

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

**POLİKİSTİK OVERYAN SENDROMLU HASTALARDA OVULASYON
İNDÜKSİYONU İÇİN KLOMİFEN SİTRAT VE LETROZOLE KULLANIMININ
ENDOMETRİUM KALINLIĞI, KAN AKIMI, OVULASYON VE GEBELİK
ORANLARINA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan NAZİK

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Yakup KUMTEPE**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2007**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	III
ONAY	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. İnfertilite tanımı ve etiyolojisi	2
2. 2. Üreme fizyolojisi	2
2. 3. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	3
2. 3. 1. Anamnez	3
2. 3. 2. Fizik muayene	4
2.4. Ovulatuvar faktörler	4
2.5. Polikistik Over Sendromu	5
2.5.1. Klinik ve Laboratuvar	6
2.5.2. Etyopatogenez	9
2.5.3. Tedavi	11
2.6. Klomifen Sitrat	12
2. 6. 1. Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği	12
2. 6. 2. Klomifen Sitrat'ın Etki Mekanizması	13
2. 6. 3. Endikasyonlar	13
2.6. 4. Klomifen Sitrat Tedavi Rejimleri	14
2.6. 5. Klomifen Sitrat Tedavi Sonuçları	14
2.6. 6. Klomifen Sitratın Antiöstrojenik Etkilerine Bağlı Yan Etkileri	15
2. 7. Aromataz İnhibitörleri	17
2.7. 1. Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik	17
2.7. . Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması	18
2. . 3. Aromataz İnhibitörlerinin Periferik Etki Mekanizması	18
2. 7. 4. Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu	19
2. 7. 5. Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri	20
2. 7. 6. Aromataz İnhibitörlerinin Gebelik Sonuçları	20
2.8. . Transvaginal ve Doppler sonografi	21
2.8.1. Transvaginal USG	21

2.8.2. Doppler sonografi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	30
6.KAYNAKLAR.....	34

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yakup Kumtepe'ye en içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Sedat Kadanalı'ya, bana emek veren diğer hocalarıma, tezin yazımı ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Armağan Hayırlı hocama, çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara, manevi desteğini her zaman yanımda hissetiğim sevgili eşim, kızım ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

IV

ONAY

“ Polikistik overyan sendromlu hastalarda ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat ve letrozol kullanımının endometrium kalınlığı, kan akımı, ovulasyon ve gebelik oranlarına etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması” isimli çalışmamızın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 29.09.2005 tarih ve 238 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 23.11.2005 tarih ve 98 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 05.12.2005 tarih ve 316 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 27.12.2005 tarih ve 1415 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada, ilk kez ovulasyon induksiyonu uygulanan polikistik over sendromlu (PKOS) iki grup kadına klomifen sitrat (KS) veya letrozol verilirken, KS tedavisi sonrası ovulasyon başarısızlığı gösterilmiş kadınlara letrozol verilerek klinik parametreleri ve uterin Doppler akımlarını karşılaştırmayı ve bu sayede letrozolün ovulasyon induksiyonunda KS'ye alternatif veya daha iyi bir ilaç olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Bu prospektif randomize çalışma, üniversite hastanemiz infertilite kliniğine başvuran toplam 98 polikistik over sendromlu hastada uygulandı. Tesadüfen seçilen 33 hastaya KS, 31 hastaya letrozol 40'ar siklus ve klomifen sitrat tedavisine rezistans 34 hastaya 40 siklus letrozol verildi. İlk kez tedavi alan hastalarda aromataz inhibitörü letrozol (2,5 mg/gün) veya KS (100 mg/gün), KS tedavisine dirençli hastalara letrozol (2,5 mg/gün) âdetin 3-7. günleri oral olarak verildi. Tedavi sonrasında tüm hastaların folikül sayısı, endometrial kalınlığı, hCG günü E₂ seviyesi, uterin ve endometrial Doppler akımları ve gebelik oranları değerlendirildi.

KS alan grupta matür folikül sayısı letrozollü gruptan fazla olma eğiliminde idi (sırasıyla, 1.41 ve 1.18; $P<0.09$), ve iki grubun matür folikül sayısı dirençli gruptan fazla idi (1.07). hCG günü ölçülen E₂ değerlerinin letrozol kullanılan 2. ve 3. grupta, KS kullanılan 1. gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu. Endometrial kalınlık letrozol ve KS alan gruplarda benzer bulunurken (sırasıyla, 8.60 ve 8.22 mm), KS'ye dirençli olup letrozol alan 3. grupta anlamlı olarak daha ince bulundu (7.01mm). Her üç grubun hCG günü ölçülen uterin ve spiral arter Doppler parametreleri arasında farklılık bulunmadı. Ovulasyon oranları KS ve letrozol alan gruplarda benzer olup (%72,5 ve 70), dirençli gruptan oldukça yüksek bulundu (%37,5). Benzer eğilim gebelik oranları için de

söz konusu olmuştur. Sırasıyla gebelik oranları KS ve letrozol alan gruplarda %20 ve 17,5 iken dirençli grupta hiç gebelik gelişmemiştir.

Sonuç olarak ilk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanan PKOS'li hastalarda letrozol ve KS'nin etkinliği benzer iken dirençli grupta başarısız olması letrozolün daha iyi bir ilaç olmadığını düşündürmektedir. Kanımızca bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Letrozol, Klomifen Sitrat, Polikistik over sendromu, Ovulasyon indüksiyonu, Doppler, Gebelik oranı.

VII

SUMMARY

In this study, by administering CC or letrozole to two groups of women with PCOS who had never delivered ovulation induction therapy, and letrozole to a group of woman who had shown ovulation failure after CC therapy, we aimed to compare clinical parameters and uterine Doppler flows and by this manner revealing if letrozole is an alternative or is superior to CC in ovulation induction.

This prospective randomized study is applied to 98 PCOS women who attended to the infertility clinic of our university hospital. All randomly selected; 33 women are treated with CC, 31 women with letrozole for 40 cycles and 34 women, who were previously proved to be resistant to CC, are treated with letrozole for 40 cycles. Patients who deliver their first ovulation induction are administered aromatase inhibitor letrozole (2,5 mg/day) or CC (100 mg/day) while CC resistant patients are administered letrozole (2,5 mg/day) orally between 3-7th days of the cycle. At the end of the therapy, number of follicles, endometrial thickness, E₂ level at the hCG day, uterine and endometrial Doppler flows, and pregnancy rates of patients are evaluated.

