

OVULASYON İNDÜKSİYON AJANLARI KANSER NEDENİ MİDİR?

Doç. Dr. Mustafa ÖZAT

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği
Orta Karadeniz Çalıştay ve Sempozyumu
2-3 Mayıs 2015 ÇORUM

Ovulasyon indüksiyonu

- 1) Anovulatuvar hastalarda tek follikül geliştirilip matür ve sağlıklı oosit elde edilmesi
- 2) YÜT uygulamaları için kontrollü over hiperstimülasyonu ve çok sayıda oosit toplanabilmesi

Ovulasyon indüksiyonu ajanları

- CC (Klomifen sitrat)
- Gonadotropinler (üriner, hp, rekombinan)
- GnRH agonist/antagonist
- Aromataz inhibitörleri

OI-Genital ve meme kanseri alışmaları

- Küçük rneklem, kısa takip süresi
- Tüm görüřler over kanseri geliřim patogenezi üzerinden fikir üreten teoriler (genetik, çevresel ve endokrin faktörleri de içeren multifaktöryel etiyoloji ve patogeneze)
- Retrospektif alışma dizaynı
- Hangi ilaçla tedavi edildiĐi ve infertilitenin sebebi konusunda tutarsız bildirimler
- Farklı preparat ve uygulama protokolleri
- İnfertilite nedenleri ile kanser etyolojisinde rol oynayan bazı faktörler ortak

OI-Over Ca

- Over kanseri risk faktörleri
 - İleri yaş
 - Aile öyküsü-genetik
 - **Nulliparite -infertilite**
 - Erken menarş
 - Geç menopoz
 - Hormon replasman tedavisi
 - Sigara içmek

Ol-Over Ca



Multiparite, laktasyon ve OK kullanımı EOK olasılığını azaltır.

Ancak over kanseri, büyük ölçüde genetik, çevresel ve çeşitli sebep-sonuç ilişkilerine dayanan endokrin faktörleri de içeren multifaktöryel etiyoloji ve patogeneze sahiptir.

Fertil Steril.1997 Jun;67(6):1005-12.

Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study.

Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN.

684over ca<60y (1989-1994) 1721 kontrol	Grup	Risk	OR (95%CI)
	OI- nullipar/fertil nullipar OI+nullipar/OI-nullipar	Artış yok	OR = 2.26 (0.92-5.58)
	OI+nullipar/fertil nullipar OI+multipar/OI-nullipar	Artış yok	OR = 0.73 (0.29-1.82)
	OI+infertil nullipar/OI-infertil	Artış yok	OR = 0.83 (0.35- 2.01)
	OI+infertil multipar/OI-infertil	Artış yok	OR = 0.56 (0.24-1.29)

Nulliparite over ca riskini 1.5-2 kat artırır. OI ajanları hem multipar hem de nullipar grupta tedavi almayan infertil hastalara göre over ca riskini artırmaz.

Lancet. 1999 Nov 6;354(9190):1586-90.

Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation.

Venn A¹, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.

10 Avustralya klinik <1994

	Grup	Risk	SIR
29700 hasta 20,656 OI+ 9044 OI-	OI+/tahmini risk	Artış yok	0.88 (0.42-1.84)
	OI-/tahmini risk	Artış yok	1.16 (0.52-2.59)

10 Avustralya klinik <1994

**OI ajanlarına maruz kalma over ca riskini artırmaz.
Açıklanamayan infertilite grubunda over ca riski
daha yüksek bulunmuştur.**

Fertil Steril. 2002 Feb;77(2):324-7.

Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization.

Dor j¹, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, Mashiach S, Modan B.

	Grup	Risk	SIR (95%CI)
5026 vaka (1981-1992)	IVF	Artış yok	0.57 (0.01–3.20)

IVF ile tedavi edilen hasta kohortunda normal popülasyona göre over ca riskinde artış bulunmaz. İnfertilite sebebi, IVF siklus sayısı, tedavi sonucu kanser riskini etkilemez.

