

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA
OVULASYON İNDÜKSİYONUNDA
REKOMBİNANT FSH VE YÜKSEK SAFLIKTA ÜRİNER FSH
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeliha ATAK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2009**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA
OVULASYON İNDÜKSİYONUNDA
REKOMBİNANT FSH VE YÜKSEK SAFLIKTA ÜRİNER FSH
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeliha ATAK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Timur GÜRGAN**

**ANKARA
2009**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tezin hazırlanması aşamasında benden bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. Timur Gürkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Hakan Yaralı'ya olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Tezin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Serdar Günalp'e, Uzm. Dr. Gürkan Bozdağ'a, Uzm. Dr. İbrahim Esinler'e, Uzm. Dr. Özgür Özyüncü'ye, Androloji laboratuvarında intrauterin inseminasyon işlemlerinin uygulanmasında büyük emeği geçen teknisyen Yaşar Tekin'e, hemşire Gülay Yar'a teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Atak Z, Polikistik over sendromlu olgularda ovulasyon indüksiyonunda rekombinant FSH ve yüksek saflıkta üriner FSH uygulamalarının karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tezi. Ankara, 2009.

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen en sık endokrinopatilerden biri olup aynı zamanda oligoanovuluar infertilitenin de en sık nedenidir.

Bir antiöstrojen olan klomifen sitrat (KS), infertil PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonunda ilk tedavi seçeneğidir. KS direnci olan hastalarda ikinci muhtemel tedavi seçeneği, eksojen gonadotropinlerdir. Eksojen gonadotropinlerin low-dose step-up protokolü doğrultusunda uygulanması etkili ve güvenli bir ovulasyon indüksiyonu yöntemidir. Farklı gonadotropin preparatlarının etkinliklerini in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarının sonuçlarına göre karşılaştıran pek çok çalışma olmakla birlikte PKOS hastalarında intrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarında yapılmış benzer çalışma sayısı son derece kısıtlıdır.

Bu çalışma infertil PKOS hastalarında yüksek saflıkta üriner follikül stimüle edici hormon (HP-uFSH) ve rekombinant follikül stimüle edici hormon (rFSH) etkinliklerini belirlemek üzere düzenlenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ne infertilite tedavisi amacı ile başvuran ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak rFSH grubunda 16 hastaya uygulanan 18 siklus, HP-uFSH grubunda 15 hastaya uygulanan 17 siklus sonucu değerlendirilmiştir. Gruplara arasında tedavi öncesi tanımlayıcı özellikler açısından fark gözlenmemiştir.

Stimülasyon süresi, siklus başına ortalama kullanılan gonadotropin miktarı, monofolliküler gelişim, ortalama matür follikül sayısı, human koryonik gonadotropin (hCG) günü ortalama endometrium kalınlığı ve estradiol (E₂) düzeyleri, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) sıklığı açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır. Pozitif β -hCG oranı rFSH grubunda %27.8(5/18) ve HP-uFSH grubunda %17.6 (3/18) olarak bulunmuştur (p=0.38). Klinik gebelik oranları ise rFSH grubunda %22.2 (4/18) iken HP-uFSH 17.6%(3/17) olarak belirlenmiştir (p=0.53). Siklus başına maliyet HP-uFSH grubunda daha düşük olarak bulunmuştur (rFSH:571.73TL/siklus, HP-uFSH:366.41TL/siklus). Maliyet yarar analizi her grup için toplam gonadotropin maliyetinin gebelik sayısına bölünmesi ile belirlenmiş olup rFSH için 2572.76TL ve HP-uFSH 2076.35TL şeklinde bulunmuştur.

Her grupta birer tane olmak üzere toplam iki hastada OHSS gelişmiş olup abortus ya da çoğul gebelik olgusu her iki çalışma grubunda da gözlenmemiştir.

Sonuç olarak PKOS hastalarında IUI sikluslarında rFSH ve HP-uFSH uygulamaları ile benzer sonuçlara ulaşılmaktadır. Denek sayısının az olduğu göz ardı edilmemekle beraber HP-uFSH kolundaki gebelik başına maliyetin daha düşük olması dikkate değerdir. PKOS hastalarına uygulanan kontrollü ovaryan stimülasyon protokollerinde rFSH ve HP-uFSH'nin etkinliğini ve maliyetini karşılaştıran daha geniş prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, maliyet yarar analizi, ovulasyon indüksiyonu, gebelik oranları.

ABSTRACT

Atak Z, Recombinant FSH versus highly-purified urinary FSH for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Thesis from Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Ankara, 2009.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one the most common endocrine disorder of reproductive-aged women, with an estimated prevalence of 5-10%. It is also the most frequent cause of oligoanovulatory infertility.

The antioestrogen, clomiphene citrate, is the first choice agent for ovulation induction in infertile women with PCOS. A woman who fails to conceive on this medication after increasing doses of medication should be considered as clomiphene citrate-resistant. Exogenous gonadotropins are the second possible line of therapy in clomiphene citrate-resistant women with PCOS. A low-dose step-up protocol with exogenous gonadotropins is an effective and safe choice of treatment. There are many trials which compare the effectiveness of different gonadotropin preparations in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilisation (IVF), but a few trials in PCOS patients undergoing intrauterine insemination (IUI).

This prospective study was designed to compare the stimulation efficiency of highly purified urinary follicle-stimulating hormone (HP-uFSH) and recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) preparations. Thirty-one women with PCOS diagnosed on the Rotterdam criteria who had been referred to Hacettepe University Hospital for fertility treatment and who failed to conceive on treatment with clomiphene citrate were enrolled into this study. The patients were divided into two groups, 18 cycles with rFSH(n=16) were compared with 17 cycles with HP-uFSH(n=15). There were no intergroup differences in any pretreatment variables.

There were no statistically significant differences in days of stimulation, amount of FSH required, mean mature follicle number, monofollicular development, estradiol (E₂) concentration and endometrial thickness on human chorionic gonadotropin (hCG) day and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) incidence between rFSH versus HP-uFSH groups. The positive β -hCG rate was 27.8% (5/18) in the rFSH group and 17.6% (3/18) in the HP-uFSH group (p=0.38). Clinical pregnancy rate, as defined by the presence of a gestational sac, was 22.2% (4/18) with rFSH versus 17.6%(3/17) with HP-uFSH (p=0.53). The cost per cycle was lower in HP-uFSH group (rFSH:571.73TL/cycle, HP-uFSH: 366.41TL TL/cycle). The cost-effectiveness ratio was calculated multiplying the cost per cycle by the total number

of cycles performed in each group, then dividing the result for the number of clinical pregnancies obtained in the group during the trial. The cost-effectiveness ratio was 2572.76TL in the rFSH group and 2076.35TL in the HP-uFSH group.

Two subjects experienced OHSS during the study, one in each treatment group. No abortion or multiple pregnancies were occurred.

The results of this study demonstrated that cost-effectiveness ratio was lower in the HP-uFSH group, but there is not enough evidence to recommend one of these products over the other because of the limited number of patients. More prospective randomized clinical trials are required to determine the true efficacy and cost-effectiveness ratio of using rFSH and HP-uFSH preparations for controlled ovarian stimulation in PCOS patients.

Key words: Polycystic ovary syndrome, ovulation induction, pregnancy rates, cost-effectiveness ratio.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

KS:	Klomifen sitrat
VKİ:	Vücut kitle indeksi
Kg:	Kilogram
m ² :	Metrekare
E ₂ :	Estradiol
P:	Progesteron
FSH:	Folikül stimülan hormon
LH:	Luteinizan hormon
Gn:	Gonadotropin
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HMG:	Human menopozal gonadotropin
HP-HMG:	Yüksek saflıkta human menopozal gonadotropin
rFSH:	Rekombinant follikül stimüle edici hormon
üFSH:	Üriner follikül stimüle edici hormon
HP-uFSH:	Yüksek saflıkta üriner follikül stimüle edici hormon
GnRH _a :	Gonadotropin salgılatıcı hormon -agonisti
GnRH _{ant} :	Gonadotropin salgılatıcı hormon -antagonisti.
hCG:	Human koryonik gonadotropin
mm:	Milimetre
cm:	Santimetre
OHSS:	Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
PKO:	Polikistik over
PKOS:	Polikistik over sendromu
Sc:	Subkutan
IM:	İntramüsküler
TV USG:	Transvajinal ultrasonografi
USG:	Ultrasonografi
YÜT:	Yardımcı üreme teknikleri
IUI:	İntrauterin inseminasyon
IVF:	İn vitro fertilizasyon
ICSI:	İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu

KOH:	Kontrollü ovarian hiperstimülasyon
LOD:	Laparoskopik ovarian drilling
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
SHBG:	Seks hormonu bağlayıcı globulin
DXM:	Deksametazon
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat
IU:	İnternasyonal ünite

ŞEKİLLER

Şekil 1. Opioidler ve polikistik over sendromu	4
Şekil 2 Ovaryan Steroidogenez	5
Şekil 3 Aşırı androjen üretiminin polikistik over gelişimi üzerine etkisi	6
Şekil 4 Polikistik over sendromu patogenezi	10
Şekil 5 PKOS Tedavi Algoritması	13
Şekil 6 Klomifen sitrat etki mekanizması	16
Şekil 7 Klomifen sitrat ve aromataz inhibitörlerinin etki mekanizmalarının karşılaştırılması	22
Şekil 8 OHSS sıklığının azaltılmasına yönelik önerilen yöntemler	33
Şekil 9 İlaç gruplarına göre stimulasyon süresi ve stimulasyon dozu.....	40
Şekil 10 İlaç gruplarına göre gelişen matür follikül sayılarının dağılımı	41
Şekil 11 İlaç gruplarına göre hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranlarının dağılımı	42

TABLÖLAR

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri	3
Tablo 2. ACOG (2009) tarafından önerilen değerlendirme basamakları.....	11
Tablo 3 Farklı gonadotropin preparatlarının özellikleri	26
Tablo 4 Hastaların demografik özellikleri	39

GİRİŞ

İnfertilite, bir yıllık korunmasız ilişki sonrasında gebelik olmaması olarak tanımlanmaktadır. Anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni ise polikistik over sendromu (PKOS)'dur.

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %5-10 olarak bildirilmektedir ancak farklı tanı kriterlerinin kullanımına bağlı prevalans değişmektedir.

PKOS'lu olgularda ovulasyon indüksiyonu halen önemli bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Ovulasyon indüksiyonunda ilk seçilecek ajan, klomifen sitrat (KS)'tır. KS ile hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanmaktadır. Hastaların %20-30'unda KS kullanımıyla ovulasyon ve/veya gebelik elde edilemez. Bu hasta grubunda eksojen gonadotropinler ikinci seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Fertilite arzusu olan ve KS'a dirençli PKOS olgularında ovulasyon indüksiyonu amacıyla gonadotropinler 40 yıldır kullanılmaktadır. Çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromundan korunmak için en çok kullanılan protokol 'low-dose step-up' yöntemidir.

Eksojen gonadotropinlere alternatif olabilecek bir diğer ilaç grubu da aromataz inhibitörleridir. Bir aromataz inhibitörü olan letrozol KS'a dirençli vakalarda potansiyel bir alternatif gibi durmakta hatta bazı araştırmacılar tarafından ilk basamak tedavisi olarak savunulmaktadır.

KS'a dirençli vakalarda laparoskopik ovarian drilling (LOD) alternatif bir yaklaşımdır ancak tedavinin geçici etkileri, ameliyat sonrası yapışıklık riski ve over kapasitesi üzerine teorik yan etkileri sebebi ile dikkatlice değerlendirilmelidir.

Eksojen gonadotropinler ile gebelik sağlanamayan olgular in vitro fertilizasyona (IVF) refere edilirler. Bu olguların IVF performansları iyi olup tübal faktör nedeni ile uygulanan IVF sikluslarına benzer gebelik hızları elde edilir.

Literatürde farklı gonadotropin preparatlarının farklı infertilite faktörü bulunan hasta gruplarında çoğunlukla da in vitro fertilizasyon/ intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) sikluslarında etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda PKOS hastalarında intrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarında HP-uFSH ve rFSH uygulamaları, etkinlik ve maliyet-yarar analizi yapılarak karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tanı

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen en sık endokrinopatilerden biridir.¹ National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre belirlenmiş olan prevalansı %6-8 dir. Rotterdam kriterlerine göre normogonadotropik anovulatuvar kadınlarda PKOS sıklığı %55'den %91'e çıkmaktadır.² Androgen Excess Society (AES) kriterlerine göre belirlenen prevalans ise bu iki değerin arasında yer almaktadır.

PKOS olguları klinik, biyokimyasal ve metabolik açıdan heterojenite gösterirler.³ Klinik görünümün heterojen olması ve başka endokrin sorunlarla benzerliği nedeniyle PKOS tanı kriterlerini belirlemek üzere pek çok toplantı yapılmıştır. Bunlardan en çok bilinenler 1990 yılında yapılan National Institute of Health (NIH) toplantısıdır. Takiben PKOS tanı kriterleri, Mayıs 2003 Rotterdam'da ESHRE ve ASRM ortak toplantısında gözden geçirilip yeniden düzenlenmiştir.⁴ Androgen Excess and PCOS Society (AEPS), 2006'da PKOS tanısında en önemli ve uzun dönem morbidite ile ilişkili vazgeçilmez kriterin hiperandrojenizm olduğunu belirtmiştir.⁵ PKOS tanısı için önerilen tanı kriterleri Tablo1'de özetlenmiştir.

Anovulatuvar infertilite ve ovulasyon indüksiyonuna bağlı hiperstimülasyon söz konusu ise 2003 Rotterdam kriterlerine göre hastaların değerlendirilebileceği de AEPS tarafından ayrıca belirtilmiştir.⁶

Bu sendromun içerdiği klinik durumların sıklığına bakacak olursak oligomenore PKOS hastalarının %60-75'inde, artmış serbest testosteron düzeyleri %70'inde, hirsütizm %65-75'inde, ultrasonografik olarak polikistik over görünümü %75-90'ında, hiperinsülinemi ve insülin direnci %50-70'inde görülür.⁶

Tarihçe

Chereau 1844 yılında ilk olarak overlerdeki sklerokistik değişimleri tanımlamıştır. Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal ise 1935 yılında menstrual düzensizlik, amenore, infertilite öyküsü, kılınma ve obeziteyi içeren klinik bulguları tanımlamışlar ve uzun bir süre sendrom Stein-Leventhal sendromu olarak anılmıştır.

McArthur ve ark. 1958 yılında polikistik overli kadınlarda yüksek luteinizan hormon (LH) düzeyleri gözlemişler ve 1971 yılında radyoimmunoassay tekniğinin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme gelmiştir. Polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu 1981 yılında Swanson ve ark. tarafından gösterilmiştir ki 1985 yılında da Adams ve ark., polikistik overlerin ultrasonografik varlığının tanı kriteri olabileceğini açıklamışlardır.⁷

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri

NIH 1990
Aşağıdakilerin hepsi: Klinik hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi Kronik anovulasyon İlgili durumların dışlanması
ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003
Aşağıdakilerden ikisi: Oligo-anovulasyon Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi İlgili durumların dışlanması ile birlikte USG’de PKO görünümü
AES 2006
Aşağıdakilerin hepsi: Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi (<i>sine qua non</i>)) Ovarian disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler) Benzer durumların dışlanması

Fizyopatoloji

a)Hipotalamus-Hipofiz-Over Aksında Değişiklikler

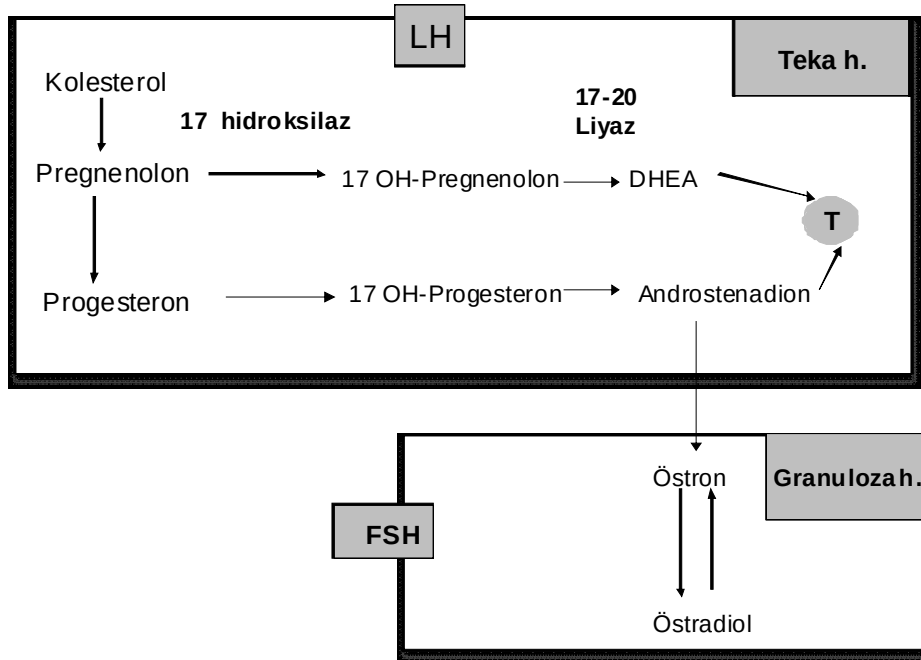
Normal menstrual siklusta arkuat çekirdekten pulsatil salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), ön hipofizden pulsatil LH ve follikül stimulan hormon (FSH) salınımına neden olur.

PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapma vardır. Bu olgularda kronik olarak yüksek seviyelerde karşılanmamış östrojen direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH’nın kendi GnRH

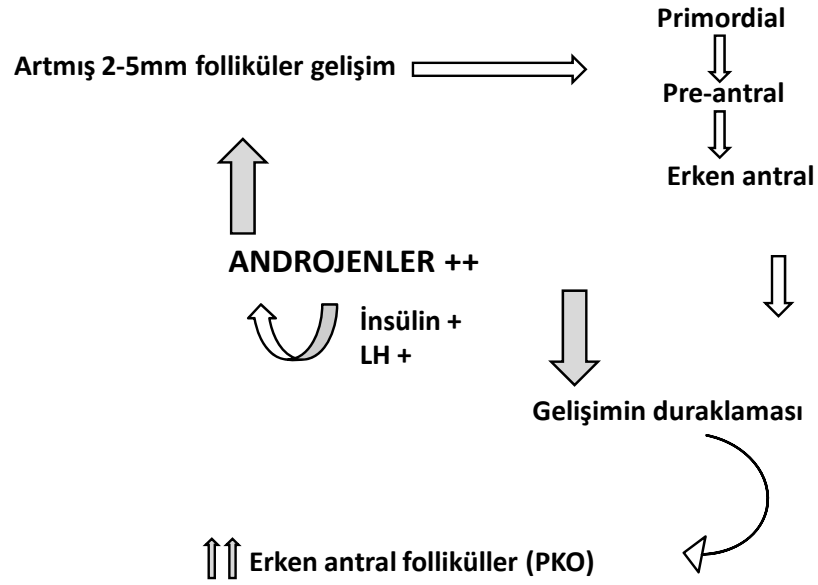
b)İntrinsik Over Patolojisi

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik follikül sayıları daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayıları daha fazladır. Artmış intra ovaryan androjenlerin tablodaki kısır döngünün oluşmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. Polikistik over morfolojisinin gelişiminden esas olarak aşırı androjen üretiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Şekil3). Teka hücrelerinde bulunan insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörlerinin uyarılması da ovaryan androjen üretiminde etkili görülmektedir.

PKOS'lu kadınların overlerindeki folliküller tam maturasyona ulaşamamaktadır. Artmış LH düzeyleri overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjen üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklamaya neden olmaktadır. PKOS'lu kadınlarda FSH düzeyinin normal menstrual siklusları olan kadınlardaki midfolliküler faz düzeylerine ulaşamadığı ve bu nedenle preovulatuvar follikül gelişimi için yetersiz kaldığı da öne sürülmüştür.¹⁰



Şekil 2 Ovaryan Steroidogenezi



Şekil 3 Aşırı androjen üretiminin polikistik over gelişimi üzerine etkisi

c) Abartılı Adrenarş

Adrenarş, adrenal androjenlerin (dehidroepiandrosteron(DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat(DHEAS)) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir evredir. PKOS'ta fizyopatolojik mekanizmanın pubertal başlangıç göstermesi önemlidir. Bütün androjenik hormonlar ve bunların prekürsörleri PKOS'lu olgularda yükselmiş olarak bulunmuştur.

Sonuçta abartılı adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansı PKOS gelişiminde rol oynamaktadır. Bir kez PKOS tablosu oluştuktan sonra olguların %50'sinde adrenal androjenler yüksek olarak devam eder. PKOS'lu olguların %50'sinde kombine adrenal ve ovaryan hiperandrojenizm gözlenir ki bu da zona retikularisin hiperfonksiyonuna ve 17,20-liyaz enzimi yüksekliğine işaret eder.

d) Obezite

Obezite ölçülen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %20'sinin veya vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 30 kg/m²'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. PKOS'ta obezite sıklığı değişik serilerde farklı bildirilmekle beraber %38-88 arasında değişmektedir.¹¹

Androjenik ve jinekoid obezite ayrımında bel/kalça oranı kullanılır. Bu oran androjenik obezitede 0.85 ten büyük iken, jinekoid obezitede 0.75 ten küçüktür. PKOS’da androjenik obezite görülür.¹² Seks hormonu metabolizmasına etkili obezite de yine androjenik obezitedir.

Obezite genellikle insülin rezistansı ile birlikte ki bu da LH ile sinerjik etkisi sonucunda ovaryan hiperandrojenizm gelişiminde, karaciğerde azalmış SHBG sentezinde ve IGF-BP1 azalmasında etkilidir.¹³

e) İnsülin Rezistansı

PKOS’lu olgularda, patolojik insülin rezistansı (özellikle çizgili kas, yağ dokusu) ve pankreasta beta hücre disfonksiyonu, gerek anovulasyon gerekse de uzun dönem sağlık risklerini açıklayan temel mekanizmalardır. İnsülin rezistansı, insüline karşı biyolojik yanıtın normalin altında olmasıdır. İnsülin reseptör sayısında veya afinitesinde azalma görünmemektedir, postreseptör patoloji varlığı üzerinde durulmaktadır.¹⁴ İnsülin rezistansı ve hiperandrojenemi arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu da ortaya konmuştur.¹⁵

İnsülin rezistansı ve sonuçta ortaya çıkan hiperandrojeneminin PKOS’ta gözlenen anovulasyonun nedeni olduğunun varsayılması, kilo kaybı, ovaryan drilling ve insülin rezistansını azaltan ilaçlarla bu sorunların giderilmesinin ovulasyonu sağlayacağını düşünülmesine neden olmuştur.

f) β Hücre Disfonksiyonu

PKOS olgularında bazal ve postprandial sekretuar insülin cevabının, kiloya göre eşleştirilen normal androjen seviyelerine sahip kontrollerle karşılaştırılması sonucunda beta hücre disfonksiyonu ortaya konmuştur.¹⁶ Postprandial insülin sekresyonunun pulsatilitesi normal fakat amplitüdü azalmıştır ve bu durum tip2 diyabetteki durumla benzerlik gösterir.¹⁷

Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme neden olmaktadır:

1)İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini stimüle eder.¹⁵ İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz enzim sisteminde stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir.¹⁸

2)İnsülin gonadotropinler üzerinden olan etkisiyle (artmış LH) androjen düzeylerini direkt olarak etkileyebilir.¹⁹

3)İnsülin SHBG'in hepatic üretimini azaltır.²⁰ Böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını artırırken²¹, IGFBP-1'in hepatic üretimini azaltır.²² IGF-1, LH'nin ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirekt olarak amplifiye ederken kendisi de bu üretimi direkt stimüle eder.²³

IGFBP' ler granüloza hücresinde FSH etkisini inhibe eder. İnsülin ve IGF'ler teka-stromal hücrelerden LH aracılı androjen yapımını artırır. Artmış androjenlerin periferik konversiyonu ile östrojen yükselir. Östrojen pituiteri GnRH'ye daha duyarlı kılar. Hiperöstrojenemi santral LH salınımını artırır ayrıca fizyolojik hiperinsülinemi de hipotalamus ve/veya pituitere etki ile LH pulsatilitesini artırır.

g) Genetik Faktörler

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan ve bireysel farklılıklardan dolayı heterojen görünüm sergileyen ailesel kompleks bir hastalıktır. Poligenik, multifaktoriyel bir genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Genetik temeli ve kalıtım şekli henüz aydınlatılamamış olduğundan sendromun gelişiminde farklı metabolik yollarda aday olduğu düşünülen genlerdeki polimorfizmler çalışılarak genetik temeli araştırılmaktadır. Bu amaçla steroid üretimi ve etki mekanizmalarında ifadelenen genler, gonadotropin salınımı ve düzenlenmesinde rolü olan genler, insülin salınımında görevli olan genler ve enerji metabolizmasında rolü olan genlerdeki polimorfizmler çalışılmaktadır.²⁴ İnsülin rezistansı PKOS ailelerinde toplanmakta ve bu durumda erkek bireyler de etkilenmektedir. PKOS'lu hastaların anne ve kızkardeşlerinde menstrual düzensizlikler ve hiperandrojenizm sıklığında artış²⁵ görülürken baba ve erkek kardeşlerinde de serum DHEAS düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur.²⁶

Over fonksiyonlarını düzenleyen hipotalamus-hipofiz-over aksı üzerinde etkili genlerde çok sayıda polimorfizm çalışmaları vardır. Farklı PKOS fenotiplerinin ortaya çıkması bunlarla ilişkilendirilmiştir. FSH reseptör varyantları

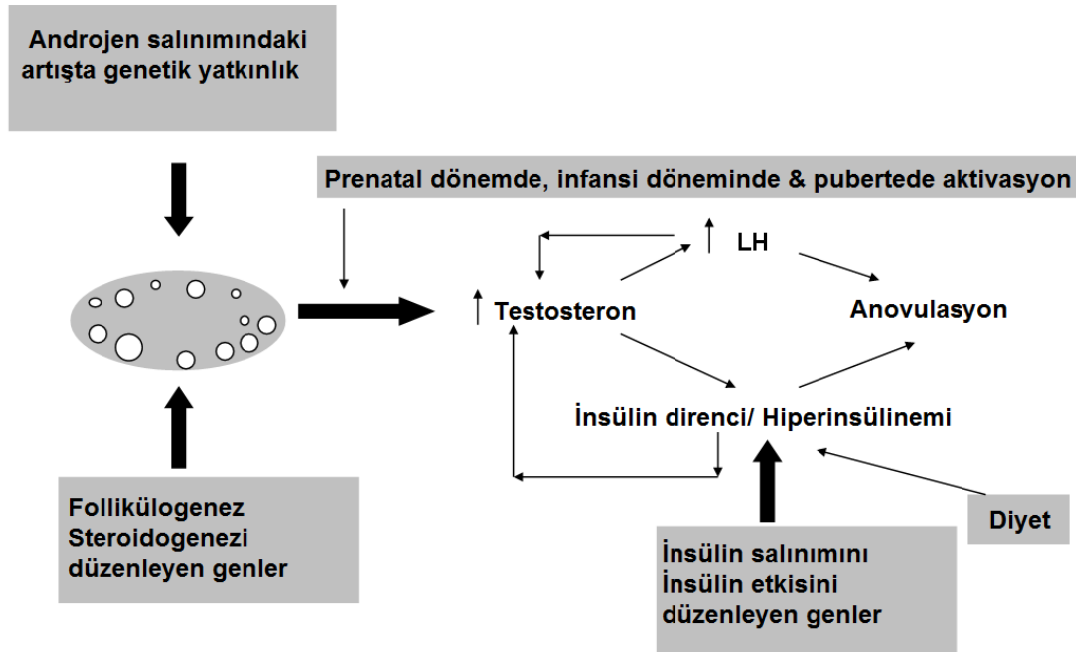
hiperandrojenizm, gonadotropik hormonların düzeyi gibi klinik tabloda etkili olmakla birlikte hastalık riski ile ilişkili değildir.²⁷

Trinükleotid (CAG) tekrar sayıları ve androjen etkisi arasındaki ilişkinin ışığı altında androjen reseptör geni PKOS'ta aday bir gen olarak durmaktadır. Normo-androjenik PKOS hastalarında hiperandrojenik olanlara göre yüksek sıklıkta daha kısa androjen reseptörü CAG tekrar alleleline rastlanmıştır.²⁸

PKOS için diğer aday genler leptin, resistin ve TNF- α , dopamin reseptör geni dahil olmak üzere sayıları 50'yi bulan genler vardır. Erken dönemlerdeki tarama çalışmaları follistatin geninin PKOS'da aşırı eksprese edildiğini desteklemektedir. Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması FSH düzeyini azaltarak foliküler arresti açıklayabilir. Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır. Çalışılmış olan 50 civarındaki genden insülin reseptör geni olan fibrillin 3(19p13.2) geni dışındakileri sonuç vermemiştir.²⁹

Günümüzde intrauterin aşırı androjen maruziyeti tarafından indüklenen epigenetik bir fenomen üzerinde durulmaktadır. İntrauterin aşırı androjene maruziyet, doğumdan sonra androjen düzeyleri normale dönmüş olsa bile sonraki hayatta ovaryan disfonksiyon ve hiperandrojenizm gelişiminde etkilidir. İntrauterin gelişme geriliği de yine insülin rezistansı gelişiminde etkili görülmüştür.³⁰ Dolayısıyla intrauterin ortamın erişkinlikteki gen aktivitesi üzerinde etkili olduğu konusunda şüphe yoktur.³¹ Overlerin polikistik farklılaşması üzerinde TGF- β tarafından regüle edilen bir ekstrasellüler matriks proteininin etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır.³² Androjenler bu proteinin, AMH gibi TGF- β ailesi proteinlerinin üretimini artırmakta, androjen sentezinde esas önemli enzim olan CYP17 ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu bağlamda patofizyolojinin temelinde hiperandrojenizmin olduğunun kabul edilmesi ile hiperandrojenizme bağlı semptomları tedavi etmektense primere yönelik etkin tedavi yöntemlerinin araştırılması gerektiği üzerinde durulmaktadır.³³

PKOS, reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen bir sendromdan ziyade intrauterin yaşamdan ölüme kadar bireyde çeşitli organ sistemlerinde etkileri izlenen daha geniş bir sendrom olarak ele alınmalıdır (Şekil 4).



Şekil 4 Polikistik over sendromu patogenezi³⁴

PKOS ile İlişkili Uzun Dönem Sağlık Riskleri

Klinik olarak PKOS, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize olup infertilite, hirsutizm, obezite, yüksek serum LH düzeyi, insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve endometrial kanser risklerinde artış ile ilişkilidir.³⁵ Bunun yanı sıra PKOS tanısı olan hastalarda depresyon, duygudurum değişiklikleri daha sık olarak bildirilmiştir.³⁶

Tablo 2. ACOG (2009) tarafından önerilen değerlendirme basamakları³⁷

Fizik muayene	Laboratuvar	Ultrasonografi	Opsiyonel testler
Kan basıncı	Biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları <i>Total ve serbest testosteron, SHBG</i>	Tipik polikistik over görünümünün izlenmesi	Amenore nedenini belirlemeye yönelik Gn düzeylerinin belirlenmesi
VKİ 25-30=fazla kilolu >30=obez	Diğer hiperandrojenizm nedenlerinin dışlanması <i>TSH, PRL, 17-OH progesteron, Cushing sendromu için tarama</i>	Endometriumu değerlendirme	Ovulasyon indüksiyonu uygulanacak veya hiperandrojenizm, insülin rezistansı stigmaları olan hastaların açlık insülin düzeyinin tayini
Bel çevresi >35 inç=anormal	Metabolik anormalliklerin değerlendirilmesi <i>OGTT</i>		PKOS bulguları geç ortaya çıkan hastalarda DXM supresyon testi veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının tayini (Cushing?)
Hiperandrojenizm ve insülin rezistansı stigmalarının gözlenmesi	Açlık lipit ve lipoprotein düzeylerinin değerlendirilmesi		

a) Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet

Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınarda diyabet öyküsü PKOS'ta diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir. PKOS'ta tanı almamış diyabet sıklığı %3-10 olup retrospektif çalışmalarda PKOS'ta 2-5 kat artmış diyabet riski bildirilmiştir.³⁸ PKOS tanısı olan bütün olgular 2 saatlik

75g oral glukoz tolerans testine (OGTT) tabi tutulmalıdır. Test sonucunun normal olması halinde en az 2 yılda bir veya eşlik eden risk faktörlerinin varlığında daha sık olarak OGTT tekrarlanmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalara kilo kaybı, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekirse metformin gibi insülin hassaslaştırıcı ilaçlar önerilmelidir. Tip2 diyabet gelişimi açısından bu olgular yıllık olarak takip edilmelidir.³⁹

Cochrane derlemesinde, metabolik sendromdan korumada oral kontraseptifler ile metforminin tedavi etkinliğini tam olarak açıklayabilecek çalışma sayısının yeterli olmadığı belirtilmiştir.⁴⁰

b) Kardiyovasküler hastalık

PKOS'lu hastalarda eşlik eden hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite nedeniyle artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur.⁴¹ Ayrıca sendromda tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁴²

Yakın zamanda yayınlanmış olan bir makalede azalmış fibrinolitik aktivite, artmış insülin rezistansının yanı sıra yüksek serbest testosteron düzeylerinin başka faktörlerden bağımsız olarak PKOS'ta artmış kardiyovasküler morbiditeden sorumlu olabileceği belirtilmiştir.⁴³ PKOS tanısı alan tüm hastalar VKİ, bel/kalça oranı, lipid profili ve lipoprotein düzeyleri ile metabolik sendrom risk faktörleri açısından takip edilmelidir.³⁷

Oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması şeklinde tanımlanan oksidatif stres, kardiyovasküler hastalık gelişimine sebep olan diğer önemli bir risk faktörüdür. PKOS'ta yapımı artan serbest oksijen radikallerinin de doku hasarına neden olduğu öne sürülmüştür.⁴⁴

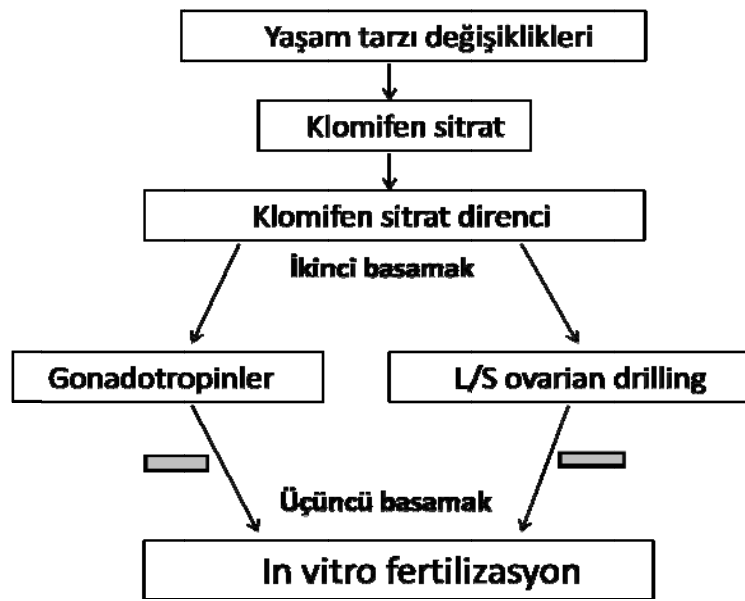
Kardiyovasküler hastalıklardan ve tip2 diyabetten korunmaya yönelik en iyi öneri yaşam tarzı değişiklikleridir. Ancak uygun olgularda insülin hassaslaştırıcı ilaçlar ve statinler de önerilebilir.⁴⁵

c) Kanser

PKOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom

riskini arttıracak özelliklerdir. Artmış endometrium kanseri, endometrial hiperplazi riski nedeni ile amenoreesi veya oligomenoreesi olan hastalarda düzenli olarak progesteron çekilme kanamasını sağlamak kabul gören yaklaşımdır.³⁷ Ayrıca PKOS tanısı olan ve anormal uterin kanama ile başvuran hastalar endometrial biyopsi ile değerlendirilmelidir. Meme kanseri riskine karşılık taramayı önerebilmek için elde yeterli veri mevcut değildir.⁴⁶ Yeni bir çalışmada bu hasta grubunda endometrium kanseri riski 2,7 kat artmış olarak bildirilirken farklı olarak over kanseri riski de 2,5 kat artmış olarak bildirilmiştir. Ancak yine de PKOS ve over kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁷

Ovulasyon İndüksiyonu Yöntemleri



Şekil 5 PKOS Tedavi Algoritması⁴⁸

Kilo verilmesi

PKOS hastalarının %66'sında VKİ > 25 kg/m² olup, obezite ise %42 oranında görülmektedir.⁴⁹ Obezite tedavisi ovulasyon indüksiyonunda önemli bir adjuvan tedavi şekli olarak görülmektedir. Ovulasyon indüksiyonunun temel riskleri, obezitenin gebelikte getireceği riskler ve genel sağlık üzerine olan olumsuz etkisi obezite tedavisini medikal ovulasyon indüksiyonu öncesi gerekli hale getirmektedir.