Number of mature follicles in CC group was inclined to be more than the letrozole group (1.41 ve 1.18 respectively; $P < 0.09$) and number of mature follicles in the former two groups was more than the CC resistant group (1.07). In 2nd and 3rd groups to which letrozole is administered, E₂ values taken at the hCG day were significantly lower than the 1st group to which CC is administered. While endometrial thickness was similar between letrozole and CC groups (8.60 ve 8.22 mm respectively), it was significantly lower in the 3rd group who were resistant to CC and given letrozole (7.01mm). There were no measured difference of uterine and spiral artery Doppler parameters among three groups. Ovulation rates were similar between CC and letrozole group (%72,5 ve 70 respectively), much higher than the resistant group. Similar inclination was valid for pregnancy rates.

VIII

Pregnancy rates of CC and letrozole group were %20 and %17,5 respectively while there was no pregnancy achieved within the CC resistant group.

Substantially efficiency of CC and letrozole was similar in patients who had never delivered ovulation induction therapy before, however its failure in the resistant group indicates that letrozole is not a superior agent. In our view, further larger serial studys are needed on this subject.

Key words: Letrozole, Clomiphene citrate, Polycystic ovary sendrome, Ovulation induction, Doppler, Pragnancy rate.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınların %4-6'sını etkileyen, infertilitenin yaygın bir nedeni olan, kronik anovulatuvar bir hastalıktır (1). Polikistik over sendromlu hastaların ovulasyon indüksiyonu için, yıllardır en sık kullanılan oral ajan klomifen sitrat (KS) olmuştur. Monitorizasyonu kolay, ucuz ve iyi ovulasyon sağladığı bilinen (%60-90) bu ilacın ne yazık ki gebelik oranları düşüktür (siklus başına %10-40) (2). Bu durum KS'nin endometrium ve endoserviksteki antiöstrojenik etkilerine bağlanmaktadır (3). Bununla birlikte kadınların %20-25'i KS'ye dirençlidir ve ovule olmazlar (4). Klomifen sitrat tedavisine yanıt vermeyen hastaların tedavisinde sonraki basamak gonadotropinlerdir. Gonadotropinler pahalı, kullanımı nispeten zor, PKOS'li anovulatuvar hastalar için overyan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik riski fazla olan ajanlardır (5).

İlk kez Mitwally ve Casper (6) tarafından, KS'ye alternatif olabilecek oral ajan olarak uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde kullanılmakta olan aromataz inhibitörleri (AI) fikri ortaya atılmıştır (7). Letrozol östrojen sentezini spesifik geri dönüşümlü baskılayan, oral kullanılan bir AI'dir. Aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldırıp FSH üretimini arttırır ve overyan folikül gelişimini stimüle eder (8). Letrozolün bu algoritma içinde PKOS'li hastalarda KS'ye alternatif olarak kullanılacak bir ajan olduğu sınırlı sayıdaki çalışma ile gösterilmiştir (4.6.9-12).

Bu çalışmada, ilk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanan PKOS'li iki grup kadına KS ve letrozol verilirken, KS tedavisi sonrası ovulasyon başarısızlığı gösterilmiş kadınlara letrozol verilerek klinik parametreleri ve uterin Doppler akımlarını karşılaştırmayı ve bu sayede letrozolün ovulasyon indüksiyonunda KS'ye alternatif veya daha iyi bir ilaç olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi

Kontraseptif bir yöntem uygulamadan, haftada en az iki kez düzenli bir cinsel yaşama rağmen, bir yıl süreyle gebelik oluşmamasına infertilite adı verilir. İnfertilite probleminin üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir (13). İnfertilite, primer ve sekonder olarak iki şekilde değerlendirilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite, buna karşılık daha önce gebelik oluşmasına rağmen, bir başka gebeliğin oluşmamasına sekonder infertilite adı verilir. Kadın yaşamının menopoz, puberte, gebelik gibi dönemlerinde gebelik oluşması mümkün değildir veya zordur, buna da fizyolojik infertilite adı verilir.

İnfertilite problemi olmayan bir çiftin her ovuluar siklus başına hamile kalabilme şansı %25 civarındadır. Kontrasepsiyon kullanmayan normal çiftlerin %57'si ilk üç ayda, %72'si altı ay içinde, %85'i bir yıl ve %93'ü ise iki yılsonunda gebe kalabilmektedir. İnfertilite, sadece kadına veya erkeğe yada her ikisine ait nedenlerle ortaya çıkabilir. Erkek faktörü infertilitenin %35'ini oluşturmaktadır. Kadın infertilitesinde en sık nedenler; %40 oranında ovulasyon bozukluğu, %40 tubal patoloji, %10'dan az olarak da anatomik bozukluklardır (14).

2. 2. Üreme Fizyolojisi

Gebelik oluşumunu sistematik bir şekilde düşünmek, infertilitenin değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilir. Üreme fizyolojisini kısaca gözden geçirmek gerekirse, üreme çağındaki bir kadında her ay overlerde bir grup primordial folikül uyarılmakta ve aralarından seçilen bir folikül mayoz bölünme sürecini başlatmaktadır. Primordial folikül döneminden matür oosit aşamasına dek sürececek olan gelişme süreci çok uzun bir süre teşkil etmektedir. Foliküler gelişim yaklaşık üç aylık bir dönemi kapsar (15). Gelişen folikül, ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bölünmenin diploten aşamasında duraklar. Folikül stimüle edici hormon (FSH) etkisi altındaki dominant folikül gelişimini

sürdürdükçe artan oranda estradiol (E₂) salgılayacaktır. Folikül belirli bir gelişimi tamamladığında artan E₂ düzeyi luteinizan hormon (LH) salgısını tetikler ve LH düzeyindeki hızlı artış uyarısıyla mayoz bölünmenin birinci aşaması tamamlanır (16). Yaklaşık 24- 36 saat sonra oosit folikül dışına atılır. Oosit bu dönemde mayoz bölünmenin metafaz aşamasında beklemektedir. Oosit tubal fimbrial uçlar yardımı ile tuba içerisine girer, tubal silia hareketlerinin ve tuba kontraksiyonlarının etkisi ile uterusu doğru ilerleyerek ampulla bölgesine ulaşır. Ampullar bölgeye ulaşan sperm ile fertilizasyon gerçekleştiği takdirde oosit ikinci mayoz bölünmesini tamamlar. Kapasitasyon işlemini tamamlayan ve oosite ulaşan sperm, oositi saran zona pellusidaya bağlanır. Akrozom reaksiyonu ile korona radiata tabakasını ve zonayı yıkan enzimler ortaya çıkar ve sperm nükleusu oosit sitoplazması içerisine ulaşır. Fertilizasyonu takiben yaklaşık üçüncü günde gelişen embriyo tubadan uterus içerisine geçer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidadan kurtularak endometrial duvara implante olur. İmplantasyonu takiben trofoblastların endometrial duvara invazyonu ile intra uterin hayat başlamaktadır.