Obstet Gynecol. 2004 Jun;103(6):1194-203.

Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs.

Brinton LA¹, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL.

	Grup	Risk	SIR (95%CI)
12,193 hasta OI+ (1965-1988) Takibinde 45 over ca (1999)	OI+/genel populasyon	Artış var	1.98 (1.4-2.6)
	CC+/infertil kontrol	Artış yok	0.82 (0.4-1.5)
	Gonadotropin+/infertil kontrol	Artış yok	1.09 (0.4-2.8)
	CC+/infertil kontrol >15 yıl	Artış yok	1.48 (0.7-3.2)
	Gonadotropin+/infertil kontrol >15 yıl	Artış yok	2.46 (0.7-8.3)

İnfertil hastalar genel populasyona göre artmış over Ca riski taşırlar

Diğer infertil hastalarla karşılaştırıldığında klomifen ya da gonadotropin tedavisi over Ca riskini arttırmaz

Ailesel risk faktörü olan infertil hastalarda klomifen tedavisiyle risk artmaz

Am J Epidemiol. 2009 Feb 1;169(3):365-75.

Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction.

Calderon-Margalit R¹, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, Harlap S, Paltiel O.

	Grup	Risk	HR
15030 Multipart hasta (567 OI) kohortu	OI (herhangibir ilaç)	Artış yok	0.61 (0.08-4.42)

OI ajanlari ile over ca arasında bir ilişki bulunmaz.

Hum Reprod 2011 Dec;26(12):3456-65.

**Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation
for in vitro fertilization in a large Dutch cohort.**

van Leeuwen FE¹, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM et al.

	Grup	Risk	SIR
19,146 IVF ve 6,006 non-IVF subfertil	IVF(+) Borderline tümör/ genel populasyon	Artış var	1.76 (1.16-2.56)

1983-1995 2007 (ort:14,7)yılına kadar izlem

IVF özellikle borderline olmak üzere ovaryan malignansi riskini artırmaktadır.

Fertil Steril. 2013 Dec;100(6):1660-6.

Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort.

Trabert B¹, Lamb EJ, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Brinton LA.

	Grup	Risk	HR
9825 infertil OI+ 17 yıl izlem 85 over ca 1965-1988	CC	Artış yok	1.34[0.86-2.07]
	Gonadotropin	Artış yok	1.00[0.48-2.08]
	CC+nullgravid	Artış var	3.63[1.36-9.72]
	CC+gebelik	Artış yok	0.88]0.47-1.63]

OI ajanları ile over ca riskinde artış olmamakla beraber, CC kullanan nullgravid hastalarda risk artışı mevcuttur.

Gynecol Oncol. 2013;129(2):372-6.

In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours.

Stewart LM¹, Holman CD, Finn JC, Preen DB, Hart R.

	Grup	Risk	HR
21639 infertil 14095 IVF 7544 non-IVF 17 yıl izlem 31 borderline 17 IVF 14 non-IVF	Borderline tümör IVF/non IVF	Artış var	2.46 [1.20-5.04]

IVF uygulanan infertil hastalarda borderline over tümörü gelişimi riski artmaktadır.

**Cochrane Database Syst Rev. 2013 10.1002/14651858.CD008215.pub2.
Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for
infertility.**

Rizzuto I¹, Behrens RF, Smith LA.

- 1 1 vaka-kontrol, 14 kohort
- 182972 kadın
- OI ajanları ile invazif over tümörü risk artışı hakkında ikna edici kanıt bulunmamaktadır.
- IVF uygulanan subfertil hastalarda **borderline** over tümör gelişimi riski artabilir.
- Over ca risk artışının gösterildiği çalışmalarda, retrospektif dizayn, küçük örneklem ve kanser riskini artıran diğer faktörler gibi limitasyonlar mevcuttur (high overall risk of bias).