Obezite, bozulmuş pulsatil GnRH salınımı, azalmış SHBG değerleri, insülin rezistansı, hiperandrojenizm, artmış leptin düzeyleri ile ilişkili olarak fertilitiyi azaltan bir faktördür. Obezitenin anovulasyon, gebelik kayıpları, preeklampsi, gestasyonel diabetes gibi gebelik komplikasyonları³⁶ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obezite, aynı zamanda ovulasyon indüksiyonuna geç yanıt verilmesi veya yanıt alınamaması ile de ilişkilidir.⁵⁰ Kilo verilmesi ile insülin direncinin azaldığı, ovulasyon hızının ve ovulasyon indüksiyonunun başarısının arttığı kabul edilmektedir.⁵¹ Kilo kaybı ile beraber SHBG seviyeleri azalmakta, serbest androjen indeksi azalmakta, testosteron seviyeleri azalmakta ve sonuçta siklus düzeni sağlanmaktadır.⁵² Spontan gebeliklerin en az %5 lik kilo kaybından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁴⁸ Ancak gebelik oranlarındaki artış ve gebelik komplikasyonlarındaki azalmayı gösteren çalışmalar sınırlıdır.

Obezitenin, yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) siklus iptali, yüksek gonadotropin dozlarına gereksinim, artmış abortus sıklığı gibi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar olmakla birlikte⁵³ obezitenin, YÜT'nin başarısında ve bu yolla elde edilen gebelik sonuçları üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını savunanlar da vardır.⁵⁴

Fazla kilolu PKOS'lu kadınlarda kilo verilmesinin ve düşük kiloda kalmanın aynı zamanda diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları ve endometriyal kanser riskini de azaltmak açısından önemli olduğu mutlaka vurgulanmalı ve bu kadınlara kilo vermeleri ve erişilen düşük kiloda kalmaları önerilmelidir.

Ovulasyon İndüksiyonu-Medikal Tedaviler

PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce infertilite tetkikleri tamamlanmalı, hipofiz, adrenal ve tiroid fonksiyonları araştırılmalı, gebelik için ön testler (ör. Rubella, Rh uyumsuzluğu) yapılmalı, şişman hastalar diyet ve egzersizle zayıflamaya teşvik edilmeli, folik asit (400 µg/gün) önerilmeli, hastanın bulunduğu duruma göre uygun indüksiyon protokolü seçilmelidir.

PKOS hastalarında infertilitenin ana nedeni anovulasyon olduğundan, gebelik istenildiğinde ovulasyonu sağlamak gerekmektedir. PKOS'taki ovulasyon indüksiyonunda amaç tek dominant follikül gelişiminin sağlanmasıdır.

Komplikasyonsuz başarılı bir sonuç için hasta serum E₂ düzeyleri ve ultrasonografi ile monitorize edilmelidir.

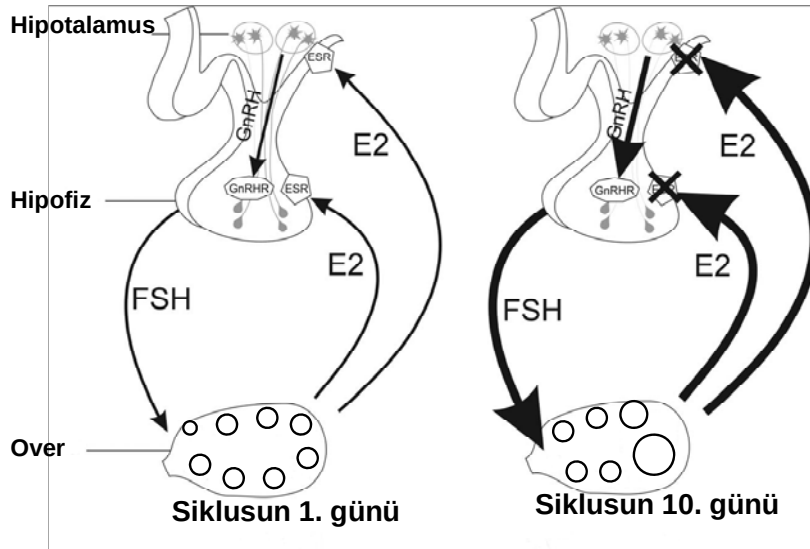
Anti-östrojenler

Klomifen sitrat (KS); 1956 yılında sentezlenmiş, 1961’de klinik uygulamaya girmiş ve 1967’de infertilite tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır.⁵⁵ KS iki stereoizomerin rasemik karışımıdır. KS tabletleri, %62 enklomifen, %38 zuklomifen içermesine rağmen zuklomifenin plazma düzeyi daha yüksek olarak tespit edilmektedir ki bu da enklomifenin hızlı eliminasyonuna bağlanmaktadır. Enklomifen kısa yarılanma ömrüne sahipken, zuklomifen uzun bir klirens süresine sahiptir. İki izomer in vitro olarak farklı agonistik ve antagonistik etkiye sahiptirler, zuklomifen daha östrojenik etkilidir. Eldeki veriler doğrultusunda zuklomifenin daha potent ve ovulasyon indüksiyonundan esas sorumlu izomer olduğu düşünülmektedir.⁵⁶

KS hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksı sağlam ve anovulatuvar infertilitesi olan hastalarda ilk seçenek olan ve en çok kullanılan ajandır. KS, hipotalamusta stoplazmik nükleer reseptör kompleksi düzeyinde 17 β östradiolün kompetitif antagonisti olarak etkisini gösterir, endojen östrojenin ‘negatif feed-back’ etkisini azaltır ve GnRH salınımını artırır, aynı zamanda hipofizin GnRH’ye olan duyarlılığını da artırır (Şekil 6).⁵⁷ Sonuç olarak hipofizden FSH ve LH salınım frekansı ve düzeyini arttırarak ovaryan folliküllerin ovulasyona ulaşmasını sağlar.⁵⁸ Over üzerine direkt östrojenik etki ile granuloza hücrelerinin gonadotropinlere duyarlılığını arttırdığı da varsayılmaktadır.⁵⁶ Beş günlük uygulamayı takiben geç folliküler fazda FSH’ın düşmesine izin verilmekte ve böylelikle monofolliküler bir ovulasyon sağlanmış olmaktadır.

Preparatlar ve rejimler: Yarı ömrü yaklaşık 5-7 gündür. Beş günlük uygulama sonrasında 30 gün boyunca serumda zuklomifen izomeri tespit edilebilir ve uygulamadan sonra 6 hafta boyunca gaytada KS metabolitlerine rastlanabilir.⁵⁹ Birçok hastada konvansiyonel olarak 50 mg/gün, doğal adet veya progesteron çekilme kanamasının 2.-5. günlerinde başlanıp 5 gün kullanılmaktadır. FDA tarafından siklus başına önerilen maksimum dozun 750mg olması doğrultusunda

önerilen maksimum günlük doz 150mg/gün olup her ne kadar 250mg/gün dozuna çıkılabileceğini belirten çalışmalar olsa da daha yüksek dozların yararı gösterilmemiştir.⁶⁰ Aşırı yanıt veren hastalarda doz 25 mg/gün olarak değiştirilebilir.



Şekil 6 Kломifen sitrat etki mekanizması

Klinik sonuçlar: KS tedavisini takiben %60-85 hastada ovulasyon gerçekleşmektedir.⁶¹ İlk siklusta yanıt veren hastaların % 85'i diğer siklularda da yanıt vermeye devam etmektedir. Ovule olan hastaların siklus başına gebelik oranları ise yaklaşık %22 olarak bulunmuştur.⁶² Altı siklus sonunda kümülatif canlı doğum oranı %50-60 olarak belirlenmiştir.⁶³ Gebeliklerin %75'i ilk 3 siklusta oluşmaktadır. Dickey ve ark. 3381 KS+IUI siklusunu incelemişler ve kümülatif gebelik oranlarını 1,2,3,4. sikluslar sonunda sırası ile %10, %19.5, %28.4 ve %37.0 olarak bulmuşlar, ortalama gebelik oranlarının 5 ve 6.siklularda %2,8 oranında azaldığını ve 6. siklustan sonra gebelik oluşmadığını belirtmişlerdir.⁶⁴ Tedavinin 6 ovulatuar siklus sonrasında değiştirilmesi önerilmekle birlikte kişisel faktörler göz önünde bulundurularak ve hasta ile konuşularak maksimum 12 siklusa kadar devam edilebileceği de belirtilmiştir.⁶⁵

Transvajinal USG (TV USG), folliküler gelişimi, ovulasyonu ve ilişki için zamanlamayı belirlemede yardımcı olabilir. TV USG aynı zamanda multifoliküler

gelişimi dolayısıyla çoğul gebelik riskini ve OHSS'yi öngörmeyi sağlayabilir. Ancak TV USG ile monitorizasyonun gebelik sonuçları üzerinde iyileştirici etkisi olmadığı düşünülmektedir.⁶⁶ Bazıları sadece ilk siklusta fazla cevabı görmek amacıyla monitorizasyonu önerirken⁶⁴ pek çok merkezde her siklusta monitorizasyon yapılmaktadır.

Monitorizasyonun yapılmayacağı hastalarda tedaviye başlamadan önce ovaryan ve endometrial morfolojinin belirlenmesi için TV USG yapılması ve luteal faza denk gelecek şekilde serum progesteron değerinin ölçülmesi önerilmektedir.

Ovulasyonu garantilemek amacıyla rutin hCG verilmesinin gebelik oranlarını arttırmadığı kabul edilmektedir.⁶⁷ Eğer takipte follikül çatlamamış ise bunu hCG ile çatlatmak yerine bir sonraki siklusta doz artışı yapılması daha yararlı görülmektedir.

KS ile ovulasyon sağlanamaması şeklinde tanımlanan KS direnci %20-25 sıklıkta bildirilmiştir.⁶⁸ KS tedavisine yanıtı etkileyen başlıca faktörler yaş, obezite, hiperandrojenizm, over volümü, menstrual düzensizlik, insülin rezistansı, kan glukoz ve leptin düzeyi, amenore varlığı (oligomenoreye karşıt olarak) olarak öne sürülmüş olmakla birlikte hala KS direncinin esas nedeni bilinmemektedir.^{69,70} Kalorimetrik otomatik direkt ölçüm metodu ile antioksidan kapasitenin belirlenmesinin KS'a over yanıtını öngörmeye faydalı olacağı varsayılmıştır.⁷¹

KS ile hastaların %60-85'inde ovulasyon sağlanmasına rağmen bu hastaların yaklaşık yarısında gebelik oluşmaktadır.⁷² Ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki farklılığın KS'ın endometriyum, servikal mukus ve tübal geçiş üzerindeki antiöstrojenik etkilerine bağlanabileceği belirtilmiştir.⁷³ İdiosinkrazik yanıt olarak kabul edilen antiöstrojenik etkinin sonucu olarak endometriumda ve servikal mukusta değişikliklerin olabileceği ancak ovulatuar sikluslarda bunun gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğine dair yeterli veri olmadığı da belirtilmiştir.⁷⁴

KS tedavisinde %13-25 arasında değişen abortus oranları bildirilmektedir. KS'a ilişkin ektopik gebelik sıklığında artış ile ilgili yayınlar daha çok IVF çalışmalarına dayanmakta olup tübaya olan anti-östrojenik etkinin ve subfertil hastalardaki mid-tübal anomalilerin bu artışta etkili olduğu düşünülmüştür.⁷⁵

KS direnci varlığında gonadotropin uygulamasına geçmeden önce seçilmiş olgularda laparoskopik ovarian drilling, KS ve metformin kombinasyonunun denenebileceği belirtilmiştir.⁷⁶

Yan etki ve komplikasyonlar: KS tedavisi sırasında %10 civarında görülebilen ateş basmaları dışında, yan etki az görülmektedir. Bulantı, kusma, hafif deri reaksiyonları, meme hassasiyeti, baş dönmesi ve geriye dönüşlü saç dökülmesi olabilir fakat bunlar %2'nin altında görülmektedir. Midriazise bağlı geriye dönebilen bulanık görme yine az sayıda hastada görülebilmektedir.

Bazı yayınlarda 12 ay süreyle KS kullanılması halinde artmış over kanseri riskinden bahsedildiğinden bazı ülkelerde kullanımı 6 ayla sınırlandırılmıştır.⁷⁷ Çoğul gebelik oranı <%10 olup OHSS ise oldukça nadirdir.⁷²

İnsülin Hassaslaştırıcılar

İnsülin rezistansı ve sekonder hiperinsülinemi PKOS'lu kadınların %64'ünü etkiler.⁷⁸ Birçok PKOS hastasının ovaryan disfonksiyonunun patofizyolojisinde insülin direnci önemli rol oynamakta ve insülin sensitize edici ajanlar ovulasyon indüksiyonu için kullanılmaktadır. İnsülin hassaslaştırıcı ilaçlar diabetiklerde glukoz seviyesini, diabetik olmayanlarda insülin seviyesini azaltırlar. Metformin, rosiglitazon ve pioglitazon bu grupta yer alan ilaçlar olup bu amaçla en sık kullanılan ilaç metformindir.

Metformin (dimetilbiguanid), 1920'lerde tanımlanmış, tip 2 diyabet tedavisi için 1957'de kullanıma girmiştir.⁷⁹ Ovulasyon indüksiyonu için ilk kullanımı 1994 yılında olmuştur. Antihiperglisemik olarak etki eder. Hepatik glukoz üretimini inhibe ederek, kas hücrelerinin glukoz alımını ve kullanımını artırarak insüline olan duyarlılığı artırır. Bu olaylar sonucunda insülin direnci, insülin sekresyonu ve serum insülin düzeyleri azalır. Bir çalışmada metforminin insülin sensitivitesini düzelttiği, LH, total ve serbest testosteronu azalttığı, FSH ve seks hormonu bağlayıcı globülini arttırdığı gösterilmiştir.⁸⁰ Diğer bir çalışmada anovulatuvar hastalarda hiperinsülineminin düzeltilmesi, menstrual siklusun normale dönmesi, spontan ovulasyonların sağlanması, metforminin yararlı etkileri olarak görülmüş ve sonuçta fertilitenin sağlanmasında faydalı bulunmuştur.⁸¹ Metformin uygulamasını takiben LH ve prolaktin ile birlikte testosteron ve insülin salınımında azalma olması ovulasyonu kolaylaştıran faktörler olarak değerlendirilmiştir.⁸² Metformin kullanımının PKOS ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar, insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi üzerinde iyileştirici etkiye sahip olduğu ayrıca vurgulanmıştır.⁸³

Preparatlar ve rejimler: Araştırmacılar oral metformine 500 mg/gün olarak başlanmasını ve günde 3 kez alınmasını önermektedirler.⁷⁹ Görülen yanıtı göre bu doz 1000 mg/gün, günde 2 kez olarak değiştirilebilir. Maksimum dozu günde 3 defa 850mg (2550mg)dır.