2. 3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirilmesi detaylı bir şekilde eşlerin her ikisi ile birlikte yapılmalıdır. İnfertilitenin çiftin ortak problemi olduğunu vurgulamak ve olayın nedenlerinin eşlerce daha iyi anlaşılabilmesi için uygun ortam sağlamak gereklidir.

2. 3. 1. Anamnez

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde detaylı bir anamnez önemli ipuçları taşımaktadır. İnfertil çiftin anamnezi alınırken aşağıdaki bilgiler sorgulanmalıdır:

- Evlilik süresi
- İnfertilite süresi
- Daha önce kontrasepsiyon uygulayıp, uygulamadıkları
- Mevcut evlilikten veya varsa başka bir evlilikten daha önce gebelik oluşup, oluşmadığı

- Menarş yaşı
- Menstrüel siklus süresi
- Koital frekans
- Sistemik bir hastalık olup, olmadığı (tüberküloz, diabet, tiroid hastalığı gibi)
- Geçirilmiş operasyon olup, olmadığı (apendektomi, adneks operasyonu, servikal konizasyon gibi genital sistemi ilgilendiren operasyonlar) (17)

2. 3. 2. Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında aşağıdaki özellikler incelenmelidir:

- İnspeksiyon: Vücut gelişimi ve yapısı, kıllanma durumu, akne varlığı, memelerin gelişimi ve tiroid guddesinin boyutları.
- Jinekolojik muayene: Dış genital organların yapısı, serviksin şekli ve konumu, uterus boyutları ve komşu organlarla ilişkisi, adnekslere ait kitle olup olmadığı ve mobilitesi, uterosakral nodülerite (endometriozis) ve son olarak da memede galaktore kontrolü ile jinekolojik muayene tamamlanmalıdır.

2. 4. Ovulatuvar Faktörler

Menstrüel siklusta, ovulasyonla sonuçlanan folikül gelişimi ve ovulasyon sonrasında gelişen luteal faz birlikte ovulatuvar faktörü oluşturur. Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler. Üreme çağındaki kadınlarda normal menstrüel siklus uzunluğu 25 ila 35 gün arasında değişmekle birlikte, genellikle 27- 31 gündür. Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde göğüslerde şişkinlik ve dismenore gibi belirtileri olan kadınlar genellikle ovulatuvardır (18). Kadında folikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucunda ovulasyon olmamasına anovulasyon denir. Normal ovulatuvar siklusa sahip kadınlarda bazen anovulatuvar sikluslar oluşabilir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen vakalarda testler tekrar edilmeli veya başka bir testle konfirme

edilmelidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde anovulasyon tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemi olanlar dışında anovulatuvar infertil kadınlar iki ana gruba ayrılırlar:

- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm olan endojen östrojen aktivitesi olmayan primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuvar kadınlar.

- WHO Grup II: Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan anovulatuvar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu polikistik over sendromu hastasıdır.

2. 5. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %4-8 olarak bildirilmektedir (19). İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir. Aradan geçen 70 yılda PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (Tablo 1) (13).

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif- metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler

hastalık ve endometrial karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır.

Tablo 1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

<p>1990 NIH tam kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kronik anovulasyon ve 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etiolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligo-anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik overler ve diğer etiolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.</p>
--

2. 5. 1. Klinik ve Laboratuvar

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2) Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilir. PKOS'li olgularda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir.

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsütizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi

de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

PKOS'de obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir. Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'li hastalara ek riskler getirmektedir (20). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır.

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinslinemi ve inslin direnci saptanabilir (21). PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemede 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifollikler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan follikler aktiviteye ya da ovulasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir. PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler,

fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünölmelidir; hızlı gelişen hirsütizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etioloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun > 200 ng/dL, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşöndürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17(OH)Progesteron düzeyinin erken folliköler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçölen 17(OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşöndüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçölmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünölmesi gereken durumlardır. PKOS'de %30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görölebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görölebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar. PKOS tanısında 1990 NIH kriterleri yerine 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerinin kullanımı konusunda tartışmalar süregelmektedir (22). Yeni tanı kriterleri PKOS tanımına yeni fenotipler eklemektedir (örneğin; hiperandrojenizmi olmayan bir olgu PKOS tanısı alabilmektedir). Bu yeni fenotiplerin sendromu temsil edip etmediği ve klasik PKOS tanımıyla ortak ve ayrılan yönlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları

Hirşutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterus kanaması	%30
Normal menstrüel patern	%22
* 1 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	

2. 5. 2. Etyopatogenez

Etioloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

a. Gonadotropin sekresyon defektleri

PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir. PKOS'li hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılacakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi

ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünölen iki mekanizmadır (23).

b. Steroidogenez değişiklikleri

PKOS'de over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler, ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'li hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH)Progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşöndürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir. Teka hücrelerinde insölin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır. İnsölinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsölineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'li hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11 β (OH)Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir. Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ye yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünölmektedir. PKOS'de DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (24). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

c. İnsölin salınım ve etki bozuklukları

İnsölin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsölinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görölen bir bulgudur. PKOS'de insölin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popölasyonun özellikleri ve kullanılan insölin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. Sendromda insölin etki

anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (25). Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz. PKOS'de insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glikoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı post reseptör defekt) saptanmıştır.

d. Genetik faktörler

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur. Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'li hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir. Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glikoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (26).