Ol-Over Ca sonuç

- **İnfertil hastalar genel populusyona göre artmış over Ca riski taşırlar**
- **Günümüzün bilgi birikimine göre Ol ile over Ca ilişkisi belirgin şekilde mevcut olmamakla beraber kesin olarak tanımlanabilmiş değildir.**

OI-Over Ca sonuç

- Oİ ile borderline over tümörleri arasındaki ilişki daha kuvvetlidir, ancak bu husus tüm çalışmalarda aynı şekilde belirlenememiştir.
- Fertilite ilaçları ile over Ca ilişkisinin ortaya konulabilmesi için ileri araştırmalar gereklidir.

Ol-Uterin ca

- Endometriyum ca risk faktörleri
 - İleri yaş
 - Obesite
 - Karşılanmamış östrojen
 - Erken menarş, geç menopoz
 - **Nulliparite-infertilite**
 - Aile öyküsü, genetik sendromlar
 - Tamoksifen kullanımı
 - DM,HT
 - Kronik anovulasyon

Lancet. 1999;354(9190):1586-90.

Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation.

Venn A¹, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.

	Grup	Risk	SIR
29700 infertil hasta	OI+/tahmini risk	Artış yok	1.09[0.45-2.61]
20656 OI+ 9044 OI-	OI+/OI- (IVF'ten sonraki 1 yıl içinde)	Artış var	4.96[1.24-19.8]

10 Avustralya Klinik, <1994

6 endometriyum ca, 4 sarkom

IVF tedavisi için fertilite ilaçlarına maruz kalan kadınlarda IVF uygulamasından sonraki 1 yıl içinde uterin kanser risk artışı saptanmakla beraber genel riskte artış söz konusu değildir. Açıklanamayan infertilite grubunda over ca ve uterin ca riski daha yüksek bulunmuştur.

Am J Epidemiol. 2005;161(7):607-15.

Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation.

Althuis MD¹, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA.

	Grup	Risk	RR
8431 infertil hasta 3280cc 145876 kadın yılı 39 uterin ca	CC/tüm hastalar	Hafif artış	1.79[0.9-3.4]
	CC>900 mg	Hafif artış	1.93[0.9-4]
	CC>6 siklus	Hafif artış	2.16[0.9-5.2]
	CC nullgravid	Artış var	3.49[1.3-9.3]
	CC obez	Artış var	6.02[1.2-30]

CC kullanımı uterin kanser riskini artırmaktadır. Bu artış özellikle nullgravid ve obez hastalarda daha belirgindir.

Am J Epidemiol. 2009 Feb 1;169(3):365-75.

Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction.

Calderon-Margalit R¹, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, Harlap S, Paltiel O.

	Grup	Risk	HR
15030 hasta	Herhangi bir ilaç	Artış var	3.39[1.28-8.97]
	CC	Artış var	4.56[1.56-13.34]

Oİ ajanları özellikle de CC kullanımında artmış uterin kanser riski söz konusudur.

Hum Reprod. 2013;28(10):2813-21.

Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort.

Brinton LA¹, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, Moghissi KS.

	Grup	Risk	HR
9832 infertil hasta	CC	Hafif artış	1.39[0.96-2.01]
	Gonadotropin	Hafif artış	1.34[0.76-2.37]
	CC <30 yaş	Artış var	1.93[-1.24-3]
	CC+gonadotropin	Hafif artış	1.77[0.98-3.19]

OI ajanları ile endometriyum ca riski arasında güçlü bir ilişki bulunmamakla birlikte, bu sonuçlar çalışma popülasyonunun endometriyum ca gelişimi için genç yaşta olmasına bağlı olabilir.

OI-JİNEKOLOJİK KANSERLER

META-ANALİZLER

Hum Reprod Update. 2013;19(2):105-23.

Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis.

Siristatidis C¹, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET.