Klinik sonuçlar

KS fertilite ilacıdır, hipotalamus hipofiz aksında negatif feed-back'i bloke ederek ovulasyon indüksiyonu yapar, hızlı etki eder. KS gebelik isteği olan hastalarda ilk seçenek olmalıdır. Bunun yanı sıra metformin metabolizma üzerinden etki eder. Etkisinin görülmesi için daha uzun süre kullanmak gerekir. Böylece KS ile olan çoğul gebelik oranı da (%10) görülmez. Metforminin, gebeliği hemen istemeyen, genç aynı zamanda ovulasyon problemi olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. KS uygulaması öncesinde metformin kullanımı ile ilgili Selanik konsensusunda görüş bildirilmemiş olmakla birlikte ovulasyon indüksiyonundan 2-3 ay önce metformin ile tedaviye başlamanın avantajı obez olan hasta grubunda kilo vermenin sağlanması, ovulasyon ve gebelik oranlarında artış görülmesidir. Gebelik olması halinde metformin kesilmeli veya devamı için uzman görüşüne başvurulmalıdır.⁸⁴

Metformin kullanımı ile ilgili çalışmaların çoğu küçük ve kontrolsüz olgu serileridir. En çok elde edilen bilgi, obez hiperinsülinemik PKOS'lu hastaların menstrual düzenlerinin yeniden sağlanması ile ilgilidir. Ovulasyon indüksiyonu sonuçları da bu hasta grubunda verilmiştir. Costello ve ark. gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna metformin eklenmesini değerlendirmişler; ovulasyon ve gebelik oranlarında artış gözlememişlerdir. YÜT sikluslarında gebelik ve canlı doğum oranlarının aynı olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁵ Siebert ve ark. KS, KS+metformin grupları arasında ovulasyon oranları açısından fark görmemişler, primer tedavide metformin kombinasyonunun yarar sağlamadığını ve metforminin sadece KS'a dirençli olgularda düşünülebileceğini belirtmişlerdir.⁸⁶ Yayınlanmış olan bir başka meta-analizde de KS rezistansında metformin eklenmesi ile ovulasyon oranlarının anlamlı şekilde arttığı belirtilmiştir.⁸⁷ Moll ve ark. da yayınladıkları bir meta-analizde KS'a metformin eklenmesinin canlı doğum oranlarını arttırıcı etkisinin sadece KS'a rezistan olgularda kullanılması halinde belirgin olduğunu

vurgulamışlardır. Bu olgularda metformin+KS kombinasyonunun LOD ve gonadotropinlere geçmeden önce denenebileceğini belirtmişlerdir.⁸⁸

Cochrane derlemesinde PKOS'lu hastalarda metformine YÜT siklusları öncesinde başlanarak sonrasında da devam edilmesinin OHSS riskinde azalma sağlamakla birlikte gebelik ve canlı doğum oranlarında artış sağlamadığı, bu konuda daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.⁸⁹

Qublan ve ark. IVF sikluslarında ovulasyon indüksiyonundan 1 ay önce metformin başladıkları siklusları değerlendirmişler; plasebo ve metformin grubunda transfer edilen embryo sayıları aynı olmasına rağmen, metformin grubunda gebelik oranları daha yüksek ve abortus oranları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca metformin kullanımı ile ilgili fetal anomaliye rastlanmamıştır.⁹⁰

Kazerooni ve ark. KS'a dirençli PKOS olgularında ovulasyon indüksiyonu öncesi kısa süreli metformin uygulamasının takip eden KS uygulamasında endometrium kalınlığı, ovulasyon ve gebelik oranları üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.⁹¹

Ortalama VKİ:27kg/m² olan hasta grubunda tek başına metformin ve KS etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada her iki grup arasında ovulasyon oranları açısından fark olmadığı, klinik gebelik oranlarının metformin grubunda daha iyi olduğu belirtilmiştir.⁹² Yine aynı araştırmacı tarafından düzenlenen çok merkezli prospektif bir çalışmada çalışma grubuna 6 ay boyunca 1700mg/gün metformin, kontrol grubuna KS uygulanmıştır. Gruplar arasında kümülatif gebelik oranları açısından fark gözlenmemiştir.⁹³

Yaralı ve ark.'ın yaptığı çalışmada rFSH ile birlikte metformin uygulamasının insülin seviyeleri ve ovaryan yanıtta önemli farklılık yaratmadığı saptanmıştır.⁹⁴

İnsülin hassaslaştırıcı ilaçların obez olmayan hastalarda kullanımı tartışmalı olmakla birlikte metforminin obez olmayan, insülin resistansı bulunmayan hastalarda da ovulasyon oranlarını arttırdığını, testosteron düzeylerini azalttığını gösteren çalışmalar vardır.⁹⁵

Metforminin PKOS ile ilişkili metabolik komplikasyonlar üzerindeki iyileştirici etkisini test etmeye yönelik düzenlenen çalışmada kısa süre yüksek doz metformin uygulamasının metabolik belirteçler ve üreme fonksiyonu üzerine etkisinin çok düşük düzeyde olduğu vurgulanmıştır.⁹⁶

PKOS hastalarında artmış abortus sıklığı, hiperinsülinemiye bağlı azalmış glikodelin salınımının endometrium üzerindeki olumsuz etkisine bağlanmıştır. Metformin uygulaması ile glikodelin salınımında artış sağlanabileceği düşünülse de erken gebelik döneminde metformin verilmesiyle düşük riskinin azaltılabileceği düşünceleri net değildir.⁹⁷

American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines PKOS'lu obez hastalarda, AEPS PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransının tedavisi için metforminin kullanılabileceğini bildiriyor. Selanik konsensusunda da benzer şekilde insülin hassaslaştırıcı ilaçların PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek olamayacağı, obez, insülin rezistansı olan hastalarda tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca KS'a metformin eklenmesinin avantajlı gözükmediği vurgulanmıştır.⁴⁸

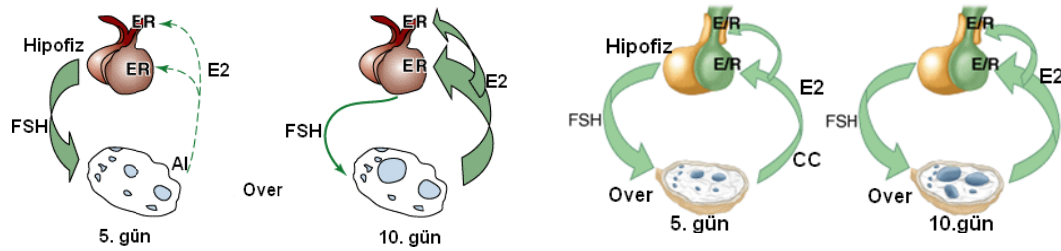
Sonuç olarak metforminin üreme fonksiyonlarını iyileştirici ve metabolik komplikasyonları engelleyici etkisi sınırlıdır. Polikistik over sendromu ile ilişkili metabolik komplikasyonların önlenmesinde, hirsutizm ve akne tedavisinde oral kontraseptiflerle metforminden hangisinin daha etkili olduğunu gösteren net veri yoktur. Bunun yanı sıra obezitenin metabolik komplikasyonlar üzerine belirgin olumsuz etkileri vardır. Dolayısıyla anovulatuvar, obez PKOS hastalarına infertilite tedavisi öncesi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.⁹⁸

Yan etkiler ve komplikasyonlar: Metformin tedavisinde yan etki olarak %10-25 oranında bulantı ve kusma görülebilir. Ayrıca barsak duvarında laktik asit birikimine bağlı ishal olabilir. FDA kategori B olup diyabetik hastaların gebe kalmasıyla artmış bir anomali riskine rastlanılmamış, in vitro çalışmalarda teratojenite gösterilmemiştir. Çok nadiren, hepatik veya renal hastalığı olanlarda laktik asidoz gelişebilir.⁹⁹

Thiazolidinedion grubu ilaçlar PKOS'lu hastalarda kullanılmış insülin azaltıcı ilaçlar olup bunların kullanımı ile oluşan major risk karaciğer toksisitesidir. Geniş randomize bir çalışmada troglitazon ovulasyon indüksiyon ajanı gibi etkili bulunmuştur. Fakat ölümcül karaciğer toksisitesi nedeniyle FDA tarafından ilaç kullanımdan çekilmiştir. Pioglitazon ve rosiglitazon C grubu ilaçlardır. Rosiglitazone ile ilgili artmış kardiovasküler morbidite bildirilmiştir.¹⁰⁰

Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri yaklaşık 20 yıldır postmenopozal ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Aromataz, sitokrom P450 hemoprotein olup androstenedion ve testosterondan östron ve östradiol sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Aromataz inhibitörleri bu enzimi kompetitif olarak bloke ederek östrojen yapımını baskırlar. Böylece hipotalamik-hipofizer yolda gonadotropin salınımını ve follikül uyarımını arttırırlar. Santral feed-back mekanizma aromataz inhibitörlerinin kullanımında intakt kalmaktadır. KS kullanımındaki aksine östrojen reseptörlerinde azalma olmamaktadır. Östrojen düzeylerindeki artış FSH düzeylerinde baskılanmaya neden olmakta ve sonuçta dominant follikül büyürken daha küçük olan folliküller atreziye gitmektedir. Bu durum vakaların çoğunda tek bir dominant follikül gelişimini ve mono ovulasyonu sağlamaktadır. KS'a bağlı E₂ reseptör blokajı geç folliküler dönemde de devam ederken aromataz inhibitörlerinin kullanımında ise bu blokajın kalkmış olduğu gözlenmektedir (Şekil7). KS için öne sürülen servikal mukus ve endometrium üzerindeki olumsuz etkiler de aromataz inhibitörleri ile görülmemektedir.



Şekil 7 Klorfen sitrat ve aromataz inhibitörlerinin etki mekanizmalarının karşılaştırılması.

Preparatlar ve rejimler: İkinci kuşak fadrozol, üçüncü kuşak anastrozol ve letrazol jinekolojik alanda denenmiştir. Letrazolün, KS'a dirençli hastalarda 2,5 mg 3.-7. günler arası verildiğinde ovulasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Selektif non-steroidal aromataz inhibitörleri KS'a göre kısa yarı ömre sahiptir. Bu ajanlar oral alınabilmekte, maksimum plazma konsantrasyonuna 1. saatte ulaşmakta ve yarılanma ömürleri yaklaşık 45-48 saat olup 17 günde vücuttan tamamen atılmaktadırlar. Karaciğerde metabolize edilip safra ve idrar yolu ile

atılmaktadırlar.¹⁰¹ Letrozol 2.5-7,5 mg/gün, anastrozol 1mg/gün (3.-7. günler) genel uygulama şeklidir.

Klinik sonuçlar: Letrozol, spesifik, geri dönüşümlü, non-steroidal aromataz inhibitörü olup yapılan çalışmalarda ovulasyon indüksiyonunda KS'a alternatif olarak gösterilmektedir.¹⁰² KS ve letrozol etkinliklerini karşılaştıran çalışmalarda letrozol grubunda ovulasyon ve gebelik oranları yüksek, abortus ve çoğul gebelik oranları düşük olarak bulunmuştur. Multifoliküler gelişim ise KS grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir.¹⁰³ Ancak prospektif randomize bir çalışmada letrozolün KS ile karşılaştırılınca PKOS hastalarında ilk tedavi seçeneği olmak için üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.¹⁰⁴ Aynı araştırmacılar tarafından beş gün yerine 10 gün letrozol ile ovulasyon indüksiyonu sonunda matür follikül sayısı ve gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu savunulmuştur.¹⁰⁵

Healey ve ark. yaptıkları çalışmada gonadotropin tedavisine letrozol eklenmesinin, gonadotropin dozunun ve preovulatuvar follikül sayısının azalmasını sağladığını bulmuşlardır.¹⁰⁶

Tüm bu çalışmalara rağmen Selanik konsesusunda aromataz inhibitörlerinin rutin ovulasyon indüksiyonu amacıyla klinik kullanımını önerebilmek için henüz yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir.⁴⁸

Yan etkiler ve komplikasyonlar: Kemik ağrısı, baş ağrısı, ateş basması, sırt ağrısı, bulantı, dispne, periferik ödem gibi bildirilmiş yan etkiler daha çok uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkar.

Aromataz inhibitörlerinin ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanımı konusunda tartışmalı noktalardan birisi de potansiyel teratojenik etkileridir. Letrozol veya KS ile tedavi sonrası oluşan gebeliklerden doğan 911 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada iki grupta majör ve minör malformasyonlar açısından fark gözlenmemiştir.¹⁰⁷ Ancak letrozol kullanılarak uygulanan YÜT siklusları sonrasında doğan yenidoğanlarda artmış iskelet malformasyonları ve konjenital kalp hastalıkları bildirilmiştir.¹⁰⁸

Gonadotropinler

KS direnci durumunda bir sonraki basamak gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu veya ovaryan drilling uygulamasıdır.⁴⁸ Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce yapılması gereken en önemli işlem eğer daha önce yapılmadıysa tübal patensin değerlendirilmesidir.

1927 yılında Ascheim ve Zondek gebe kadın idrarında ön hipofizden salınan gonadotropinler ile aynı fonksiyonu gösteren bir madde bulmuşlardır. Bu maddeye ‘gonadotropin’ veya ‘prolan’ adını vermişlerdir. İlk preparat LH ve FSH içermekte olup satışı 1950 yılında onay almıştır. Sekonder amenoresi olan bir hastada kullanılarak ilk gebeliğin elde edilmesi ise 1961 yılında olmuştur ki bu gebelik 1962 yılında canlı doğum ile sonuçlanmıştır.¹⁰⁹

Yüksek LH seviyesinin fertilizasyon oranları ve embriyo kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğinden yola çıkarak monoklonal antikor tekniği ile 1983’te üriner FSH üretilmiştir.¹¹⁰ Rekombinant DNA teknolojisi ile glikoprotein hormonların subünitelerini ve hormon spesifik subünitelerini kodlayan insan genlerinin çin hamster over hücrelerine transfer edilmesiyle rekombinant FSH (rFSH) üretilmiş ve 1996’da kullanıma girmiştir.¹¹¹ Bir başka uzun etkili protein olan FSH C-terminal peptit (FSH-CTP) 2001 yılında üretilmiştir. FSH-CTP kullanımı ile ilk canlı doğum 2003 yılında bildirilmiştir.¹¹² Daha uzun etkili ve serum konsantrasyonu aynı miktardaki rFSH’ya göre 6 kat daha yüksek olan hiperglikozile FSH’ın kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Gonadotropin Preparatları

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu tercih edildiğinde değerlendirilecek noktalardan biri tercih edilecek gonadotropin türüdür. Farklı gonadotropin preparatlarının bazı özellikleri Tablo 3’te özetlenmiştir.

Human menopozal gonadotropin

Human menopozal gonadotropin (HMG) eşit miktarda 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir. İntramüsküler olarak uygulanır.

Yüksek saflıkta HMG

Eşit miktarda FSH ve LH içeriğine sahiptir. HMG'den farklı olarak subkütan olarak da uygulanabilir. Saflık derecesi %95-99 civarındadır.

Saflaştırılmış üriner FSH

Daha ileri saflaştırma yöntemleri ve kromatografik yöntemlerle postmenapozal kadın idrarı anti-hCG antikoru içeren ortamdan geçirilerek HMG'nin içinden LH benzeri aktivite gösteren proteinlerin ayrılması sonunda saflaştırılmış FSH elde edilmiştir. HMG'ye göre daha saf olup, % 90 oranında üriner protein içerir. Bir ampul üriner FSH(uFSH), 75IU FSH aktivitesi, <%1 LH aktivitesi içerir. Üriner FSH de IM uygulanır.¹¹³ Üriner FSH'nın IM uygulama sonrası yarı ömrü yaklaşık 35 saat olarak belirlenmiştir.¹¹⁴

Yüksek saflıkta üriner FSH

Poliklonal antikorlarla LH'nın çıkarılması ile biyolojik saf üriner FSH elde edilir. Ancak preparat hala üriner proteinler içermektedir. FSH spesifik monoklonal antikorların kullanılması ile daha yüksek saflıkta üriner FSH üretimi gerçekleşmiştir (highly purified (HP) urinary FSH). Bu preparat 0.1 IU den az LH ve %5 den az identifiye edilmemiş üriner protein içermektedir. FSH aktivitesi 100-150 IU/mg dan 10 000 IU/mg çıkmıştır. Yüksek oranda saflaştırılmış ve yabancı protein içeriği çok azaltılmış olmasından dolayı cilt altına da uygulanabilir.¹¹⁵

Rekombinant FSH

Rekombinant FSH daha fazla oranda daha az asidik izoformları içerir. Daha az asidik formların klirensi hızlıdır ve yarı ömürleri daha kısadır. Folitropin α 1995 yılında Gonal F[®] olarak, folitropin β ise 1996 yılında Puregon[®] olarak kullanıma girmiştir. Sınırsız üretim imkanı, yüksek saflık, iyi tolere edilmesi, antikor formasyonunun olmaması, üriner proteinler içermemesine bağlı azalmış enfeksiyon ve lokal-sistemik allerjik reaksiyonlar rFSH'nın başlıca avantajlarıdır. Rekombinant FSH kullanımının bir diğer avantajı ise low-dose protokolde kullanılması halinde doz ayarının kolay ve siklus iptali oranlarının diğer preparatlara göre daha düşük olduğunun belirlenmiş olmasıdır.¹¹⁶ Rekombinant FSH subkütan olarak

uygulanabilir, yarı ömrü yaklaşık 1-1,5 gündür. Subkütan enjeksiyonu takiben uygulanan dozun 2/3'ü sistemik dolaşıma geçmektedir. Yüksek VKİ Emilimi olumsuz yönde etkilemektedir.¹¹⁷

	HMG	uFSH	HP-uFSH	HP-HMG	rFSH
İçerik	FSH+LH	FSH	FSH	FSH+LH	FSH
Saflık	<%5	<%5	>%95	%95-99	%100
Uygulama şekli	IM	IM	SC-IM	SC-IM	SC-IM
Fiyat	26,4TL/ 75 IU		28,51TL/ 75 IU	40,63TL/ 75 IU	53,46TL/ 75 IU

Tablo 3 Farklı gonadotropin preparatlarının özellikleri

Gonadotropin tedavi protokolleri

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda konvansiyonel protokoller, multifoliküler gelişim, çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu oranlarının yüksek olması nedeniyle terk edilmiştir. Gonadotropinlerle tek bir dominant follikül geliştirip gebelik elde etmek için günümüzde en sık uygulanan protokoller low-dose step-up ve low-dose step-down indüksiyon protokolleridir.

Konvansiyonel step-up protokolü: Günlük FSH başlangıç dozu 75–150 IU'dur. Gerektiğinde her 5-7 günde bir 75 IU FSH artımı yapılmaktadır. Kümülatif gebelik oranları %21-75 arasında değişmekle beraber çoğul gebelik oranları %36'larda, OHSS sıklığı % 14'lerde bulunmuştur.¹¹⁸

Low-dose step-up protokolü: Low-dose step-up protokolü 1990'lı yıllarda geliştirilmiştir.¹¹⁹ FSH penceresi denen dönemde FSH seviyesini eşik değerin üzerinde tutarak tek dominant follikülü seçmeyi amaçlar.