2. 5. 3. Tedavi

PKOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde

sıralanabilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır. PKOS’de uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kombine oral kontraseptifler menstrüel siklusu düzenlerler, endometrium üstünde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınamazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır. Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80’inde ovülasyon, %40’ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtız hastalarda ikinci basamak ekzojen gonadotropinler kullanılabilir (hMG, uFSH, recFSH). Over diyatermisi gibi cerrahi ovülasyon indüksiyon metotları, PKOS’de küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla denenmiştir. Bu metotların postoperatif adezyon gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle yalnızca klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır (27).

2. 6. KLOMİFEN SİTRAT

Klomifen sitrat anovulasyon tedavisinde en yaygın olarak kullanılan güvenli ve nispeten ucuz bir ilaçtır (28).

2. 6. 1. Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Kimyasal olarak KS selektif östrojen reseptör modülatör aktivitesi, östrojen agonist ve antagonist etkisi olan nonsteroidal trifenil etilen derivativesidir. Farmakolojik olarak cis ve trans formları mevcuttur, enklomifen ve zuklomifen olarak adlandırılır. Asıl ovulasyonu uyarıcı izomer enklomifen’dir oysa ilacın uzun etkili olmasını sağlayan izomer zuklomifen’dir (28). Günümüzde elde edilen KS bileşikleri enklomifen predominansına yönelmiştir. Enklomifen seviyeleri alımından sonra kanda hızla yükselir ve birkaç gün

sonra tespit edilemeyecek konsantrasyona düşer. Zuklomifen daha yavaş atılır, daha az aktif olan bu izomer, alımından 1 ay sonra bile dolaşımda tespit edilebilir ve ardışık tedavilerde overde birikebilir (29).

2. 6. 2. Klomifen Sitrat'ın Etki Mekanizması

Klomifen sitrat etkisini östrojen reseptörlerini bloke ederek gösterir, yapısal benzerliğinden dolayı tüm vücuttaki östrojen reseptörlerine bağlanır. KS'nin östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatlerken, haftaları bulabilen uzamış bir periyotta olur. Böylece nukleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller. Bu engelleme Hipotalamus – Hipofiz sisteminde olunca östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkacağından hipofizden FSH ve LH salınımı artar. Normal bir kadına KS verildiğinde gonadotropin salınım sıklığı artar ama salınım amplitüdüleri değişmez oysa PKOS olan bir hastaya verildiğinde gonadotropin salınımının hem sıklığı hem de amplitüdünün arttığı gösterilmiştir. (Fig-1) (28).

2. 6. 3. Endikasyonlar

Klomifen sitrat tedavisinden en çok yararlanan hastalar anovulatuvar infertilitesi olan kadınlardır. Anovulatuvar infertilitede KS tedavisi sadece dolaşan östrojen düzeyi gonadotropinler üzerinde negatif feedback oluşturacak düzeye geldiğinde etkilidir. KS'A cevabı oluşturacak yeterli östrojen düzeyini tespit etmek zordur. Buna rağmen progesteron uygulanmasından sonra oluşan çekilme kanaması, dolaşımdaki yeterli östrojenin klinik yansıması olarak kabul edilebilir. Ovulatuvar infertilitede ise KS multifoliküler gelişimi stimüle ederek özellikle de olası bir ovulasyon disfonksiyonunu düzelterek gebeliği sağlamaktadır (30).

KS tedavisi pulsatil GnRH salgılayacak bir hipotalamusu ve buna gonadotropin salgılanması ile cevap verecek sağlam bir hipofiz bezi olan WHO grup II PKOS'li hastalar için ilk seçenektir. KS ayrıca açıklanamayan infertilite gibi ovulatuvar hastalarda ovulasyonun değerini arttırmak veya multifoliküler ovulasyon içinde kullanılır. Öte yandan

Sheehan sendromu ve Kalman sendromu gibi hipotalamo-hipofiz aksı defektif kadınlarda veya dolaşan östrojen seviyesi çok düşük olan (WHO Tip I ve III) hastalarda kullanılması uygun değildir. Ayrıca over kisti olan hastalarda da kullanılmamalıdır.

2. 6. 4. Klomifen Sitrat Tedavi Rejimleri

İlaç uygulaması adet siklusunun 3-5. günleri arasında başlanabilir. Oligomenore veya amenoreisi olan hastalarda herhangi bir gün başlanabilir ancak uygulayıcılar genellikle tedaviye bir progesteron çekilme kanaması yaptırdıktan sonra başlamayı tercih etmektedir. İlk siklusta tedaviye 50mg/gün başlanır, tedavi süresi 5 gün olarak belirlenmiştir. Ovulasyon olmaması halinde takip eden siklularda ilacın dozu 50mg/gün artırılır. Teorik olarak günlük dozun 250 mg.a kadar arttırılabileceği kabul edilse de, pratikte 150 mg/gün ile ovulasyon elde edilemezse farklı bir ilaca geçmek tercih edilmektedir. Ovulasyon sağlandıktan sonra, aynı doz gebelik oluşana veya toplam tedavi süresi 6 siklusu bulana kadar tekrarlanır. Bir kez efektif doz tespit edildiğinde, ovulasyonda kayıp yoksa dozu arttırmaya gerek yoktur (28).

2. 6. 5. Klomifen Sitrat Tedavi Sonuçları

Klasik olarak KS ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda %60-90 ovulasyon görülmüştür. Ovulasyon cevabının %70'inden fazlası 50mg veya 100mg KS dozuna cevaben oluşmuştur. Üç başarılı ovulasyondan sonraki kümülatif gebelik oranı %70'dir (31). Tüm çalışmalarda ovulasyon sağlanmış tedavilerdeki siklus başına gebelik oranı %15'dir (32). Amenoreik kadınlar oligomenoreik kadınlardan daha fazla gebe kalırlar. Bunun sebebi muhtemelen bu hastalarda altta yatan başka infertilite sebebi olması ve aslında ovule olabilmeleridir. Genel olarak kabul gören KS ile 6 ovuluar siklusa rağmen gebelik oluşmaz ise diğer infertilite sebeplerinin sorgulanması, başka bir neden bulunamaz ise tedavi stratejisinin değiştirilmesidir.