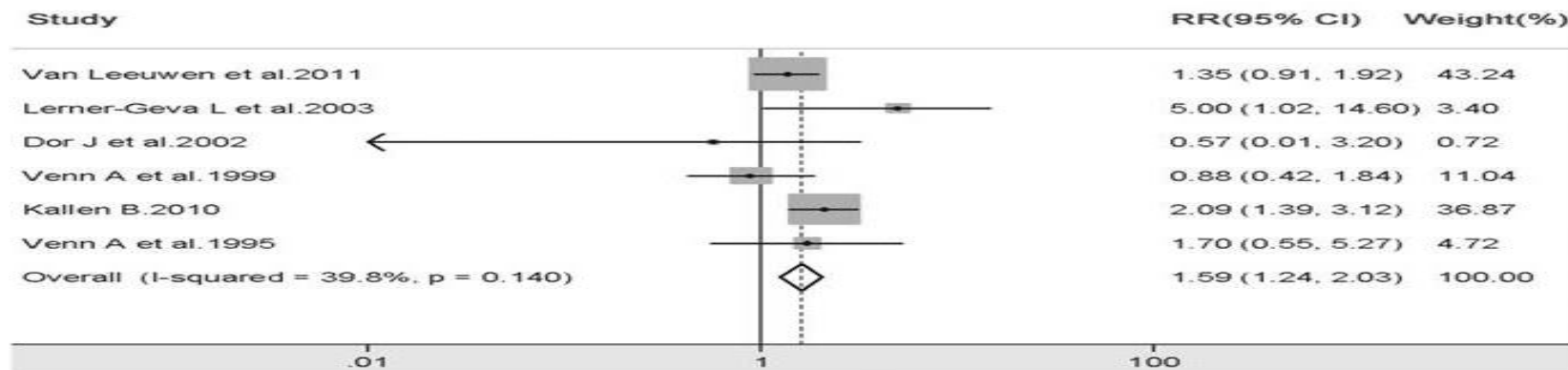
9 KOHORT 109969 IVF 76 OVER 18 ENDOMETR 207 SERVİKS	Grup	Ca	Risk	RR
	IVF/genel populasyon	over	Artış var	1.5[1.17-1.92]
		endometriyum	Artış var	2.04[1.22-3.4]
		serviks	Artış yok	0.86[0.49-1.49]
	IVF/infertil populasyon	over	Artış yok	1.26[0.62-2.55]
		endometriyum	Artış yok	0.45[0.08-1.14]
		serviks	Artış yok	5.7[0.28-117.2]

Int J Gynecol Cancer. 2013;23(1):16-24.

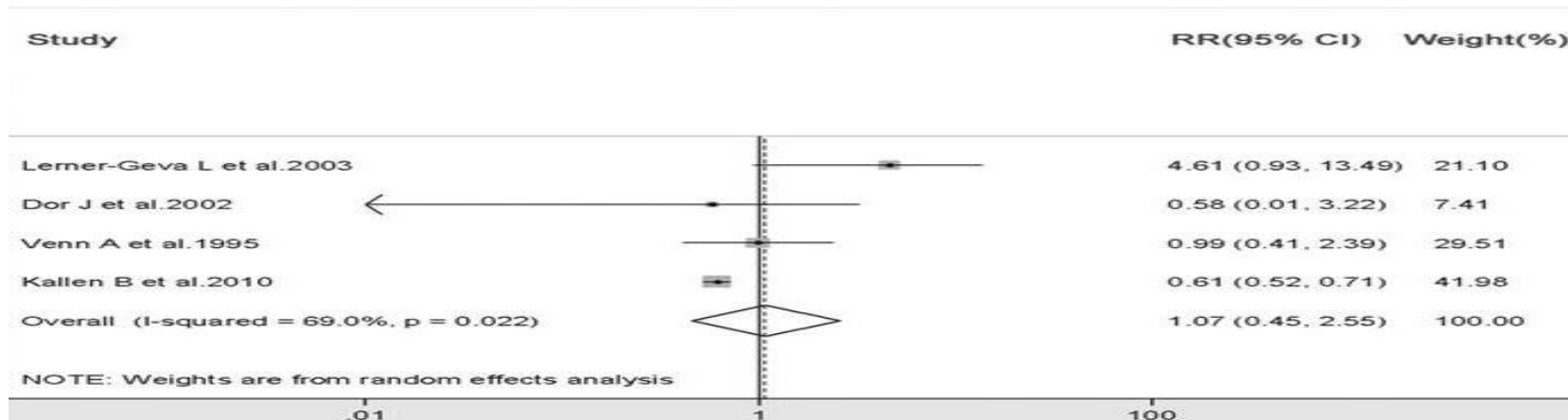
Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk.