Bu protokolde başlangıç dozu günlük 50–75 IU olarak belirlenmiş olup ciltaltı veya intramüsküler olarak uygulanmaktadır. On dört gün sonunda TV USG ve serum E₂ (2-3 gün arayla) ile yanıt alınamıyorsa doz arttırılır. Haftalık olarak günde

37,5 IU artırımlar yapılır ve total doz 225 IU geçmez. Kontroller sırasında >10 mm follikül görüldüğünde follikül çapı 17-18 mm olana kadar o dozda devam edilir ve bu noktada folliküler matürasyonu ve ovulasyonu tetiklemek için hCG uygulanır. Tedavinin 35. günü olduğu halde folliküler yanıt alınamazsa siklus iptal edilir. Kan progesteron düzeyi hCG'den 6-8 gün sonra ölçülerek ovulasyon olup olmadığı belirlenir (5 ng/ml üzeri ovulasyonu gösterir) ve hCG'den sonraki 14. gün kanda gebelik testi yapılır. Gebelik oluşmaz ise ve önceki siklusta çok fazla sayıda follikül gelişimi sağlanmışsa sonraki siklusa daha düşük dozlarla (37,5 IU gibi) başlanıp artırımlar da düşük dozlarda yapılır. Bu protokol ile ovulasyon oranı %70, gebelik oranı %20 olarak bildirilmiş, çoğul gebelik sıklığında %5,7 azalma gözlenmiştir.¹²⁰

Yüksek monofolliküler gelişim oranı ve düşük çoğul gebelik oranları bu protokolün avantajları olmakla birlikte bu protokolün uygulanması ile özellikle obez hastalarda yüksek siklus iptali oranı ve uzun stimülasyon süresi dezavantaj olarak bildirilmiştir.¹²¹

Low-dose step-down protokolü: Doğal siklusta geç folliküler fazda FSH düzeyinde fizyolojik bir düşüş olmaktadır. Bu azalma önde giden follikülün dominansı kazanmasını, kohorttaki diğer folliküllerin atreziye gitmesini ve böylece monofolliküler gelişimi sağlamaktadır.¹²² Low-dose step-up protokolü bu fizyolojik durumu taklit etmemektedir. Bu nedenle Schoot ve ark. tarafından step-down protokolü önerilmiştir.¹²³ Low-dose step-down protokolünde indüksiyona spontan veya indüklenmiş bir menstruasyonun 3-5. günlerinde 150-250 IU/gün HMG veya FSH ile başlanır ve > 9 mm bir follikül görüldüğünde günlük doz üç günde bir 37,5 IU azaltılır. İndüksiyonun 3. gününde overlerde 9 mm'nin üzerinde follikül görülmemesi halinde doz 37,5 IU/gün arttırılarak 10 güne kadar bu dozda devam edilerek 9 mm ve üzeri follikül görüldüğünde step-down uygulanabilir. Arttırılmış doza rağmen 10 günde > 9 mm follikül görülmezse siklus iptal edilir. Step-down ile 75 IU/gün doza ulaşıldıktan sonra hCG uygulamasına kadar bu dozda devam edilir. Step-down rejiminin tecrübelerle göre en önemli sorunu bazı hastalar için başlangıç dozunun fazla olmasıdır. Bu sorunu gidermek için ardışık low-dose step-up ve step-down rejimleri önerilmiştir.¹²⁴

Ardışık Protokol: Bu protokolde step-up protokol gibi başlanır ancak ≥ 14 mm follikül görüldüğünde step-down uygulamaya geçilir.

Monitorizasyon

Siklus başlangıcında bazal USG yapılmalıdır. Seri USG takipleri sırasında >10 mm folliküllerin kaydedilmesi çoğul gebelik öngörüsü açısından faydalıdır. Çoğul gebelik ve OHSS riski nedeni ile Selanik konsensusunda kabul edilen ≥ 16 mm 3 ve daha fazla follikül varlığı veya ≥ 16 mm 2 ve daha fazla folliküle ek olarak ≥ 14 mm ilave 2 follikülün olması halinde siklus iptali önerilmiştir.⁴⁸

Gelişmekte olan tüm folliküller E_2 seviyesine katkıda bulunur. Tedavinin aktif fazında E_2 seviyeleri günlük %40-100 artış göstermelidir. Sınır değer merkezlere göre değişmekle birlikte hızlı yükselen veya >2500 pg/ml serum E_2 değeri siklus iptal kriteri olarak kabul edilmektedir.¹²⁵

Klinik sonuçlar

Farklı protokollerin etkinliklerinin karşılaştırılması

Low-dose step-up ve low-dose step-down protokollerini karşılaştıran bir çalışmada step-down protokol ile monofolliküler gelişim %88 oranında sağlanmış iken, bu oran step-up rejiminde %56 bulunmuş; step-down protokolde ortalama tedavi süresi 9 gün iken, step-up protokolde bu süre 18 gün olarak bulunmuştur.¹²⁶ Balasch ve ark. da benzer şekilde step-down grubunda monofolliküler gelişim oranlarını daha yüksek izlemişler ve daha az oranda siklus iptali belirlemişlerdir.¹²⁷ Çok merkezli bir başka çalışmada PKOS hastalarında step-down grubunda tedavi süresi daha kısa bulunmuştur.¹²⁸

Tüm bu çalışma sonuçlarına rağmen step-down protokolünün deneyim ve daha yakın siklus monitorizasyonu gerektirmesi nedeni ile step-up rejimi yine de daha güvenli bulunmaktadır.¹²⁶ Yaş ve obezite ise low-dose step-up protokolünün başarısını negatif yönde etkileyen parametreler olarak belirlenmiştir.¹²⁵

Son zamanlarda daha çok bireyselleştirilmiş doz uygulamaları üzerinde durulmaktadır. Nyboe ve ark. menstrual siklus özellikleri, VKİ ve ortalama over volümünün KS'a dirençli PKOS hastalarında FSH dozu üzerinde belirleyici parametreler olduğunu belirtmişlerdir.¹²⁹ Yakın zamanda yayınlanan prospektif bir

çalışmada KS'a dirençli düşük (hastaların %79,8'i) veya normal VKİ olan PKOS hastalarında 25IU rFSH ile başlanarak low-dose step-up protokolü uygulanmış. Toplam 183 IUI siklus sonucu değerlendirilmiş ve bu uygulama şeklinin komplikasyon oranı düşük ve başarı oranı yüksek etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir.¹³⁰

Farklı Gonadotropin preparatlarının etkinliklerinin karşılaştırılması

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu planlanırken uygulanacak protokolün yanı sıra seçilecek gonadotropinin türü de önemlidir.

Birçok klinik çalışma LH'nin oosit matürasyonu için gerekli olduğunu göstermekte ve LH'nin özellikle anovulatuvar infertil hastalarda tedavi edici bir ajan olduğu düşüncesi yeniden gündeme gelmiştir. Özellikle geç folliküler fazdaki LH'nin oosit kalitesinde rol oynadığı anlaşılmıştır.¹³¹ Bazı hastalarda tedaviye LH eklenmesinin, follikül büyümesini hızlandırarak tedavi süresini kısaltacağı belirtilmiştir.

KS'a dirençli PKOS hastalarında rFSH ve HP-uFSH etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışmada HP-uFSH'nin en az rFSH kadar etkili olduğu rapor edilmiştir.¹³²

Gerli ve ark. 170 PKOS'lu hastada toplam 379 IUI siklusunda uFSH (siklus n=182) ve rFSH(siklus n=197) etkinliğini karşılaştırmışlar. Matür follikül sayısı, stimülasyon süresi, siklus başına IU ve ampul olarak kullanılan FSH dozu, biyokimyasal/klinik gebelik oranları, çoğul gebelik sayıları ve maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeye alınmış. Maliyet etkinlik analizi tüm siklus maliyetlerinin toplamı/klinik gebelik sayısı şeklinde yapılmıştır. İki gonadotropin preparatının etkinliği açısından fark gözlenmemiş, uFSH grubunda siklus başına maliyet düşük (uFSH: €218.51±88.69 rFSH: €312.22±118.12; P < 0.0001) bulunurken siklus başına kullanılan gonadotropin dozu anlamlı şekilde yüksek (uFSH: 809.3±271.9 rFSH: 589.1±244.7; P < 0.0001) olarak tespit edilmiştir. Gebelik başına maliyet ise rFSH ve uFSH gruplarında sırası ile €3075.37 ve €1729.08 olarak bulunmuştur¹³³

Revelli ve ark. 260 infertil hastada (184'ü açıklanamayan infertilite, 76'sı KS'a dirençli PKOS hastası) HP-uFSH ve rFSH uygulamalarının sonuçlarını değerlendirmişler. Siklus başına gonadotropin dozu anlamlı şekilde rFSH grubunda

daha düşük bulunurken canlı doğum oranları da yine bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Maliyet minimizasyon analizi yapıldığında rFSH lehine %9,4 azalma görülmektedir.¹³⁴

PKOS'lu hastalarda rFSH ve HP-uFSH etkinliğini karşılaştıran dört randomize çalışmayı içeren Cochrane derlemesinde bu ilaçlardan birini diğerinin yerine önerebilmek için yeterli veri olmadığı belirtilmiştir.¹³⁵

Platteau ve ark. PKOS'lu hastalarda rFSH(n=93) ve HP-HMG(n=91) etkinliklerinin karşılaştırmışlar. Ovulasyon oranları HP-HMG grubunda %85,7, rFSH grubunda %85,5 olarak bulunmuş, HP-HMG grubunda orta büyüklükteki follikül sayısı anlamlı şekilde ($p<.05$) daha düşük olarak tespit edilmiştir. Canlı doğum oranları arasında fark gözlenmemiştir. Siklus iptali ve OHSS sıklığı rFSH grubunda daha yüksektir. PKOS hastalarında HP-HMG kullanılarak en az rFSH ile olduğu kadar iyi ovulasyon oranlarına ulaşıldığı ve aynı zamanda LH aktivitesinin folliküler gelişimi etkilemesine bağlı olarak orta büyüklükteki folliküllerin daha az sayıda gelişmesinin de ovulasyon indüksiyonunda güvenlik açısından göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir.¹³⁶

Yaralı ve ark. KS'a rezistan anovulatuvar hastalarda uFSH, rFSH etkinliklerini karşılaştırdıkları prospektif randomize bir çalışmada gruplar arasında gebelik, abortus, çoğul gebelik oranları, OHSS sıklığı açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır.¹³⁷

KS'a dirençli HMG veya uFSH kullanılan PKOS grubundaki sonuçların incelendiği iki meta-analizde, siklus başına gebelik oranlarında fark bulunamamıştır. Bununla beraber uFSH grubunda daha az orta veya ciddi şiddette OHSS izlenmiştir.^{138,139} Bir başka meta-analizde farklı infertilite faktörleri nedeni ile uygulanan IUI sikluslarında rFSH'nin aynı dozda kullanılan uFSH'ye üstünlüğünün olmadığı vurgulanmıştır.¹⁴⁰

Demirel ve ark.'ın açıklanamayan infertilite olgularında IUI sikluslarında rFSH, HMG ve uFSH etkinliklerini karşılaştırdıkları prospektif randomize bir çalışmada rFSH daha etkin bulunmuştur.¹⁴¹

Bir meta-analizde ise IVF/ICSI sikluslarında rFSH'nin farklı ürener gonadotropin (hMG, uFSH, HP-uFSH) preparatlarına göre klinik gebelik oranları açısından bir üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir.¹⁴²

Frydman ve ark. erkek faktörü, evre I veya evre II endometriozis, açıklanamayan infertilite, tübal faktör nedeni ile IVF/ICSI planlanan hastalarda HP-uFSH ve rFSH etkinliklerini karşılaştırmışlar. Toplanan oosit sayısı (rFSH:11±5,9; HP-uFSH:8,8±4,8; p=0.002) ve embriyo sayısı (rFSH:5,1±3,7; HP-uFSH:3,5±2,9; p=0.0001) rFSH grubunda anlamlı şekilde yüksek, yine rFSH grubunda stimülasyon süresi daha kısadır (rFSH:11,7±1,9; HP-uFSH:14,5±3,3). Canlı doğum oranları ve OHSS gelişimi açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışma sonucunda multifoliküler gelişim açısından rFSH'nin daha avantajlı olduğu belirtilmiştir.¹⁴³ Benzer bir başka çalışmada yine rFSH ile daha etkin multifoliküler gelişim sağlanırken, toplam gebelik oranları ve OHSS sıklığı her iki grupta benzer bulunmuştur.¹⁴⁴

GnRH Analogları

Çoğu klinisyen erken LH piklerini azaltmak için hipofiz down-regulasyonunu kullanmaktadır. GnRH yapısının 1971 yılında ortaya çıkmasından sonra GnRH analogları (GnRH-a) sentezlenmeye başlanmıştır. GnRH-a kullanımı ile siklus iptal oranlarında azalma, klinik gebelik oranlarında artma bildirilmiştir.¹⁴⁵

PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu yaparken GnRH-a kullanıldığında gereken gonadotropin dozu artmakta, OHSS olasılığı yükselmekte ve gebelik oranlarında anlamlı sayılabilecek bir artış olmamaktadır.¹⁴⁶ Bu nedenle IVF için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) siklusları dışında ovulasyon indüksiyonu sikluslarında GnRH-a'nın kullanılması önerilmemektedir.

GnRH Antagonistleri

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu siklusları en sık multifoliküler gelişim ve çoğul gebelik riski nedeniyle iptal edilmektedir. Fazla sayıda follikül geliştiğinde OHSS riski de artmaktadır. Multifoliküler gelişim olduğunda siklus iptaline alternatif olarak siklusu kurtarmak için IVF uygulaması, uygun hastalarda hasta ve eşi ile tartışılmak koşuluyla bir seçenek olabilir. PKOS gibi bu risklerin yüksek olduğu hasta grubunda GnRH antagonistlerinin (GnRH-ant) olumlu etkilerinin olacağı fikri, bu konuda birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur.

Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle YÜT sonuçları açısından antagonist

ve agonist karşılaştırılmasının güvenilir olmayabileceğini, fakat bununla birlikte GnRH-ant'ın KOH planlanan PKOS'lu hastalarda agonistler kadar iyi sonuçlar verebileceği belirtilmiştir.¹⁴⁷

Ertunç ve ark. PKOS hastalarında rFSH ile ovulasyon indüksiyonu yapılan IUI sikluslarında GnRH-ant'ın etkinliğini araştırmışlardır. GnRH-ant'ın kullanıldığı grupta monofoliküler gelişim daha iyi (kontrol grubunda:%76 çalışma grubunda:%89,5 ; $p= .008$), prematür luteinizasyon (kontrol grubunda: %26,4; çalışma grubunda:%9.5; $p=.0003$) ve siklus iptali oranları daha az ($p=.02$) bulunmakla birlikte gebelik oranlarında iyileşme sağlamaksızın siklus maliyetinin arttığını göstermişlerdir.¹⁴⁸

Yan etkiler ve komplikasyonlar: Bu preparatlar etkili ve göreceli güvenli ilaçlardır. Üriner preparatların içeriğindeki gonadotropin olmayan proteinlere karşı allerjik reaksiyon gelişebilir, enjeksiyon yerinde kızarıklık oluşabilir.¹⁴⁹ İçeriğindeki üriner proteinlerin çok az olması ile ilişkili olarak HP-uFSH kullanımı ile lokal allerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının azalması sağlanmıştır. Rekombinant FSH kullanımı ile ise bu tür lokal etkiler oluşmamaktadır. Abdominal ve pelvik ağrı, ishal, intermenstrual kanama, bulantı, over boyutlarında artış rFSH uygulaması sırasında görülebilecek yan etkilerdir. Eksojen gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunda aşağıdaki komplikasyonlar görülebilmektedir.

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS): OHSS, hayatı tehdit edebilen fizyolojik bir komplikasyondur. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan eksojen gonadotropinlere bağlı gelişse de, nadiren KS uygulamasından sonra da görülebilir. Sıklığı %0,2 ile %1 arasında değişmektedir.¹⁵⁰ OHSS'de belli başlı risk faktörleri, genç yaş, düşük vücut ağırlığı, indüksiyon protokolünün tipi, yüksek östrojen düzeyi, hızlı E₂ artışı, fazla sayıda stimüle olan follikül sayısı, PKOS varlığı, hCG ile luteal destek yapımı ve anamnezinde OHSS olması şeklinde sıralanabilir.¹⁵¹

Multisistem bozukluğun nedenleri:

1. Peritoneal yüzeylerden ve genişlemiş overlerden protein içeriği zengin sıvının artmış sekresyonu
2. Renin, prorenin ve renin aktivatöründen zengin ovaryan folliküler sıvıda artma

3. Anjiotensin aracılığı ile olan kapiller permeabilite değişiklikleri (IL-6, IL-2, IL-1, TNF α)

Belirtilerin şiddetine göre 3 gruba ayrılır:¹⁵²

Hafif: Over boyutları 5-10cm.

Derece 1: Abdominal distansiyon ve rahatsızlık hissi

Derece 2: Derece 1'e ek olarak bulantı, kusma ve/veya ishal

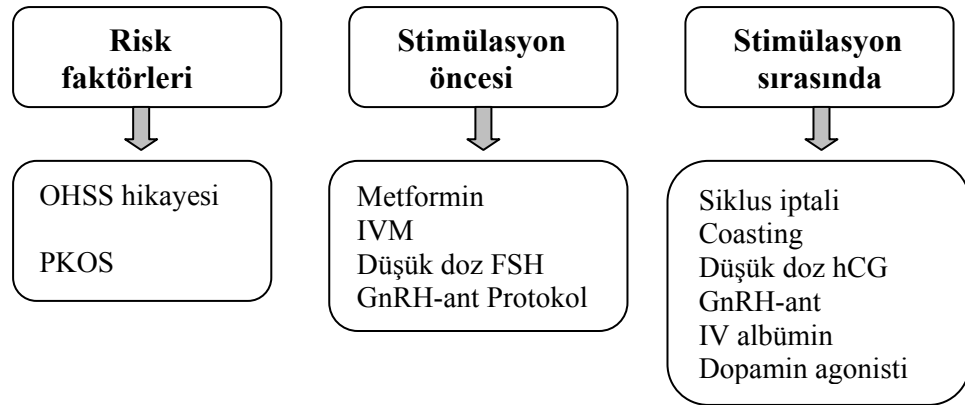
Orta: Over boyutları >10cm.

Derece 3: Derece 2'ye ek olarak ultrasonografide asit saptanması

Şiddetli: Over boyutları >12cm.

Derece 4: Derece 3'e ek olarak asitin klinik bulguları ve/veya hidrotoraks veya dispne

Derece 5: Derece 4 bulgularına ek olarak hipovolemi, hemokonsantrasyon, kan vizkozitesinde artış, koagülasyon bozuklukları, böbrek fonksiyonlarında bozulma, oligüri.



Şekil 8. OHSS sıklığının azaltılmasına yönelik önerilen yöntemler¹⁵³

OHSS riskini azaltmaya yönelik IVM ve vitrifikasyon teknikleri gibi IVF teknikleri üzerinde de çalışılmaktadır.¹⁵⁴

Ciddi OHSS ile komplike gebeliklerde GDM, ablasyo plasenta, prematürite, düşük doğum ağırlığı riski artmıştır. Dolayısıyla bu gebelikler, yüksek riskli gebelik olarak kabul edilip yakından takip edilmelidir.

Çoğul Gebelik: Eksojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik %16-39 oranında görülür, %7'sini üçüz ve üstü gebelikler oluşturur. Low-dose step-up ile yapılan ovulasyon indüksiyonlarını takiben çoğul gebelik oranları <%6 dır.¹⁵⁵

Abortus: Stimüle edilmiş siklularda spontan abortus %15-45 oranında görülmektedir. Nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen, GnRH-a ile yapılan çalışmalar, LH yüksekliğinin oosit kalitesini bozduğu ve abortus oranlarını yükselttiğini öne sürmüştür.