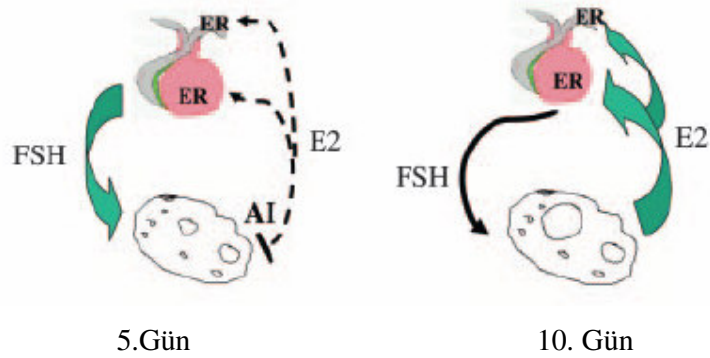
2. 6. 6. Klomifen Sitratin Antiöstrojenik Etkilerine Bağlı Yan Etkileri

Göreceli olarak farklı yarılanma ömrüne sahip KS izomerlerinin ovulasyonu sağlanmasına rağmen gebelik oranlarının düşük olması, endoserviks ve endometriumdaki antiöstrojenik etkileri ile açıklanabilir. Birçok çalışmada çeşitli modellerde, KS'nin endometrial büyüme ve maturasyona, servikal mukusun kalitesine olan yan etkileri gösterilmiştir. Genel olarak bu etkilerin uzun süreli tedavi veya yüksek dozda tedavi sonrası olduğuna inanılır. KS'nin antiöstrojenik etkisindeki en önemli hedef endometriumdur. Bu durum gebelik oranlarındaki azalmayı ve yüksek abortus oranlarını açıklayabilir. KS tedavisi alan kadınların %30'undan fazlasında, endometrial kalınlığın implantasyonu sağlayacak seviyenin altında kaldığı bulunmuştur. Gebelik oluşması için gerekli endometrial kalınlığın kesin sınırı merkezden merkeze değişir. Bununla birlikte genel olarak endometrial kalınlık 5 veya 6 mm.nin altında olduğunda anlamlı olarak gebelik oranlarında azalma görülür. Ek olarak başarılı bir implantasyon reseptive bir endometriomla, senkronize gelişen gland ve stromayı gerektirir. Geç luteal faz ve peri implantasyon basamağındaki azalmış uterin kan akımı KS tedavisinin kötü sonuçlarını açıklayabilir (33).

Özet olarak KS'nin antiöstrojenik etkilerinin, gebelik oranlarına etkilerini sayısal olarak belirtmek zordur. Kişisel farklılıkların ortaya çıkmasının muhtemel nedeni, KS'nin farmakokinetiğinin kişisel farklılığı, ER geri dolun hızı, aktivasyonunun karmaşıklığıdır. KS tedavisinde gebelik hızı açıklanamayan infertilitesi olanlardan daha fazladır. Bu farkın muhtemel nedeni PKOS'li hastaların antiöstrojenik etkiye daha az maruz kalmalarıdır.

Figür-1 Klomifen Sitrat ve Aromataz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması**Klomifen Sitrat Tedavisi**

Klomifen sitrat etkisini östrojen reseptörlerini bloke ederek gösterir, KS'nin östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatlerken, haftaları bulabilen uzamış bir periyotta olur. Böylece nükleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller. Bu engelleme Hipotalamus – Hipofiz sisteminde olunca östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkacağından hipofizden FSH ve LH salınımı artar.

Aromataz İnhibitörü Tedavisi

Aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldırıp FSH üretimini arttırır ve overyan folikül gelişimini stimüle eder (8).

2. 7. AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

2.7. 1. Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik

Aromataz enzimi P450 hemoprotein enzim kompleksi süper ailesinin bir üyesidir. Androstenedionun Estrona, Testesteronun (T) Estrodiole (E₂) hidroksilasyonunun sağlandığı, östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı final basamağını katalizler (34). Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde aromataz inhibitörleri (Aİ) adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Aİ steroidal ve nonsteroidal yapıda olabilirler. Steroidal inhibitörler yalancı substrat görevi gören androstenedion deriveleri olup, androjen bağlanma alanlarına irreversible bağlanır. Aminoglutethimide medikal adrenalectomiye neden olan nonspesifik nonsteroidal birinci kuşak Aİ'dir. Uyuşukluk, mide bulantısı, ciltte kızarıklık ve ateş gibi yan etkileri vardır (35). Formestane daha selektif ve daha az yan etkisi olan ikinci kuşak Aİ'dir, fakat intramusküler uygulanmak zorunda olduğundan dolayı lokal reaksiyonlar görülmüştür. Birinci ve ikinci kuşak Aİ'lerin yan etkilerinin fazla olması, potens ve spesifitelerinin yetersiz olması nedeniyle son 10 yılda üçüncü kuşak Aİ'leri geliştirilmiştir.

Üçüncü kuşak Aİ'leri iki nonsteroidal inhibitör, Anastrozole ve Letrozol, ve bir steroidal inhibitör exemestane içerir. Bu ilaçların Kuzey Amerika, Avrupa ve dünyanın birçok yerinde postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde endikasyonu vardır. Letrozol ve Anastrozole reversible, yarışmalı olarak bağlanan, potensleri Aminoglutethimiden yaklaşık 1000 kat fazla olan ajanlardır. Günlük dozları 1-5 mg arasındadır. Çok duyarlı immünoassay yöntemlerle bakıldığında dolaşımdaki östrojen seviyelerini %97 ile %99 arasında düşürdükleri görülür. Üçüncü kuşak Aİ'leri oral alımdan sonra tama yakın emilir, yarılanma ömürleri yaklaşık 45 saattir (30-60 saat arasında). Karaciğerden atılırlar, yan etkilerinin çoğu hafif gastrointestinal rahatsızlıklardır ve nadiren tedavi gerektirir (36).