Li LL¹, Zhou J, Qian XJ, Chen YD.

B: IVF and ovarian cancer risk



D: IVF and cervical cancer risk



Int J Gynecol Cancer. 2013;23(1):16-24.

Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk.

Li LL¹, Zhou J, Qian XJ, Chen YD.

- 8 yıldan az izlem süresi olan çalışmalar değerlendirildiğinde over ca için artmış olan risk devam etmektedir
 - RR=2.35 [1.03-5.37] 95%CI
- Yine IVF'den sonraki 1 yıl içinde tanı alan vakaları değerlendiren çalışmalarda over ca risk artışı mevcuttur.
 - RR=1.71[1.22-2.40] 95%CI

OI-MEME KANSERİ

Meme Ca

- **Hormonal Risk Faktörleri**

- Erken menarş yaşı
- İleri menopoz yaşı
- Post-menopozal obesite
- Nulliparite
- İleri ilk doğum yaşı

Collaborative Group on Hormonal Factors In Breast Cancer, 2012

- Yüksek post- (pre-?) menopozal endojen E₂ düzeyi

Key et al., 2002 ; Ellassen et al., 2006

- **HRT (E&P)**

Reeves et al., 2008; Narod, 2011; Marjoribanks et al., 2012

- ✓ **8 /9 kanser (aile öyküsü -)**

Collaborative Group on Hormonal Factors In Breast Cancer., 2001

- **COC (≥ 10 yıl ; ▲ %10)**

Nelson et al., 2012

Non-hormonal Risk Faktörleri

- İleri yaş Adami et al., 2008
- Aile öyküsü Pharoah et al., 1997
- BRCA1 / BRCA 2 mutasyonları Wanget al., 2012
- Prekürsör lezyonlar – atipik duktal hiperplazi / atipik lobüler neoplazi Marshall et al., 1997
- Dens meme Nelson et al., 2012; Antoni et al., 2013
- İlk gebelik öncesi sigara DeRoo et al., 2011; Gaudet et al., 2013
- Çocuklukta göğüs kafesine radyasyon Travis et al., 2003
- İn utero ortam Park et al., 2008
- Beslenme Taylor et al., 2009; Aune et al., 2012
- Genetik varyantlar – tek nükleotid polimorfizm Sergentanis and Economopoulos, 2010; Zhang et al., 2011
- Alkol (hormonal/non-hormonal) Suzuki et al., 2008

Vaka kontrol / kohort çalışmaları

- Fertilite ilaçları meme kanseri riskini artırır

Lopes P et al., 1993 ; Nijman HW et al., 1992

- Fertilite ilaçları meme kanseri riskini azaltır

Rossing MA et al., 1996 ; Laing RW et al., 1989

- Fertilite ilaçları meme kanseri riskini etkilemez

Dor J et al., 2002 ; Klip H et al., 2002 ; dos Santos Silva S et al., 2009 ; Doyle P et al., 2002 ; Brinton La et al. 2004 ; Gauthier E et al., 2004

IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Theodoros N. Sergentanis¹, Andreas-Antonios Diamantaras¹, Christina Perlepe¹, Prodromos Kanavidis¹, Alkistis Skalkidou² and Eleni Th. Petridou^{1,*}