Ovulasyon indüksiyonunda gonadotropin preparatlarının kullanıldığı sikluslar sonunda doğan 1160 bebeğin incelendiği bir çalışmada major malformasyonlar 21,6/1000, minör malformasyonlar 32,7/1000 sıklıkta bulunmuştur ki bu genel toplumdakine göre istatistiki olarak anlamlı bir artış değildir.¹⁵⁶

Ovaryan Drilling

Gjonnaess tarafından 1984 yılında laparoskopik ovaryan drillingin (LOD) tarif edilmesi KS'a dirençli vakalarda "wedge rezeksiyon"dan sonra cerrahi tedaviye tekrar ilgi duyulmasını sağlamıştır.¹⁵⁷ LOD ovarian wedge rezeksiyonun daha az invaziv, daha az postoperatif yapışıklıkların görüldüğü modifiye halidir. Genel olarak 4-10 arasında delik oluşturulmaktadır. Tek taraflı ovaryan drillingin ovulasyon ve gebelik oranları açısından çift taraflı yapılanla aynı derecede etkin olduğu belirtilmiş ve KS'a dirençli PKOS olgularında tek taraflı ovaryan drilling yapılmasının yeterli olacağı yeni bir çalışmada önerilmiştir.¹⁵⁸

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise LOD'in ilk basamak tedavi seçeneği olarak önerilebileceği belirtilmiştir.¹⁵⁹ LOD'in, genç yaş ve düşük VKİ olan hastalarda gebelik şansını arttırdığı, ayrıca LOD sonrası androjen miktarındaki azalmanın ve spontan ovulasyonun uzun süre devam edebileceği vurgulanmıştır.

LOD avantajının çoğul gebelik oranlarını azaltması ve monitorizasyon gerektirmemesi olduğu vurgulanmakla birlikte over fonksiyonları üzerinde uzun dönem etkileri ile ilgili kaygılar devam etmektedir.¹⁶⁰ Sonuç olarak KS'a dirençli PKOS hastalarında canlı doğum ve abortus oranları açısından kıyaslanınca LOD'in

gonadotropin uygulamasına göre açıkça üstün olduğunu gösteren henüz yeterli veri yoktur.

Glukokortikoidler

KS'a dirençli PKOS'lu kadınlarda KS ile birlikte deksametazon (DXM) kullanımını inceleyen randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. DHEAS düzeyleri normal olan kadınlarda yapılan çalışmalarda 5 gün KS yanında folliküler fazda 10 gün süreyle 2mg/gün dozunda DXM kullanımı ile sadece KS kullanımına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek gebelik oranları bildirilmiştir.¹⁶¹ Ancak bu kombinasyonun canlı doğum oranları üzerine etkisi yapılan pek çok çalışmada belirtilmemiş olup ve abortus oranları üzerine etkisi de net değildir.¹⁶²

İn vitro fertilizasyon (IVF)/ İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)

Önerilen 3. basamak tedavi IVF dir.⁴⁸ Optimum stimülasyon yöntemi tartışmalıdır. Gonadotropinlerle stimülasyon protokolüne GnRH-a veya GnRH-ant eklenmesi ile ilgili görüş birliği yoktur. Siklus iptali sıklığı, düşük over yanıtı veya yanıtızlığı ve artmış OHSS riski PKOS grubunda daha yüksek bulunmuştur.¹⁶³ OHSS riskini azaltmaya yönelik ovulasyon indüksiyonu protokolüne metformin eklenmesi ile ilgili de çalışmalar vardır.⁸⁵

İn vitro maturasyon (IVM)

İmmatür oositlerin in vitro maturasyonunda(IVM) overlerin stimülasyonuna gerek yoktur. Bu nedenle bu yaklaşım biçimi özellikle OHSS riski yüksek olan PKOS'lu hastalar için hem daha ucuz hem daha güvenlidir. IVM'de başarı mevcut antral follikül sayısı, Doppler USG ile tespit edilen bazal en yüksek over kan akım hızı, toplanan immatür oosit sayısı, oosit toplanma günü dominant follikülün olmaması ve embriyo transfer günündeki endometrial kalınlık ile korelasyon içindedir. Bu yöntem kullanılarak başarılı fertilizasyon, iyi embriyo gelişimi ve term gebelikler bildirilmiştir. Ancak konjenital anomali sıklığı ve oluşabilecek sağlık sorunları ile ilgili net veri yoktur. IVM ile ilgili prospektif randomize bir çalışma yoktur. Retrospektif vaka kontrollü çalışmalarda %84 maturasyon, %43-70 fertilizasyon oranları, %22-55,6 gebelik oranları, %33 siklus başına canlı doğum

oranları bildirilmiştir. PKOS hastalarında abortus, ektopik gebelik, geç gebelik kayıpları sıklığı açısından IVF/ICSI ile benzer sonuçlara sahiptir. Randomize olmayan çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda infertil PKOS hastalarında IVM'nin etkili bir yöntem olduğu söylenebilir. Klinik pratikte IVM yöntemini önerebilmek için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut verilerle infertil PKOS'lu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilemez.¹⁶⁴

İntrauterin inseminasyon (IUI)

Spermatozoa'nın direkt olarak uterus kavitesine aktarılması anlamına gelen IUI infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir metoddur. Düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immünite bozukluklarında daha fazla motil spermin fertilizasyon sahasına ulaşmasını sağlar. İnfertil çiftlerde IUI uygulandığında, sadece ovulasyon zamanlaması yapılarak gerçekleştirilen koituslara göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanı sıra herhangi bir ovulasyon indüksiyonu protokolü ile kombine edilmediği takdirde IUI'nın yararı sınırlıdır. Stimüle edilmeyen sikluslar ile karşılaştırıldığında gebelik oranları IUI'a KS eklenmesi halinde 2, gonadotropin eklenmesi halinde 5 kat artmış olarak bulunmuştur.¹⁶⁵ Steures ve ark. da stimüle edilmemiş sikluslarda gebelik oranını %3, FSH ile ovulasyon indüksiyonu yapılan IUI sikluslarında ise gebelik oranını %12 olarak bulmuşlardır.¹⁶⁶

Cochrane derlemesinde PKOS hastalarında esas sorunun anovulasyon olduğu, tedavinin temelini ovulasyon indüksiyonunun oluşturması gerektiği belirtilmiştir. Eşlik eden erkek faktörünün varlığında ve başarılı ovulasyon indüksiyonuna rağmen gebe kalamayan hastalarda ovulasyon indüksiyonuna IUI eklenmesi anlamlı bulunmuştur.¹⁶⁷

GEREÇ VE YÖNTEM

Amaç

Gonadotropinler, KS'a dirençli PKOS olgularında 2. sıradaki alternatif tedavi seçeneğidir. Bizim çalışmamızda HP-uFSH, rFSH uygulanan gruplar monofoliküler gelişim, multifoliküler gelişim, toplam gonadotropin dozu, biyokimyasal ve klinik gebelik oranları, çoğul gebelik oranı, OHSS sıklığı ve siklus maliyeti yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular KS tedavisine dirençli olan hastalardır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 27/02/2009 tarihli ve HEK 08/231-19 sayılı onayı alındıktan sonra Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'nde görülen 18 ve 35 yaşları arasındaki PKOS ile ilişkili infertilitesi olan vakalar dahil edilmiştir. Spontan ya da progesteron ile indüklenmiş adet 3. günü gonadotropin uygulamasına başlanmıştır. HP-uFSH ve rFSH için başlangıç dozu 75IU olarak belirlenmiş olup başlangıç dozuna 14 gün devam edilmiştir. Doz artımları 'low-dose step up' protokolüne göre yapılmıştır. On mm ve üzeri follikül gelişmesi gonadotropine cevap alındı olarak kabul edilmiştir. Maksimum doz 225 IU, maksimum tedavi süresi 6 hafta olarak belirlenmiştir. Ovulasyon indüksiyonunun monitorizasyonu GE Voluson® Pro 730 (General Electric, USA) cihazının RIC 5-9 probu kullanılarak stimülasyonun 5. gününden itibaren gūnaşırı olacak şekilde yapılmıştır. Aynı aralıklarla E₂ değerleri de takip edilmiştir.

Matür follikül, follikülün içten içe ölçümünün 17 mm olması olarak kabul edilmiştir. Bir tane ≥ 17 mm veya 2-3 tane ≥ 15 mm follikül varlığında 250µg rekombinant hCG uygulanmıştır. Standardizasyonu sağlamak amacı ile hCG uygulamasından 36-40 saat sonra IUI işlemi yapılmıştır. Dörtten fazla ≥ 15 mm follikül varlığında, hCG günündeki E₂ düzeyinin ≥ 2500 olması halinde siklusun iptal edilmesine karar verilmiştir.

OHSS tanımı ve sınıflandırması Golan tarafından belirlenen kriterlere göre yapılmıştır.¹⁵²

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Polikistik over sendromu ile ilişkili infertilite varlığı,
2. 150mg/gün KS ile ovulasyon sağlanamaması,
3. 18-35 yaş arası olması,
4. Geçirilmiş over cerrahisi, pelvik cerrahinin olmaması,
5. Vücut kitle indeksi (VKI) <30 olması.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 35 yaş üstünde olması,
2. Daha önce over cerrahisi geçirmesi,
3. Daha önce pelvik cerrahi geçirmesi,
4. Over kapasitesini olumsuz etkileyebilecek ilaç alımı, kemoterapi veya radyoterapi hikayesinin mevcudiyeti.
5. Polikistik over sendromu dışındaki infertilite nedenlerinin varlığı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

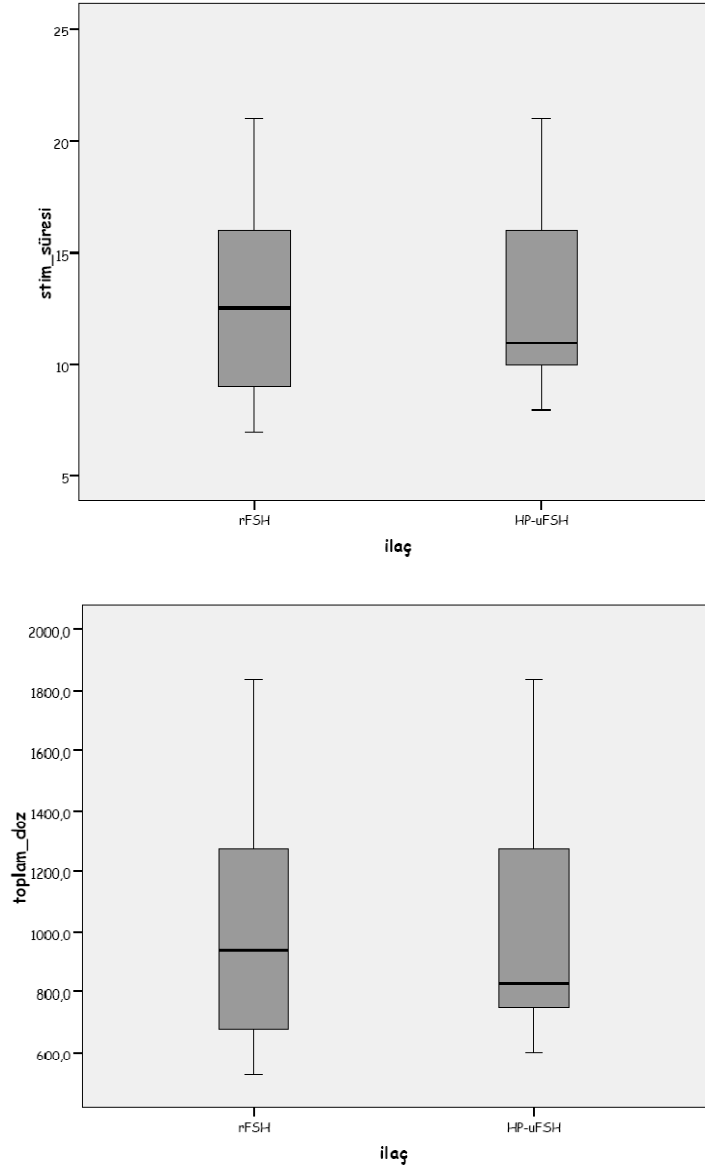
Hacettepe Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Araştırmalar ve İlaç Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve PKOS ile ilişkili infertilitesi bulunan 18-35 yaş aralığındaki hastalar HP-uFSH veya rFSH ile ovulasyon indüksiyonu programına dahil edilmiştir.

Toplam 31 hastada 35 siklus sonucu değerlendirilmiştir. Rekombinant FSH grubunda 16 hastaya 18 siklus, HP-uFSH grubunda 15 hastaya 17 siklus uygulama yapılmıştır.

HP-uFSH ve rFSH gruplarındaki hastalar arasında ortalama yaş, VKİ, erkek yaşı, infertilite süresi açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktur (Tablo4).

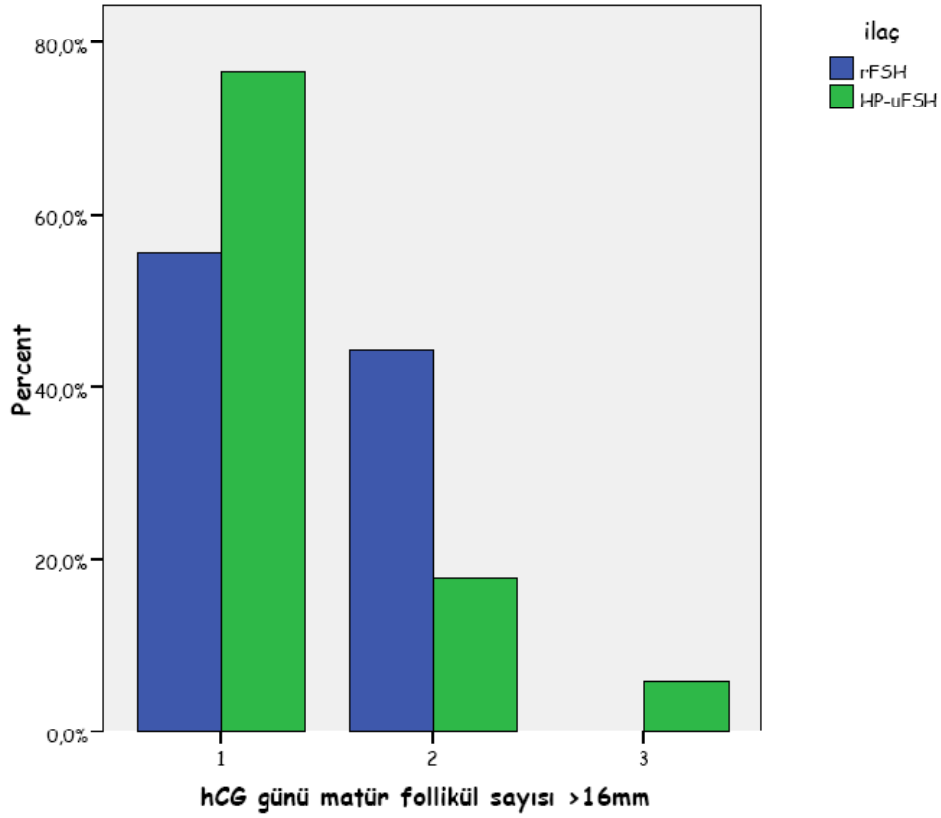
Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

	İlaç	Ort.±SD	p Değeri
Yaş	rFSH	26.63±4.89	0.77
	HP-uFSH	26.00±4.19	
VKİ	rFSH	24.89±4.42	0.52
	HP-uFSH	24.48±3.83	
Erkek yaşı	rFSH	29.81±4.94	0.60
	HP-uFSH	29.13±4.44	
İnfertilite süresi	rFSH	5.03±2.62	0.21
	HP-uFSH	4.13±2.16	



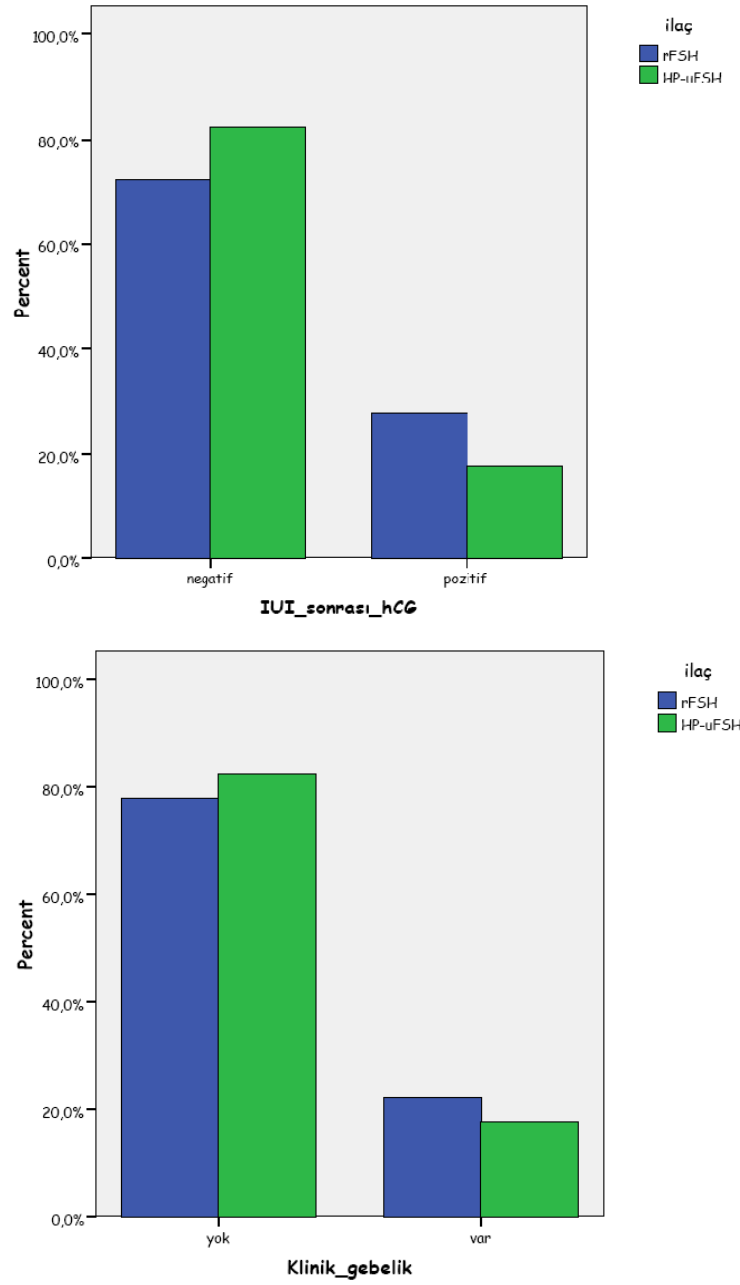
Şekil 9 İlaç gruplarına göre stimülasyon süresi ve stimülasyon dozu

Siklus başına kullanılan ortalama ilaç miktarı (rFSH:1056±440IU, HP-uFSH: 1004±375IU p=0.88), stimülasyon süresi (rFSH: 13.33±4.72, HP-uFSH:12.82±3.76, p=0.96), hCG günü ortalama endometrium kalınlığı (rFSH:10.98±1.15, HP-uFSH: 10.62±1.33, p=0.53), hCG günü E₂ düzeyleri (rFSH:411.17±170.24, HP-uFSH:362.76±157.78, p=0.45) açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. İlaç gruplarına göre ortalama stimülasyon süresi ve dozu Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 10 İlaç gruplarına göre gelişen matür follikül sayılarının dağılımı

HCG günü rFSH grubunda tek matür follikülü olan hasta sayısı 10(%55,9), 2 matür follikülü olan hasta sayısı 8(%44,4) iken HP-uFSH grubunda 1, 2, 3 follikül gelişimi olan hasta sayıları sırası ile 13(%76,5), 3(%17,6), 1(%5,9)dir (Şekil 10). Ortalama matür follikül sayısı gruplara göre rFSH:1.44±0.5, HP-uFSH:1.29±0.3 olup bu parametre açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.128$). Benzer şekilde gruplar arasında orta büyüklükteki follikül sayısı (rFSH:0.92±0.8, HP-uFSH:1.12±1.1 açısından da fark gözlenmemiştir ($p=0.59$). Monofolliküler gelişim rFSH ve HP-uFSH gruplarında sırası ile %33.3 ve %41,2 olup arada istatistiki anlamlı bir fark yoktur ($p=0.64$).