2.7. 2. Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması

Overyan foliküller ve yağ dokusundan dolaşıma salınan ve beyinden lokal olarak üretilen östrojen hipotalamik-hipofizer aksta negatif feedback etki ederek, hipofizer bezden FSH salınımını azaltır (37). Mitwally ve Casper'ın (8) varsayımlarına göre; aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması, hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldıracaktır. Bu durum FSH üretimini arttıracak ve overyan folikül gelişimini stimüle edecektir Fiğ. 1. Ayrıca östrojenlerin santral olarak çekilmesi aktivinleride arttırır. Aktivinler hipofiz bezinde içinde bulunduğu birçok dokuda üretilir, ve direk olarak FSH sentezine neden olur. Selektif nonsteroidal AI'leri (Letrozol) KS'den daha kısa yarılanma ömrüne sahip olan ve vücuttan daha hızlı atılan ilaçlardır (38). AI'leri KS gibi östrojen reseptörlerini deprese etmediği için santral negatif feedback mekanizması sağlam kalır. Dominant folikül büyür, östrojen seviyeleri artar, normal santral negatif feedback çalışır ve FSH'nın baskılanması ile sonuçlanır. Daha küçük foliküller atreziye gider, çoğu vakada tek dominant folikül ve mono ovulasyon oluşur.

Polikistik overyan sendromlu kadınlarda FSH'nın aşırı baskılanması overlerde aşırı androjen üretimi ile sonuçlanır. Oluşan androjenler beyinde aromatize olarak östrojene dönüşür. AI'leri overlerde ve beyinde östrojen üretimini azaltır. Bu sayede PKOS'de AI'leri FSH salınımını arttırarak, folikül stimülasyonuna ve ovulasyona sebep olur. FSH salınımı PKOS'li hastaların kanındaki artmış inhibin seviyelerini de muhtemelen azaltır. AI'leri bir noktadan sonra beyindeki östrojen üretimini bloke etmez, estradiol ve inhibin seviyeleri artarak FSH'yi sınırlar. Bu sayede multiple ovulasyon ve overyan hiperstimülasyon sendromundan kaçınılmış olur (39).

2. 7. 3. Aromataz İnhibitörlerinin Periferal Etki Mekanizması

İkinci bir mekanizma AI'leri ile olan ovarian stimülasyonda FSH'ye karşı artmış foliküler sensitivitedir. Aromataz inhibisyonundan dolayı geçici bir intraoveryan androjen

birikimi oluşur. Primatlardaki son veriler androjenlerin erken foliküler büyümei desteklediği yönündedir (40). Primatlarda testosteronun foliküler FSH reseptörlerini ve indirek olarak foliküler büyümei attırdığı, ve güçlendirilmiş FSH etkisi ile estradiol seviyesini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca androjen birikimi IGF-I salınımını stimüle ederek, FSH'nın folikülogenezdeki etkisine sinerjistik etki eder (41). PKOS'li hastalardaki artmış intraoverian androjen seviyesinin nedeni muhtemelen zaten olan intraoveryan aromataz eksikliğidir. Overlerdeki polikistik morfolojiyi oluşturan multiple küçük folikül gelişimidir. Yukarıda da belirtildi gibi androjenler foliküler FSH reseptörlerini arttırarak, PKOS'li overleri hem ekzojen hem de, AI'lere bağlı azalmış östrojen feedbackine sekonder üretilen, endojen FSH'ye karşı duyarlı kılar. Aromataz inhibisyonuna bağlı FSH yükselmesi rölatif olarak küçük bir yükseliştir çünkü normal çalışan östrojen feedbacki genellikle mono foliküler gelişime izin verir, bu sayede OHSS oluşumundan kaçınılmış olur (42).

2. 7. 4. Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu

AI'leri için optimal doz henüz belli değildir. Bugüne kadar olan birçok çalışmada Letrozol (2,5 mg/gün) ve Anastrozole (1 mg/gün) postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanıldığı gibi kullanılmıştır. Biljan ve ark. (43). açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda 2,5mg ve 5mg Letrozolu karşılaştırmış ve 5mg dozun daha fazla folikül geliştirdiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte anlamlı bir fark göstermek için alınan örnek sayısı yeterli değildir. Daha güncel bir çalışmada Healey ve ark. (44) intrauterin inseminasyon (IUI) ve süper ovulasyon yapılan hastalarda, ardışık rejimlerde FSH ile 5mg Letrozol+FSH alan grupları karşılaştırdıklarında; Kombine grupta FSH ihtiyacının azaldığını, benzer gebelik oranlarının olduğunu, fakat endometrial kalınlıkta hafif negatif bir etki olduğunu gösterdiler. Bu durum yüksek doz Letrozolün östrojen seviyesini düşürmesine bağlandı. Benzer olarak 7,5mg Letrozolün adet 3-7. günleri kullanıldığı bir çalışmada endometrium inceliği KS'ye benzer bulundu (45). Son veriler optimal Letrozol dozunun 2,5-5mg arasında olduğunu, yüksek doz Letrozol verilmesinin, ovulasyon günü

yeterli endometrial kalınlığı sağlayan östrojen seviyelerini çok düşürdüğünü göstermiştir. Anastrozole için 1mg dozun ovulasyon ve optimal folikül gelişimi için az olduğu, fakat optimal dozun bilinmediği söylenebilir (12).

2. 7. 5. Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Klinik kullanımda nonsteroidal AI'leri genelde iyi tolere edilir. Meme kanserli yaşlı kadınlarda birkaç ay kullanıldığında ortaya çıkan ana yan etkiler, sıcak basması, baş ağrısı, ve bacak kramplarıdır (46). Ovulasyon induksiyonu için, genç sağlıklı kadınlarda kısa süreli alındıklarında yan etkiler daha azdır. Genel olarak yakınmalar sıcak basması ve premenstrüel sendrom tipi yakınmalardır.

Son çalışmalar anastrozolün hayvan embriyolarında teratojenik ve klastrojenik etkilerinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte gebelik sırasında yanlışlıkla Letrozol alınmasının teratojenik etkileri olabilir (47). Her iki ilacın yarılanma ömrünün kısa olması, erken foliküler fazda alınması, implantasyon zamanına kadar dolaşımdan temizlenmesi gebeliği etkilememelerinin nedenleridir. Bununla birlikte hastalara ilacı verirken gebe olmadıklarından emin olmak gerekir. Özellikle premenopozal hastalarda AI'leri kullanılmadan önce kanda β hCG bakılması önerilir.

