendirmesinde siklusun 3. günü bakılan FSH, estradiol, inhibin B düzeyleri ve antral folikül (AF) sayısı kullanılmaktadır. Bu klasik yöntemlerin yanında siklustan bağımsız olan Anti müllerian hormon (AMH) düzeyleri de günümüzde hem over rezervinin değerlendirilmesinde hem de ovulasyon indüksiyonuna yanıtın öngörülmesinde en çok tercih edilen spesifik belirteçtir (1).

Dehidroepiandrosteron (DHEA), adrenal bezin zona retikularis tabakasından salgılanan zayıf androjenik etkileri olan bir hormondur. Periferik dokularda testosteron ve estradiole dönüştürülür. İlerleyen yaşla birlikte azalır. İlk defa 2000 yılında kötü over rezervinde kullanılabileceği fikri ortaya atılmış, o yıllardan sonra da overlerin gonadotropin stimülasyonuna yanıtını arttırılabileceği savunulmuştur. DHEA'nın literatürde olumlu sonuçları bildirildikçe androjenlerin folikül matürasyonunda önemli yer tuttuğu, hatta 120 gün gibi çok erken evrede etkilediği fikrine ulaşılmıştır (2). Overdeki foliküller gelişim süreci, menstrüel siklustan yaklaşık 120 gün önce başlamak suretiyle primordial foliküllerin 8 basamakta preovuluar folikül haline gelmesini içermektedir (3).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Mine Kiseli, Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Mevlana Bulvarı No:86 Balgat Ankara, Türkiye Tel: 532 5080110, Faks: 312 5923031, E-posta: minekiseli@gmail.com

©Telif Hakkı 2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2015.40>

Gonadotropin bağımlı hale gelmeden önce, yani primordial folikül havuzundan preantral folikül aşamasına kadar foliküllerin seçilmesinin neye bağlı olduğu net bilinmemektedir. DHEA'nın preantral ve antral dönemde, granuloza hücrelerindeki androjen reseptörlerine etki ederek FSH aktivitesini arttırdığı da savunulmaktadır (4). Biz bu derlemede 35 yaş üzeri ve kötü over rezervi gösterilmiş 3 kadında DHEA kullanımını takiben spontan meydana gelmiş ve sağlıklı terme ulaşmış gebelik olgularını ve ardından bu konudaki literatür özeti sunmayı hedefledik.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

On bir yıllık evli 42 yaşında, gravidası 1, paritesi 1 olan hasta yaklaşık 8 yıllık sekonder infertilite nedeni ile başvurmuştur. Yapılan bazal tetkiklerinde, siklusun üçüncü günü bakılan FSH'sı 42 mIU/mL ve ultrasonografide saptanan AF sayısı 4 olarak saptanmıştır. Hastaya 75 mg/gün DHEA başlanılmış ve 1 aylık takip sonrasında spontan gebe kaldığı öğrenilmiştir. İkili ve üçlü tarama testlerinde rapor edilen fetal anomali riski normal sınırlar içinde olan hasta; ileri maternal yaş nedeniyle önerilen amniosentezi kabul etmemiştir. İdiopatik polihidramnios ve geçirilmiş sezaryen endikasyonları ile 38. haftada sezaryen ile 3600 gr sağlıklı erkek bebek doğurmuştur.

Olgu 2

Otuza altı yaşında, sekonder infertilite nedeniyle başvuran hastanın obstetrik öyküsünde bir anembryonik gebeliği ve bir de 32. gebelik haftasında intrauterin fetal eksitusu olduğu öğrenilmiştir. Ölen bebeğine postmortem DiGeorge Sendromu teşhisi konulmuştur. Siklusun üçüncü günü bakılan FSH'sı 33.6 ve 53.1 mIU/mL, AMH'sı <0.1 ng/mL olan hastanın AF sayısı 3 bulunmuştur. Takiben DHEA başlanmış, 30 gün sonra spontan gebe kaldığı öğrenilmiştir. Gebeliğinde problem olmamış, 39. gebelik haftasında sezaryen ile 2850 g sağlıklı erkek bebek doğurtulmuştur. Bu hastada da tarama testleri düşük risk grubunda raporlanmış ve hasta ek genetik analizi kabul etmemiştir. Doğumundan bir sene sonra kendiliğinden yeniden hamile kalan hastanın gebeliği halen sorunsuz devam etmektedir.

Olgu 3

Üçüncü olgu da; 41 yaşında, G1P1, 3.gün FSH değeri 45 ve 55 mIU/mL olan ve gebelik istemi ile başvuran bir hastadır. Histerosalpingografide tubalar açık, sperm tetkiki normal sınırlarda ve ultrasonografisinde patoloji izlenmeyen hastaya 75 mg/gün dozunda DHEA reçete edilmiştir. Kontrolde çağrılan hastanın 40 günlük ilaç kullanımını sonunda spontan gebe kaldığı izlenmiştir. Gebelik takiplerinde problem yaşamayan hasta 39. haftada vajinal doğum ile 3010 gram sağlıklı erkek bebek doğurmuştur.

TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonuna azalmış yanıt hastaların tanımı, 2011'de yayınlanan Bologna kriterleri ile standardize edilmeye çalışılmıştır. Bu konsensusa göre ileri anne yaşı (≥ 40 yaş) veya kötü over yanıtı için risk faktörü olması (geçirilmiş kistektomi, alkileyici ajanlar, kromozomal bozukluklar), daha önce kötü over yanıtının olması (konvansiyonel protokole yanıt olarak ≤ 3 oosit) ve anormal over rezerv testi kriterlerinden en az ikisinin varlığında (AMH<0.5-1.1 ng/ml, AFC<5-7 folikül) azalmış yanıtta bahsedilmektedir (5). Ancak prognozun belirlenmesinde kesin sınırlar bulunmamaktadır ve yapılan çalışmalar da değişik ovulasyon indüksiyon protokollerinin kötü rezervli hastalarda over yanıtını iyileştiremediğini göstermektedir.