Şekil 11 İlaç gruplarına göre hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranlarının dağılımı

İnseminasyon işlemi sonrası hCG pozitifliği siklus başına rFSH grubunda %27,8 iken HP-uFSH grubunda %17,6 olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.38$). Klinik gebelik oranları ise siklus başına rFSH grubunda %22,2(4/18), HP-uFSH grubunda %17,6(3/17) olup bu parametre açısından da arada istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0.53$). Matür follikül başına klinik gebelik oranları rFSH grubunda %15,4 iken HP-uFSH grubunda %13,6 olarak bulunmuştur.

Biz de Gerli ve ark.'ın¹³³ yaptığına benzer şekilde maliyet etkinlik analizini yaptığımız zaman rFSH ve HP-uFSH gruplarında ortalama siklus başına maliyet sırası ile 571.7TL ve 366.4TL iken klinik gebelik başına maliyet sırası ile 2572.8 TL ve 2076.4 TL olarak bulunmuştur.

rFSH grubunda 1(%5,6) hastada hafif, HP-uFSH grubunda 1 (%5,9) hastada orta şiddette OHSS gelişmiştir. OHSS gelişim sıklığı açısından da gruplar arasında fark gözlenmemiştir (p=0.25).

TARTIŞMA

İnfertilite kliniklerine başvuran hasta popülasyonunun önemli bir kısmını anovulatuvar PKOS'lu olguların oluşturması, bu olgularda IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonunda HP-uFSH ve rFSH uygulamalarının etkinlikleri konusunda literatürde çalışma sayısının az olması nedeniyle bu çalışmayı yapmayı uygun gördük.

Cochrane derlemesinde PKOS hastalarında esas sorunun anovulasyon olduğu, tedavinin temelini ovulasyon indüksiyonunun oluşturması gerektiği belirtilmiştir.¹⁶⁷ Yine aynı derlemede bu hasta grubunda IUI uygulaması, ovulasyon sağlandığı halde zamanlanmış ilişki ile gebelik sağlanamayan veya eşlik eden erkek faktörünün varlığında önerilmektedir. Biz çalışmamızda gruplar arasında ve grup içinde standardizasyonu sağlamak amacı ile ovulasyon indüksiyonunu takiben her iki gruptaki hastalara IUI uyguladık.

Yaş, infertilite süresi, VKİ'leri istatistiki olarak analiz edildi ve her iki grup arasında bu temel reproduktif özellikler açısından fark bulunmadı. Bu da grupların tedaviye yanıt kriterleri açısından kıyaslanabilir olduğunu göstermektedir.

KS, PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek olan ilaçtır. KS tedavisine dirençli hastalarda ise ikinci seçenek, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu veya LOD'dir.⁴⁸

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu seçildiğinde değerlendirilecek noktalardan biri, tercih edilecek gonadotropin uygulama protokolü diğeri ise gonadotropin türüdür. PKOS tanısı almış anovulatuvar hastalarda gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda konvansiyonel protokoller, multifoliküler gelişim, çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu oranlarının yüksek olması nedeniyle terk edilmiştir. Kronik low-dose protokolleri ile birden fazla follikül gelişme riski en aza indirilmiştir. Literatürde her ne kadar obez hastalarda uzamış stimülasyon süresi ve yüksek siklus iptali oranları ile ilişkili¹²¹ bulan çalışmalar olsa da, low-dose step-down protokolünün daha yakın monitorizasyon ve yüksek deneyim gerektirmesinden ve bu hasta grubunun gonadotropinlerle stimülasyona aşırı yanıt verebileceklerinden de yola çıkarak PKOS hastalarında en sık low-dose step-up protokolü uygulanmaktadır. Burada önemli olan nokta aynı zamanda çoğul gebeliklerin de

oluşumunu önleyecek şekilde mono-ovulatuvar siklusların sağlanmasıdır.¹⁶⁸ Son yayınlarda gonadotropinlerin başlandığı ilk siklusta 37,5-75IU gibi düşük dozlarla stimülasyona başlanması önerilmektedir.¹⁶⁹ Bizim çalışmamızda da her iki hasta grubunda gonadotropin uygulamasına adet 3. günü 75IU ile başlanıp doz artımları low-dose step-up protokolü uyarınca yapılmıştır.

Balen ve ark. PKOS olgularında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada HP-uFSH ve rFSH etkinliklerini karşılaştırmışlar.¹³² Çalışma grupları arasında monofoliküler gelişim, hCG günü endometrium kalınlığı, serum E₂ düzeyi, βhCG pozitifliği, klinik gebelik oranları ve OHSS sıklığı açısından fark gözlememişlerdir. Sonuçta HP-uFSH'yi rFSH kadar etkin bulmuşlardır.¹³² Bizim çalışmamızda IUI sonrası βhCG pozitifliği siklus başına rFSH grubunda %27,8 iken HP-uFSH grubunda %17,6 olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.38). Klinik gebelik oranları ise rFSH grubunda %22,2(4/18), HP-uFSH grubunda %17,6(3/17) olup bu parametre açısından da arada istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0.53). Balen ve ark.'ın yaptığı çalışmada stimülasyon süresi ve ortalama siklus başına gonadotropin miktarı hastaların menstrual özellikleri doğrultusunda oluşturulan alt gruplara göre belirlenmiştir.¹³² Ortalama stimülasyon süresi ve siklus başına ortalama gonadotropin miktarı amenoreik grupta rFSH, oligomenoreik ve anovulatuvar hasta gruplarında ise HP-uFSH ile daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise siklus başına kullanılan ortalama gonadotropin miktarı ve ortalama stimülasyon süresi açısından iki ilaç grubu arasında istatistiki anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yukarıdaki çalışmadan farklı olarak bizim çalışma gruplarımız gerek menstrual özellikler gerekse VKİ açısından daha homojen özelliklere sahiptir.

Üriner FSH ve rFSH'in PKOS hastalarında IVF/ICSI dışındaki sikluslarda ovulasyon indüksiyonundaki etkinliğini değerlendiren çalışmalara bakacak olursak Yaralı ve ark. 1999 yılında KS'a dirençli anovulatuvar hastalarda uFSH, rFSH etkinliklerini karşılaştırdıkları prospektif randomize çalışmada rFSH ve uFSH gruplarında gebelik oranlarını sırası ile %27,6 ve %23,2 olarak bulmuşlardır. Gruplar arasında ortalama stimülasyon süresi, siklus başına kullanılan ortalama gonadotropin miktarı, hCG günü ortalama endometrium kalınlığı ve serum E₂ düzeyleri, gebelik,

abortus, çoğul gebelik oranları, OHSS sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlememiştir.¹³⁷

Farklı gonadotropin preparatlarının PKOS hastalarında IUI sikluslarında kullanımı sonucunda maliyet-yarar analizini yapan ilk çalışma olan Gerli ve ark.'ın çalışmasında uFSH (n=82) ve rFSH(n=88) etkinliği karşılaştırılmıştır.¹³³ Matür folikül sayısı, stimülasyon süresi, siklus başına IU ve ampul olarak kullanılan FSH dozu, biyokimyasal/klinik gebelik oranları, çoğul gebelik sayıları ve maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeye alınmıştır. Maliyet etkinlik analizi tüm siklus maliyetlerinin toplamı/klinik gebelik sayısı şeklinde yapılmıştır. İki gonadotropin preparatının etkinliği açısından fark gözlenmezken uFSH grubunda siklus başına maliyet düşük (uFSH: €218.5±88.7; rFSH: €312.2±118.1; p<0.0001) bulunurken, siklus başına kullanılan gonadotropin dozu anlamlı şekilde yüksek (uFSH: €809.3±271.9 rFSH: €589.1±244.7; P <0.0001) olarak tespit edilmiştir. Gebelik başına maliyet ise rFSH ve uFSH gruplarında sırası ile €3075.4 ve €1729.1 olarak bulunmuştur.¹³³ Biz de Gerli ve ark.'ın¹³³ yaptığına benzer şekilde maliyet etkinlik analizi yaptığımız zaman rFSH ve HP-uFSH gruplarında ortalama siklus başına maliyeti sırası ile 571.7 TL ve 366.4 TL (p<0.05) iken klinik gebelik başına maliyeti sırası ile 2572.8 TL ve 2076.4 TL (p<0.05) olarak tespit ettik. Revelli ve ark. 260 (76 hasta PKOS, diğerleri açıklanamayan infertilite olguları) infertil hastada HP-uFSH ve rFSH uygulamalarının sonuçlarını değerlendirmişler.¹³⁴ Siklus başına gonadotropin dozu anlamlı şekilde rFSH grubunda daha düşük bulunurken canlı doğum oranları da yine bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Maliyet minimizasyon analizi yapıldığında rFSH lehine %9,4 azalma gözlenmiştir.¹³⁴

Bayram ve ark. 2001 yılında Cochrane derlemesinde PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyon ajanı olarak rFSH veya uFSH'dan birini tercih etmek için eldeki verilerin yeterli olmadığını belirtmişlerdir.¹³⁵ Benzer şekilde Cantineau ve ark. da IUI sikluslarında rFSH'nin aynı dozda kullanılan uFSH'ye üstünlüğünün olmadığını vurgulamışlardır.¹⁴⁰

Günümüzde standart dozların hakim olduğu protokollerden ziyade bireyselleştirilmiş doz uygulaması üzerinde durulmaktadır. Prospektif bir çalışmada KS'a dirençli IUI planlanan düşük (hastaların %79,8'i) veya normal VKİ olan PKOS hastalarında 25IU rFSH ile başlanarak low-dose step-up protokolü

uygulanmış. Ondört gün boyunca aynı dozdan devam edilip takiben $>12\text{mm}$ follikül oluşana kadar her 5 günde 25IU artımlar yapılmış (maksimum 150IU/gün) ve $\geq 18\text{mm}$ follikül boyutuna ulaşılnca hCG uygulanmıştır. Toplam 183 siklus sonucu değerlendirilmiş. Ortalama stimülasyon süresi $15,9 \pm 4,8$ gün, siklus başına ortalama rFSH dozu 484 ± 257 IU olarak bulunmuş. Folliküler gelişim siklusların %96,7'sinde izlenirken monofolliküler gelişim oranı %62,1 olarak tespit edilmiştir. Klinik ve devam eden gebelik oranları sırası ile %35,5 ve %33,9 olarak bulunmuştur. Hiç çoğul gebelik olgusuna rastlanmazken 1 hastada hafif OHSS gelişmiştir. Düşük ve normal VKİ olan PKOS hastalarında 25IU/gün rFSH ile başlanarak uygulanan low-dose step-up protokolünün komplikasyon oranı düşük ve başarı oranı yüksek etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir.¹³⁰ Yıldızhan ve ark. da PKOS'lu hastalarda low-dose step-up protokolünde obez hastalar için 75IU, obez olmayanlar için ise 50IU rFSH ile stimülasyona başlanmasını önermişlerdir.¹⁷⁰ PKOS ve düşük VKİ, OHSS için başlıca risk faktörleri olup bu hastalarda doz azaltımına gidilmesi gerekir. Bizim çalışmamızda standart doz uygulaması yapılmış olup rFSH grubunda 1 (%5,6) hastada hafif, HP-uFSH grubunda 1 (%5,9) hastada orta şiddette OHSS gelişmiştir. OHSS gelişim sıklığı açısından da gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p=0.25$). Bizim çalışmamızda OHSS gelişimi gözlenen HP-uFSH grubundaki hastanın VKİ=22.0 iken rFSH grubundaki hastanın ise VKİ=19,9'dur. Son derece heterojen ve ovulasyon indüksiyonuna aşırı duyarlı olabilen bu hasta grubunda bireyselleştirilmiş doz uygulaması ile bu tür komplikasyonların bir nebze de olsa önüne geçilebileceği kanısındayız. Over volümü, VKİ, menstrual düzene göre bireyselleştirilmiş doz uygulaması ile daha iyi ovaryan yanıt, daha düşük çoğul gebelik oranlarının elde edilebildiğini destekleyecek geniş prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometrium kalınlığının gebelik sonuçları üzerine olan etkisine ilişkin çalışmaların çoğu IVF/ICSI sikluslarında yapılmıştır. Weissman ve ark. IVF sikluslarında hCG gününde $\geq 14\text{mm}$ ve $< 7\text{mm}$ endometrial kalınlığının düşük gebelik ve implantasyon oranları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷¹ KS+IUI sikluslarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada gebelikle sonuçlanan sikluslarda diğer sikluslara göre endometrium kalınlığı daha fazla ($10,1 \pm 3.0$ ve 7.7 ± 3.5) olarak bulunmuştur.¹⁷² Balen ve ark.'ın yaptığı çalışmada hCG günü endometrium kalınlığı

mm cinsinden rFSH ve HP-uFSH gruplarında sırası ile 9.0 ± 2.2 ve 8.8 ± 2.2 iken gebelikte sonuçlanan siklulardan sadece birinde endometrium kalınlığı $< 7\text{mm}$ olarak belirlenmiştir.¹³² Bizim hasta gruplarımız arasında ortalama endometrium kalınlığı açısından istatistiki olarak anlamlı fark olmayıp tüm hastaların hCG günü endometrium kalınlığı $> 7\text{mm}$ ve $< 14\text{mm}$ olarak bulunmuştur.

İngiltere’de yapılan bir çalışmada hCG günündeki matür follikül sayısı IUI başarısını etkileyen ilk iki sıradaki parametrelerden biri olarak değerlendirilmiştir.¹⁷³ Gerli ve ark.’ın yaptığı çalışmada uFSH ve rFSH gruplarında ortalama matür follikül sayısı sırası ile 2.3 ± 1.5 ve 2.4 ± 1.7 ¹³³ iken bizim çalışmamızda rFSH grubunda 1.44 ± 0.5 , HP-uFSH grubunda 1.29 ± 0.3 olup bu parametre açısından her iki çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Balen ve ark.’ın yaptığı çalışmada da matür follikül sayıları açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.¹³²

Monofolliküler siklus kavramı $\geq 16\text{mm}$ tek follikül varlığını ve $\geq 12\text{mm}$ başka follikül olmaması durumunu ifade etmektedir.¹⁷⁴ Bu bağlamda bizim hasta gruplarımıza bakacak olursak monofolliküler gelişim rFSH ve HP-uFSH gruplarında sırası ile %33.3 ve %41,2 olup arada istatistiki anlamlı bir fark yoktur ($p=0.64$). Balen ve ark. ise monofolliküler gelişim oranlarını rFSH ve HP-uFSH grupları için sırası ile %51,3 ve %54,8 olarak bulmuşlardır.¹³² Yaralı ve ark.’ın yaptığı çalışmada ise ilk siklus sonuçlarına bakıldığında monofolliküler gelişim rFSH grubunda %78,6 uFSH grubunda %37,9 olarak bulunmuştur ($p=0.027$).¹³⁷

PKOS’lu hastalarda, bazal LH yüksekliği nedeniyle abortus oranlarının diğer hastalara oranla daha yüksek olduğu belirtilmekle birlikte bu parametre açısından yaptığımız çalışmayı incelediğimizde büyük olasılıkla denek sayısının az olması ile ilişkili olarak her iki grupta da abortus olgusuna rastlanmamıştır. Abortus sıklığı, Balen ve ark.’ın çalışmasında HP-uFSH ve rFSH gruplarında sırası ile %4.1(3/73) ve 3.8%(3/78) iken Gerli ve ark.’ın çalışmasında uFSH grubunda %13(3/23) ve rFSH grubunda %15(3/20) olarak bulunmuştur ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda her iki grupta çoğul gebelik oluşmamıştır. Yaralı ve ark.¹³⁷, Gerli ve ark.¹³³, Balen ve ark.¹³² da çalışma grupları arasında çoğul gebelik sıklığı açısından istatistiki anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda tüm hastalara ovulasyon indüksiyonu sonrasında IUI uygulaması yapılarak Balen ve ark.'ın¹³² çalışmasından farklı olarak bu parametre açısından standardizasyon sağlanmış olup yine hasta gruplarımız da bu çalışmaya kıyasla daha homojendir. Çalışma sonuçlarımız literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte denek sayısının az olması yine de sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır. PKOS hasta grubunda ovulasyon indüksiyonunda farklı gonadotropin preparatlarının etkinliklerini karşılaştıran ve maliyet yarar analizini yapan daha büyük hasta gruplarında yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma grupları arasında monofoliküler gelişim, hCG günü endometrium kalınlığı ve serum E₂ düzeyleri, ortalama stimülasyon süresi, siklus başına kullanılan ortalama gonadotropin miktarı, gebelik oranları, OHSS sıklığı açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur.