2. 7. 6. Aromataz İnhibitörlerinin Gebelik Sonuçları

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ovulasyon induksiyonu, kontrollü overyan hiperstimülasyon ve IUI'lı tedaviler sonrası elde edilen gebelik sonuçları rapor edilmiştir (48). Bu çalışmada Letrozollü grubun gebelik oranları ile diğer ovulasyon induksiyonu yöntemlerini içeren gruplar ve spontan gebelik grubunun gebelik oranları karşılaştırılmıştır. İki yıllık bir sürede, tedavileri gebelikle sonuçlanmış 394 infertil çiftte yapılan çalışmada; 2,5 veya 5mg Letrozolle tek başına veya gonadotropinlerle tedavi edilen grupta 133 gebelik, yalnızca KS veya gonadotropinlerle tedavi edilen grupta 113 gebelik, yalnızca gonadotropin alan grupta 110 gebelik, ve 38 spontan gebelik oluşmuştur. Bu çalışmada AI'leri ile gebe kalan kadınlarda düşük ve ektopik gebelik oranları diğer gruplarla benzer

bulunmuştur. KS ile karşılaştırıldığında Letrozollü grupta daha az çoğul gebelik bulunmuştur (%22'e %4,3). Bu durum sağlam negatif feedback mekanizması hipotezini desteklemektedir.

2. 8. Transvaginal ve Doppler Sonografi

2. 8. 1. Transvaginal USG

Transvaginal USG, over rezervinin değerlendirilmesinde, folikül monitörizasyonu, uterus ve endometriuma ait patolojilerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. USG ile overlerin değerlendirilmesinde antral folikül sayısına göre bir derecelendirme (grading) yapılmaktadır. Buna göre her overde toplam antral folikül sayısı 4 ve altında olanlar Grade I, 4 ila 6 arasında olanlar Grade II, 7 ve 10 arasında olanlar ise Grade III, 10'un üzerinde olanlar ise Grade IV olarak adlandırılmaktadır. Grade I ve II overlerin ovulasyon indüksiyonundaki cevabı yetersizdir. Grade III ve IV overler iyi cevap veren ve bazen aşırı yanıt gösteren overlerdir (49).

Vaginal USG, folikül boyutunun izlenmesinde ve hCG zamanının belirlenmesinde önemlidir. USG'de matür folikül (folikülün içten içe 18-19 mm.lik ölçüme ulaşmasıdır) tespitinde hCG uygulanır. Ayrıca overde mevcut olabilecek persistan kistik yapılar, korpus luteum veya endometrioma benzeri yapılarda dikkatle değerlendirilir ve kayıt edilir. Folikülometrinin son aşamasında uterus ve endometriumda gözden geçirilerek endometrial gelişimin ve bu gelişimin folikül boyutları ile olan uyumu izlenir. Endometriumun ekojenik yapısı üç tipte değerlendirilir (50).

Tip I Endometrium: Proliferatif görünüm; endometrium 3 çizgi (triple line) görünümü taşır. Her iki myometrial sınır ve iki endometrial yüzey bileşkesinde oluşan hiperekojen hatlar üçlü çizgi görünümü oluşturur.

Tip II Endometrium: Sekretuar görünüm; Üçlü çizgi yapısı kaybolmaya başlar, üçlü çizgiyi oluşturan hat ile endometrium arasındaki ekojenite farkı ortadan kalkar, endometrium kalın ve hiperekojen yapıdadır.

Tip III endometrium: Menstrüel görünüm; endometrium ince ve mikst ekojenitededir.

2. 8. 2. Doppler Ultrasonografi

Doppler velosimetri vasküler invazyonun non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Bu da iletilen ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme; Doppler kayması, kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açıyla doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır. Renkli transvaginal Doppler ultrasonografi, uterus, myometrium, endometrium ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun bilinmesinde elde mevcut tüm diğer muayene yöntemlerinden daha fazla önem taşımaktadır (51).

Uterusu besleyen kanın büyük bir bölümü a. uterina, az bir bölümü ise, a. ovarikadan gelir. A.uterina, myometriumun dış üçte birlik kısmına uzanan a. arkuataya ayrılır. A. arkuata da myometrium endometrium sınırını geçtikten sonra a. basalis, a. spiralise dönüşen a. radialise ayrılır. A. basalis, endometriumun stratum basalisini besleyen kapiller yatağına açılır. A. spiralis ise, endometriumun içine uzanır ve endometriumun stratum fonksiyonalisini besleyen geniş bir kılcal damar yatağına açılır.

Kan akım profillerinin değerlendirilmesi, semikantitatif olarak RI ve PI ile yapılmıştır. Bu değerler, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki vaskülarizasyon derecesini ve işlevsel durumunu yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve ona uygun yüksek damar direncini göstermektedir. Periferik venöz kandaki hormonlar ve a. uterinanın kan akım

parametirleri arasında kompleks bağlantılar mevcuttur (52). Proliferasyon fazında kadınların çoğunda a. uterinada daha düşük bir enddiastolik akım saptanmaktadır. Normal bir menstrüasyon siklusunda, proliferasyon ve sekresyon fazları arasında, enddiastolik kan akım hızlarında ani artışlar saptanabilmektedir. Battaglia ve arkadaşlarının (53) bildirdiği gibi en düşük damar direnci, implantasyonun en sık meydana geldiği luteal fazda oluşmaktadır.

Normal bir menstrüasyon siklusunda spiral arterlerde, daha büyük çaplı a. uterinaya göre daha düşük kan akım hızı ve daha düşük damar direnci bulunur. Endometrial perfüzyon verileri yardımıyla hem implantasyon başarı oranlarında hem de idiyopatik infertilitede tek başına a. uterinanın perfüzyon değerlendirmesine kıyasla daha kesin tahminlerde bulunmak mümkündür.

Renkli transvaginal Doppler sonografi, artan deneyimle birlikte bir muayene yöntemi olarak infertil kadınlara yaklaşımda yerini kanıtlamıştır. Menstrüel siklusta normal şartlarda uterin arterdeki rezistans indeksi, ovulasyondan önce ve sonra yüksek, mid-luteal fazda ise düşüktür (54). Ovulasyonsuz sikluslarda, a. uterinada RI'nın sürekli artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bazı infertil hastalarda enddiastolik kan akımı saptanamamaktadır.