DHEA'nın infertil hastalarda kullanımı ilk kez 2000 yılında Casson ve ark. (6) tarafından bir vaka serisinde yayınlanmıştır. DHEA'nın serum IGF1 seviyelerini artırması ve ovaryen foliküler steroidogenezinde prehormon olmasından yola çıkılarak 41 yaşın altında açıklanamayan infertilitesi olan ve önceki siklusa kötü yanıt veren 5 hastaya 2 ay boyunca 80 mg/gün DHEA verilmiş, 300 IU rec FSH ile stimülasyon sonrası E2 seviyelerinin 3 kat, alınan oosit sayısının 2 kat arttığı izlenmiştir (6). Bu yazıdan beş sene sonra bir olgu sunumunda, 43 yaşındaki bekar bir kadının gelecekteki gebelik planı için yapılan ilk IVF siklusunda sadece 2 oosit alındığı, işlem sonrası hastanın doktorlardan habersiz 75 mg/gün DHEA başladığı, takip eden siklularda alınan oosit sayısının giderek arttığı ve 9. siklusa 17 oosit toplandığı raporlanmıştır (7). Bu yüz güldürücü sonucun ardından Barad ve Gleicher daha önceki IVF tedavisinde kötü yanıt veren düşük over rezervli 25 hastaya 75 mg/gün mikronize DHEA uygulamışlardır (8). Yaklaşık 16 haftalık tedavi sonrasında sadece oosit sayısının değil aynı zamanda fertilizasyon oranlarının, 3. gün blastomer sayısının ve embryo kalitesinin tedavi ile arttığı göstermişlerdir (8).

Dehidroepiandrosteron ile gebelik

2009 yılından sonra bu literatür desteklerine dayanarak IVF programlarında DHEA daha çok yer almaya başlamıştır. Daha önce IVF protokollerinde sonuçları iyileştirdiği gösterilen DHEA ile spontan gebelikleri ilk defa Susan Mamas ve Mamas olmuştur (9). Yaşları 35-40 arasında, FSH'ları 30-112 arasında değişen prematür ovaryen yetmezlikli beş hastanın dördünde DHEA ile spontan gebelik bildirmişlerdir (9). POF olgularında ilk basamak tedavi olarak da önerilmiştir. Yine yakın zamanda yapılan bir araştırma da 40 yaş altı kötü cevaplı 39 hastanın 12 haftalık DHEA kullanımından sonra 19'unda spontan gebelik, >40 yaş grupta ise %21.05 oranında spontan gelişen gebelik olgusu bildirmiştir (10). DHEA sadece ovulasyon indüksiyonuna yanıtı arttırmakla kalmayıp bizim serimizdeki gibi tek başına da fekdite oranlarını arttırmaktadır.

Spontan DHEA'nın etkilerinin POF'lu genç hastalarda ileri yaş hastalara göre daha iyi olacağı savunulurken (11), bu olgu sunumundaki vakalardan ikisinin 40 yaş üzeri oluşu, 36 yaşındaki hastanın da AMH değerinin <0.1 ng/ml olması, DHEA'nın daha kötü prognozlu hastalarda umut vadettiğinin göstergesidir. Akne, tüylenme libido artışı gibi androjenik yan etkilerin çok fazla görülmemesi, tedaviyi bırakmayı gerektirecek ciddi herhangi bir yan etki bildirilmemesi de bu tedavinin başarısını arttırmaktadır.

İlerleyen yaş ile birlikte anöploidi ve abort riski artar (12). Prematür over yetmezliğinde de %60'a varan abort oranları bildirilmiştir (12). DHEA ile ilgili literatürlerde de tüm yaş gruplarında DHEA sonrası gebeliklerde abort oranlarının daha az olduğu ve DHEA'nın sadece kötü over rezervine değil over kalitesine de iyileştirici etki gösterdiği saptanmıştır (13). Azalmış over rezervinde, oosit havuzunun azalmasını yanı sıra, foliküler mikroçevrenin yaşlanması ve androjenlerin azalmasını önemli rolü olduğu düşünülmektedir. DHEA uygulanan 22 azalmış over rezervi olan hasta 44 yaşa göre normal over rezervi olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında preimplantasyon genetik tanı sonuçlarına göre DHEA kullanımının anöploidi ihtimalini belirgin azalttığı saptanmıştır (14).

SONUÇ

Literatürdeki yayınlarda hasta sayılarının az olması, hasta gruplarının heterojen olması, randomize prospektif geniş çalışmaların olmayışı, kesin sonuçlara varmamızı engellese de bu prehormonun infertilite tedavisinde özellikle azalmış over rezervinde bir çığır açmış olduğu yadsınmaz. DHEA çocuk isteyen 40 yaş üzeri kadınlarda ilk basamakta akla gelmesi gereken bir tedavi şekli olmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Peigne M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:26.
2. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:116.
3. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121-55.
4. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:67.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L.ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26: 1616-24.
6. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000;15:2129-32.
7. Barad DH, Gleicher NG. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005;84:756.
8. Barad DH, Gleicher NG. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006;21:2845-9.
9. Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:306-8.
10. Fusi FM, Ferrario M, Bosisio C, Arnoldi M, Zanga L. DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:940-3.
11. Barad DH, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:629-34.
12. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001;76:666-9.
13. Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad DH. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:108.
14. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:140.