Human Reproduction Update, Vol.20, No.1 pp. 106–123, 2014

- **Sistemik Derleme & Meta-analiz**
- Sekiz kohort çalışma
- ✓ 1 554 332 kadın
- ✓ 14 961 Meme kanseri (576 IVF+)
- ✓ Genel - RR 0.91 (0.74-1.1)
- ✓ İnfertil popülasyon –RR 1.02 (0.88-1.18)
- ✓ ≥ 30 yaş - RR 1.18 (0.72-21.94) (anlamlı risk artışı yok)
- ✓ Gebelik / Doğum - RR 0.86 (0.73-1.01) (IVF sonrası koruyucu)

Günümüzde IVF için yapılan kontrollü ovaryan stimülasyon meme ca riskini artırmıyor gibi görünmektedir. Fakat kesin sonuçlara varmadan önce uzun dönem takip, infertil kadınlar arasında karşılaştırmalar, daha duyarlı alt grubun tespiti için alt grup analizleri, ve daha geniş veri tabanlarına ihtiyaç vardır.

Fertility and Sterility, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.011>
Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers

Tamar P, Dror L, Siegal S, Bernice O, Dror M, Gilad B, Eitan Fr, Jacob K

Multivariate model for impact of hormone and reproductive factors on ovarian cancer risk in *BRCA*-mutation carriers, adjusted for age.

Factor	BRCA1		BRCA2		BRCA1 and BRCA2	
	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR
Parity	0.81–3.33	1.64	–	–	0.95–3.61	1.85
OCP	0.14–0.33	0.21 ^a	0.09–0.61	0.24 ^a	0.14–0.31	0.21 ^a
HT	0.89–3.08	1.66 ^a	1.19–7.8	3.04 ^a	1.21–3.25	1.98 ^a
Fertility treatment						
No						Reference
Any	0.43–1.53	0.81	0.31–3.30	1.01	0.46	0.80
IVF	0.23–2.93	0.82	0.20–16.48	1.81	0.31	0.93
Gonadotropins	0.06–4.26	0.50	–	–	0.03	0.26
CC	–	–	0.57–17.14	3.14	0.08	0.34
Mixed	0.78–4.15	1.8	0.09–6.95	0.77	0.68	1.45

Note: BCRP = breast cancer resistance protein; CC = clomiphene citrate; CI = confidence interval; HT = hormone replacement therapy use; IVF = in vitro fertilization; OCP = oral contraceptive use; OR = odds ratio.

^a $P < .001$.

Peri. BRCA mutation and fertility drugs. *Fertil Steril* 2015.

Fertility and Sterility, 2015,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.011>

Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers

Tamar P, Dror L, Siegal S, Bernice O, Dror M, Gilad B, Eitan Fr, Jacob K.

İnfertil BRCA mutasyon taşıyıcılarının fertilite ilaçları ile tedavileri kontrendike değildir ya da invaziv epitelyal over kanseri için arttırıcı bir risk faktörü değildir.

Does ovarian stimulation for IVF increase gynaecological cancer risk? A systematic review and meta-analysis

Yanping L, Jing Z, Qiong Z, Yonggang W,

- Meta-analiz sonucunda IVF için yapılan ovaryan stimülasyon ile ovaryan, endometriyal, servikal ve meme kanser riski arasında anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır
 - Over ca OR 1.06, 95% [CI] (0.85-1.32)
 - Endometrium ca OR 0.97, 95% CI (0.58-1.63)
 - Serviks ca OR 0.43, 95% CI (0.30-0.60)
 - Meme ca OR 0.69, 95% CI (0.63-0.76)
- **IVF için yapılan ovaryan stimülasyon jinekolojik kanser riskini arttırmaz.** (hormon bağımlı endometriyal ve meme kanseri veya hormon bağımsız ovaryan ve servikal kanseri arttırmaz)