HP-uFSH kolundaki gebelik başına maliyetin daha düşük olması dikkate değerdir. Ancak tüm bu sonuçları değerlendirirken göz ardı edilmemesi gereken nokta çalışma gruplarındaki denek sayısının az olmasıdır.

Çalışmamızdaki bulguların etkinliğini göstermek için prospektif randomize büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- ¹ Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1: 870–872.
- ² Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006;113:1210–7.
- ³ Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Minerva Ginecol* 2003;55: 425-39.
- ⁴ The RotterdamESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensusworkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19: 41-47.
- ⁵ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4237–4245.
- ⁶ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE , Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*-2009;91: 456–88
- ⁷ Koivunen R, Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries, University of Oulu, Finland, 2001.
- ⁸ Guido M, Romualdi D, Lanzone A. Role of opioid antagonists in the treatment of women with glucoregulation abnormalities. *Curr Pharmaceutical Design* 2006;12:1001–12
- ⁹ Eyvazzadeh AH, Pennington KP, Pop-Busui R, Sowers MF, Zubieta JK, Smith YR. The role of the endogenous opioid system in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;92:1–12
- ¹⁰ Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol*, 2007. 50(1): 255-67
- ¹¹ Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10: 2107–11.
- ¹² Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:304-310,1983.
- ¹³ Futterweit W. An endocrine approach to obesity. In: Simopoulos AP, VanItallie TB, Gullo SP, editors. *Obesity: new directions in assessment and management*. New York: Charles Press; 1994: 96–121.
- ¹⁴ Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 1999;28:341-359.
- ¹⁵ Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol*, 1983. 147(1): 90-101.
- ¹⁶ Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrom. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 942-7.

-
- ¹⁷ Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.
- ¹⁸ Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16: 322-53.
- ¹⁹ Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.
- ²⁰ Nestler JE, Jacobowicz DJ, Reamer P, Gun RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
- ²¹ Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulinlike growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988;122:581-5.
- ²² Pao CI, Farmer PK, Begovic S, et al. Regulation of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993;7:1561-8.
- ²³ Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-9.
- ²⁴ Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005 Apr;26(2):251-82.
- ²⁵ Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53–58.
- ²⁶ Legro RS, Kusanman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 2134–2138.
- ²⁷ Valkenburg O, Uitterlinden AG, Piersma D, Hofman A, Themmen APN, de Jong FH, Fauser BCJM, Laven JSE. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(8): 2014–2022.
- ²⁸ Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3484- 3488,2000.
- ²⁹ Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11): 4191-8.
- ³⁰ Deligeorgoglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: Predisposition and mechanisms. *Gynecological Endocrinology*, 2009; 25(9): 603–609.
- ³¹ Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61–73.
- ³² Abbott DA, Dumesic DA. Fetal androgen excess provides a developmental origin for polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009;4:1–7.
- ³³ Homburg R. Androgen excess in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1548-1555.

-
- ³⁴ Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Pediatric review. International Journal of Obesity (2008) 32, 1035–1041
- ³⁵ Hendriks ML, Brouwer J, Hompes PGA, Homburg R, Lambalk CB. LH as a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome in patients with WHO II oligo/amenorrhea. Reprod Biomed Online 2008;16:764–771.
- ³⁶ Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update 2008;14:15–25.
- ³⁷ Polycystic ovary syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 108. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2009; 114:936–49.
- ³⁸ Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2000;15:785–9.
- ³⁹ Kelsey E. S. Salley, Edmond P. Wickham, Kai I. Cheang, Paulina A. Essah, Nicole W. Karjane, and John E. Nestler. Position Statement: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome—A Position Statement of the Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92: 4546–4556)
- ⁴⁰ Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. Hum Reprod. 2007 May;22(5):1200-9.
- ⁴¹ Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2006;113, 1210–1217.
- ⁴² Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3871-5.
- ⁴³ Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Sari I. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2009;280:187–193
- ⁴⁴ Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 1-17.
- ⁴⁵ Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? Reprod Biomed Online 2004; 9:505-10.
- ⁴⁶ Papaioannou S, Tafettas J, Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2009, doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.11.010).
- ⁴⁷ Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer:a systematic review. Reprod Biomed Online. 2009;19(3):398-405.
- ⁴⁸ Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group* March 2–3, 2007, Thessaloniki, Greece Human Reproduction. 2008;23(3): 462–477.
- ⁴⁹ Azziz, R., et al., The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2745-9.

-
- ⁵⁰ Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sorensen P, Helmgaard L, Arce JC. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG*.2006; 113:1195–1202.
- ⁵¹ Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12:569–578.
- ⁵² Gambineri, A., et al., Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. 26(7): 883-96.
- ⁵³Spandorfer SD, Kump L, Goldschalg D, Brodtkin T, Davis OK and Rosenwaks Z. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome, *J Reprod Med* 2004; 49: 973-7.
- ⁵⁴ Beydoun HA, Stadtmayer L, Beydoun MA, Russell H, Zhao Y, Oehninger S. Polycystic ovary syndrome, body mass index and outcomes of assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online*. 2009; 18:6 856-863.
- ⁵⁵Greenblatt, R.B., Chemical induction of ovulation. *Fertil Steril*, 1961. 12: 402-4.
- ⁵⁶ The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2006; 86:187–193.
- ⁵⁷ Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996; 2:483–506.
- ⁵⁸ Adashi, E.Y., Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action--a hypothesis revisited. *Fertil Steril*, 1984. 42(3): 331-44.
- ⁵⁹ Hugo S, Teresa S, Luigi D. Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reprod BioMed Online* 2002;4:303–310.
- ⁶⁰ Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* . 1996;11:2623–2628
- ⁶¹ Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005; 20:2688–2697
- ⁶² Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril* 1999;71: 639–44.
- ⁶³ Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997; 3:359–365.
- ⁶⁴ Dickey RP, Taylor S, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzad R. Effects of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate–intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088–95.
- ⁶⁵ The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2006; 86(4): 187 – 193.
- ⁶⁶ Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 356:551–566.
- ⁶⁷ Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007; 87:607–612.

-
- ⁶⁸ Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.
- ⁶⁹ Ghobadi C, Nguyen TH, Lennard MS, Amer S, Rostami-Hodjegan A, Ledger WL. Evaluation of an existing nomogram for predicting the response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2007; 87:597–602.
- ⁷⁰ Kurabayashi T, Suzuki M, Fujita K, Murakawa H, Hasegawa I, Tanaka K. Prognostic factors for ovulatory response with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126:201–205.
- ⁷¹ Verit FF, Erel O, Kocyigit A. Association of increased total antioxidant capacity and anovulation in nonobese infertile patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:418–424.
- ⁷² Hughes, E., J. Collins, and P. Vandekerckhove, Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligomenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000056.
- ⁷³ Palomba, S., et al., Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study. *Hum Reprod*, 2006. 21(11): p. 2823-9.
- ⁷⁴ Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van SA, Devroey P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2004; 8: 115–118.
- ⁷⁵ Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002;8:333-43.
- ⁷⁶ Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Oct 3.
- ⁷⁷ Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331: 771-6.
- ⁷⁸ DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83:1454–60.
- ⁷⁹ Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
- ⁸⁰ Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994; 43: 647-54.
- ⁸¹ Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 209-15.
- ⁸² Billa E, Kapolla N, Nicopoulou SC, Koukkou E, Venaki E, Milingos S, Antsaklis A, Adamopoulos DA. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2009; 25(7): 427–434.
- ⁸³ Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6): 596–609.

-
- ⁸⁴ Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertil Steril* 2008; 90: 14-16.
- ⁸⁵ Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21(6): 1387-1399.
- ⁸⁶ Siebert TI, Kruger TF, Lombard C. Evaluating the equivalence of clomiphene citrate with and without metformin in ovulation induction in PCOS patients. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 165–171
- ⁸⁷ Siebert, T.I., et al., Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril*, 2006. 86(5): p. 1432-7.
- ⁸⁸ Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod.*2007;13(6):527-37
- ⁸⁹ Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006105.
- ⁹⁰ Qublan HS, Al-Khaderei S, Abu-Salem AN, Al-Zpoon A, Al-Khateeb M, Al-Ibrahim N, Megdadi M, Al-Ahmad N. Metformin in the treatment of clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilisation treatment: a randomised controlled trial.*J Obstet Gynaecol.*2009Oct;29(7):651-5.
- ⁹¹ Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Kazerooni Y, Kazerooni M, Setoodeh S.Short-term metformin treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome.*Int J Gynaecol Obstet.*2009Oct;107(1):50-3.
- ⁹² Palomba, S., et al., Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(7): 4068-74.
- ⁹³ Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach fort he treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3498-503.
- ⁹⁴ Yarali H, Yildiz BO, DemiroloA, Zeyneloglu HB, YigitN, Bukulmez O. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 289-94.
- ⁹⁵ Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H,Tapanainen JS.Metformin versus ethinyl estradiolcyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 148-56.
- ⁹⁶ Aubuchon M, Lieman H, Stein D, Cohen HW, Isaac B, Adel G, Weitzman V, Tetrokalashvili M, Polotsky AJ, Santoro N. Metformin does not improve the reproductive or metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reprod Sci.* 2009 Oct;16(10):938-46. Epub 2009 Aug 19.
- ⁹⁷ Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, Carson SA, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 2006; 86(4): 914–933.

-
- ⁹⁸ Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858. CD003053.pub3.
- ⁹⁹ Alivannis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther*. 2006; 28: 396–400.
- ¹⁰⁰ Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457–71
- ¹⁰¹ Noriega-Portella L, Noriega-Hoces L, Delgado A, Rubio J, Gonzales- Castañeda C, Gonzales GF. Effect of letrozole at 2.5 mg or 5.0 mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2008; 90: 1818–25
- ¹⁰² Requena A. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2008.
- ¹⁰³ Mosammat Rashida Begum, Jannatul Ferdous, Anowara Begum, Ehsan Quadir, Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome *Fertility and Sterility Fertil Steril* 2009; 92: 853–7.
- ¹⁰⁴ Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92: 849–52.
- ¹⁰⁵ Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, Eid M, Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol *Fertil Steril* 2009; 92: 236–9.
- ¹⁰⁶ Healey, S. et al., Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2003; 80(6): 1325-9.
- ¹⁰⁷ Tulandi, T., et al., Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006; 85(6): 1761-5.
- ¹⁰⁸ Sastre MA, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;5 353–60.
- ¹⁰⁹ Lunenfeld B, Sulimovici S, Rabau E, Eshkol A, L'Induction de l'ovulation dans les amenorrhées hypophysaires par un traitement de gonadotropines chroniques. *C R Soc Française de Gynecol*. 1973; 5:1-6.
- ¹¹⁰ Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, Macklon NS. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004;64:297–322.
- ¹¹¹ Fauser BC. Developments in human recombinant follicle stimulating hormone technology: are we going in the right direction? *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 3:36-46; discussion 47-51.
- ¹¹² Devroey P, Fauser BC, Platteau P, et al. Induction of multiple follicular development by a single dose of long acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2062-70.
- ¹¹³ Boime I, Ben-Menahem D, and Olijve W. Studies of recombinant gonadotropins: intersection of basic science and therapeutics. in: Fauser P, CJM, Rutherford AJ, Strauss IJF, Van Steirteghem A. *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. Parthenon Publishing, London, 1999; 147-64

-
- ¹¹⁴ Diczfakusy E, Harlin J. Clinical pharmacological studies on human menopausal gonadotrophin. *Human Reprod.* 1988; 3: 21-7.
- ¹¹⁵ Loumaye E, Campbell R, Salat-Boroux J. Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Hum Reprod.* 1995; 1: 188-99.
- ¹¹⁶ Wikland M, Hugues JN, Howles C. Improving the consistency of ovarian stimulation: follitropin alfa filled-by-mass, *Reprod Biomed Online.* 2006;12(6):663-8.
- ¹¹⁷ Recombinant Human FSH Product Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update* 1998;4:862-81.
- ¹¹⁸ Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997;18:71-106.
- ¹¹⁹ Homburg R, Howles CM. Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, reflections and refinements. *Human Reproduction Update* .1999; 5: 493-99.
- ¹²⁰ Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.* 2003; 18: 1626–31.
- ¹²¹ Aboulghar M. Prevention of OHSS. *Repro Biomed Online.* 2009;19(1):33-42.
- ¹²² van Santbrink, E.J. et al., Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1995. 64(1): 37-43.
- ¹²³ Schoot, D.C., et al., Growth patterns of ovarian follicles during induction of ovulation with decreasing doses of human menopausal gonadotropin following presumed selection in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1992. 57(5): 1117-20.
- ¹²⁴ Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1996;11: 2581-4.
- ¹²⁵ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 86:178-83.
- ¹²⁶ van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3597-602.
- ¹²⁷ Balasch J, Fabregues F, Creus M, Puerto B, Penarrubia J, Vanrell JA. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod* 2001; 16: 652-6.
- ¹²⁸ Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626-31.
- ¹²⁹ Nyboe Andersen A, Balen A, Platteau P, Devroey P, Helmgaard L, Arce JC; Bravelle Ovulation Induction (BOI) Study Group. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate. *Hum Reprod.* 2008 Jun;23(6):1424-30.

-
- ¹³⁰ Lan VTN, Norman RJ, Nhu GH, Tuan PH, Tuong HM . Ovulation induction using low-dose step-up rFSH in Vietnamese women with polycystic ovary syndrome *Reprod Biomed Online*. 2009; 18(4): 516-521.
- ¹³¹ Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Hum Reprod Update* 2002;8:543-57.
- ¹³² Balen A, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Helmgaard L, Arce J-C. Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. *Hum Reprod*. 2007; 22:1816-23.
- ¹³³ Gerli, S., et al., Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reprod Biomed Online*. 2004. 9(5): 494-9.
- ¹³⁴ Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M. Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006; 18; 4:38.
- ¹³⁵ Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD002121.
- ¹³⁶ Platteau P, Andersen AN, Balen A, Devroey P, Sørensen P, Helmgaard L, Arce JC. Menopur Ovulation Induction (MOI) Study Group. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study *Human Reprod*. 2006;21(7)1798–1804.
- ¹³⁷ Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 1999;72(2):276-81.
- ¹³⁸ Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000410.
- ¹³⁹ Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000097.
- ¹⁴⁰ Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, 2007 Art. No.: CD005356. DOI: 10.1002/14651858.pub2.
- ¹⁴¹ Demirol A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2007;22: 97–100.
- ¹⁴² Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*. 2003;18(2):305-13
- ¹⁴³ Frydman R, Howles CM, Truong F. A double-blind randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH:Gonal-F®) with highly purified urinary FSH

(Metrodin®HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):520-5.

¹⁴⁴ Schats R, De Sutter P, Bassil S, Kremer JAM, Tournaye H, Donnez J. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1691-7.

¹⁴⁵ Hughes EG, Fedorlcow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58(5): 888-96.

¹⁴⁶ van der Meer M, Hompes PG, Scheele F, Schoute E, Popp-Snijders C, Schoemaker J. The importance of endogenous feedback for monofollicular growth in low-dose step-up ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: a randomized study. *Fertil Steril* (1996) 66:571-6.

¹⁴⁷ Bahceci M, Ulug U, Ben-Shlomo I, Erden HF, Akman MA; Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study; *J Reprod Med.* 2005;50(2):84-90.

¹⁴⁸ Ertunc D, Tok EC, Savas A, Ozturk I, Dilek S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;1-6.

¹⁴⁹ Ie Cotonnec, JY, Porchet HC, Beltrami V et al. Clinical pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertil Steril.* 1994;61:669-78.

¹⁵⁰ Binder H, Dittrich R, Einhaus F et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1- Incidence and pathogenesis. *International Journal of Fertility and Women's Medicine.* 2007; 52, 11–26.

¹⁵¹ European Society of Human Reproduction (ESHRE). Special Interest Group (SIG) guidelines on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). 2005.

¹⁵² Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.

¹⁵³ Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Iliadis GS, Kolibianakis EM. Management of severe OHSS using GnRH antagonist and blastocyst cryopreservation in PCOS patients treated with long protocol. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18(1):15-20.

¹⁵⁴ Raziel A, Schachter M, Friedler S, Ron-El R. Outcome of IVF pregnancies following severe OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(1): 61-65.

¹⁵⁵ Tarlatzis JM, Fauser BC, Legro RS, Norman RJ. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505–522.

¹⁵⁶ Shohan Z, Zosmer A, Insler V. Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins) in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1991; 55:1-11.

¹⁵⁷ Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril.* 1984. 41(1): 20-5.

¹⁵⁸ Roy KK, Baruah J, Moda N, Kumar S. Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Oct;280(4):573-8.

-
- ¹⁵⁹ Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24(1):219–225).
- ¹⁶⁰ Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, Vanderkerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001122. DOI: 10.1002/14651858.CD001122.pub3.
- ¹⁶¹ Elnashar A. et al., Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod*, 2006. 21(7): p. 1805-8.
- ¹⁶² Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002249.
- ¹⁶³ Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12:13–21.
- ¹⁶⁴ Siristatidis CS, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in sub fertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006606. DOI: 10.1002/14651858.CD006606.pub2.
- ¹⁶⁵ Hughes EG, Collins JA and Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod*. 1998; 13:1527-31.
- ¹⁶⁶ Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Verhoeve HR, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006;368:216–221.
- ¹⁶⁷ Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* (2000) CD000360).
- ¹⁶⁸ ESHRE Capri Workshop Group. Mono-ovulatory cycles: a key goal in fertility programmes. *Hum Reprod Update*. 2003; 9:263-74.
- ¹⁶⁹ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril*. 2008;90:7-12.
- ¹⁷⁰ Yildizhan R, Adali E, Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Ovarian Stimulation in Obese and Nonobese Polycystic Ovary Syndrome Using a Low-dose Step-up Regimen with Two Different Starting Doses of Recombinant Follicle-stimulating Hormone. *The Journal of International Medical Research*. 2008; 36: 1197-1204.
- ¹⁷¹ Weissman A, Goteib L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rate and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71: 81–3.
- ¹⁷² Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination *Fertil Steril*. 2007; 88:432–7.
- ¹⁷³ Rawal N, Drakeley A, Haddad N. Intrauterine insemination practice in the UK. *J Obs Gyn*. 2008;28(7):738-41.

¹⁷⁴ Leader A. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2006; 85: 1766-73.