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

- Tedaviye başlamadan önce, eşlerin kısırılığı uygun bir şekilde değerlendirilecek ve gebelik için varsayılan ters etkiler değerlendirilecektir. Hastalar özellikle hipotiroidizm, adrenokortikal bozukluklar, hiperprolaktinemi ve hipofiz veya hipotalamik tümörler yapılan spesifik uygun tedaviler açısından değerlendirilecektir. Tavsiye edilen dozajlara bağlılık, ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda ovaryen hiperstimülasyon ihtimalini azaltacaktır. Ancak hiperstimülasyon ve çok yumurta oluşumu riski göz önünde bulundurulacak ve bunların meydana gelmesini en aza indirmek için tedavi sırasında dikkatlice gözlenecektir. Bu sendrom, patlamaya eğilimli büyük yumurtalık kistleri ile karakterize olan ciddi bir tıbbi olay haline gelebilir. Ovulasyonu tetiklemek için hCG uygulanmadığı sürece aşırı östrojen cevabı nadiren belirgin bir hiperstimülasyona yol açar. Bu nedenle, bu durumlarda hCG uygulamasının yapılmaması ve hastaya en az 4 gün cinsel birleşmede bulunmamasının tavsiye edilmesi en makulüdür. Süper ovulasyona tabi hastalarda, aşırı östrojen cevap açısından artmış bir hiperstimülasyon gelişimi ve çok folikül gelişimi riski mevcuttur. Ovulasyon öncesinden tüm foliküllerin aspirasyonu, hiperstimülasyon oluşumunu azaltabilir. Yardımcı reproduktif teknolojilerden sonraki çoğul gebelik riski, transfer edilen embryoların sayısı ile bağlantılıdır. Başka hastalarda yumurta oluşumunu stimüle etmek için kullanılan diğer maddelerdeki gibi çoğul gebelik ve doğumlarile artmaktadır; ancak çoğul gebeliklerin büyük çoğunluğu ikizdir. Gebelik kaybı normal popülasyondan daha yüksek olup, başka türde döllenme sorunları olan kadınlar arasındaki oranlar ile karşılaştırılabilir. Süper ovulasyona tabi olmayan hastalarda, ultrasonda görüldüğü gibi, birden fazla dominant folikülün varlığında, daha küçük sekonder foliküllerin de gelişmesi halinde hiperstimülasyon gelişmesi riskinde de artma söz konusu olduğu bildirilmiştir. **Karsinogenez ve Mutageniz:in karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde herhangi bir toksisite araştırılması yapılamamıştır.** Hamilelikte:hamilelikte kullanılmamalıdır. Emzikli anneler:emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Araç ve makine kullanmaya etkisi:hastanın araba veya makine kullanma yeteneğini etkilemez.

Öneriler 1

- aile öyküsü, genetik predispozisyonu, polikistik over sendromu, endometriozis gibi hastalıkları olan yüksek riskli hastaların belirlenmesi
- tedaviye başlamadan önce önceden var olan kanserin araştırılması (malign hastalığın kendisi de infertilite sebebi olabilir)
- potansiyel riskler konusunda hastalara bilgi verilmesi
- ovulasyon indüksiyonu ile ilgili bilgilendirilmiş onam alınması

Öneriler 2

- over stimülasyonu yükünü azaltmak için, özellikle klomifen ile, daha fazla başarı oranını artırmaması sebebiyle tedaviye uzun süre devam edilmemesi (özellikle yüksek riskli hastaları IVF'e yönlendirmeden önce ovulasyon indüksiyonu siklus sayısını azaltmak hem mantıklı hem de tedbirlidir)
- bu ilaçlarla tedavi görmüş hastaların özellikle de gebe kalamayanların daha sık aralıklarla kontrol edilmesi

DİNLEDİĞİNİZ İÇİN
TEŞEKKÜR EDERİM