Ster ve arkadaşları (52), embriyo transferi günündeki gebelik olasılığını a. uterinanın PI değerleri yardımıyla hesaplamışlardır. Buna göre, gebelik ihtimalinin a. uterinadaki PI değerinin orta değerdeyken en yüksek olduğunu, $PI > 3,0$ iken gebelik oluşmadığını tespit etmişlerdir. Veriler, implantasyon oranının ve pulsatilite indeksinin birbiriyle ters orantılı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, uterin kanlanmanın Doppler sonografisi endometriyumun reseptivitesinin değerlendirilmesi için iyi bir yöntem olup, asiste reproduksiyonun klinik yönetiminde önemli bir role sahiptir.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Aralık 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) İnfertilite Polikliniği'ne (Erzurum, Türkiye) başvuran PKOS'li 98 hastada (120 siklus) yapıldı. Çalışma için AÜTF etik komitesinden onay alındı.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş, BMI, infertilite süresi, adet 3. günü E₂, FSH ve LH düzeyleri sırasıyla [ortalama, (ranj, ±standart sapma)] 27.35 (19-39, ±5.37 yıl), 25.35 (17-41, ±4,4 kg/m²), 4.42 (1-15, ±3.51 yıl), 57.28 (20-152, ±26.98 mIU/mL), 5.92 (2.04-11.10, ±2.07 mIU/mL) ve 7.09 (1.64-22.60, ±3.83 mIU/mL) olarak bulundu. PKOS'li hastaların tanısı, 2003 Rotterdam kriterleri göz önüne alınarak konuldu (13). Hastalar overyan veya adneksial cerrahi geçirmemiş, hipotroidi, hiperprolaktinemi gibi başka bir endokrin hastalığı ve infertiliteye sebep olacak erkek faktörü olmayan, HSG' de bilateral tubal açıklık olduğu tesbit edilmiş, hastalardan seçildi. Sperm değerlendirilmesinde sayı ve motilite WHO-1999 kriterlerine göre, morfoloji ise Kruger Strict kriterlerine göre değerlendirildi (55). En az 15 gün arayla yapılmış 2 normal spermogram varlığında erkek faktörü olmadığına karar verildi. Hastaların menstrüel siklus süresi sorgulanarak, 35 günden daha uzun menstrüel kanama sıklığı oligomenore, 6 aydan daha fazla süredeki kanama sıklığı amenore olarak değerlendirildi. Tüm hastalara 3. gün hormon profili ve transvajinal ultrason bakıldı (Aloka-SSD α10; Tokyo, Japonya). USG' de 10 mm.nin üzerinde folikül tespit edilen hastalar o siklus tedaviye alınmadı.

Araştırmada üç ayrı çalışma grubu oluşturuldu. İlk kez ovulasyon indüksiyonu alacak ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya katılmayı kabul ettiklerinde randomize edilerek klomifen sitrat ve letrozol gruplarından birisine dahil edildiler. Randomizasyon hastaların tedavisine iştirak etmeyen bir doktor tarafından yapıldı. Bu iş için bilgisayar ortamında iki gruba ait randomizasyon listesi oluşturuldu. Birinci gruba dahil edilen 33 hastaya (40 siklus) 100 mg/gün KS (Gonaphene®; Organon İlaçları A.Ş., Türkiye), ikinci gruba dahil edilen 31 hastaya (40 siklus) letrozol (Femara®; Novartis

Pharma AG, Basel, İsviçre) 2,5 mg/gün dozda, spontan veya progesteronla indüklenmiş menstrüel kanamayı takiben, adet 3-7. günleri arasında oral olarak verildi.

Daha önce KS tedavisine direnç göstermiş ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalara çalışmaya katılmayı kabul ettiklerinde letrozol (Grup 3) başlandı. Adet 3-7. günleri arası 50 mg/gün KS verilmesini takiben ilaç bitiminden sonraki bir hafta içinde matür folikül elde edilememesi durumu 50 mg/gün KS'ye yetersizlik olarak değerlendirildi. Bir sonraki siklus 50 mg/gün KS artımı ile 100 mg/gün doza çıkıldı. Toplam 150 mg/gün doz KS'ye çıkılmasına rağmen matür folikül elde edilemeyen hastalar KS rezistans kabul edildi ve 3. grup hasta kategorisine alındı. Ovule olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. KS'nin vücuttan atılımı için tedaviye bir ay ara verildi. KS rezistans 34 hastaya (40 siklus) letrozol tedavisi Grup 2'de olduğu gibi adet 3-7. günleri 2,5 mg/gün dozda oral olarak verildi.

Tüm gruplarda folikül monitorizasyonu, hastaların hangi grupta olduğu bilinmeksizin aynı araştırmacı tarafından bakıldı. Hastalara tedavi bitiminin 3. günü transvajinal ultrasonografi bakılarak, folikül çapı, endometrium kalınlığı ve tipi değerlendirilip kaydedildi. Ultrasonografik ölçümler, tespit edilen önde giden folikül çapına göre günlük ya da gūnaşırı, matür folikül kabul edilen ≥ 17 mm çapa ulaşınca kadar takip edildi. Matür folikül geliştiği gün endometrial kalınlık, fundal bölgede, midsagittal hatta, her iki endometrial çizgiyi içerecek şekilde ölçüldü.

Tüm hastalarda kan akımı üzerine sirkadien ritmin etkilerini hariç tutmak için Doppler ölçümleri sabah saat 8-12 arasında yapıldı (56). Hastalar USG bakılmadan önce yaklaşık 15 dakika dinlendirildi. Eksternal etkileri minimize etmek için mesane boşaltıldıktan sonra uterin ve spiral arter Doppler akımı ölçüldü. Tüm Doppler usg değerlendirmeleri 5-6,5 MHz transvajinal renkli ve pulsed Doppler usg kullanılarak yapıldı. Uterin arter kan akımını ölçmek için, uterin arter serviksin lateralinde internal os hizasında parasagittal kesitte görüntüldü. Doppler ışını, daha sonra mümkün olan en büyük frekans kayması sağlanacak şekilde uterin damar pakesine yönlendirilerek uterin

arter rezistans indeks (RI) ve pulsatilite indeksleri (PI) bilateral ölçüldü. En az 3 benzer ardışık Doppler dalga formu kayıt edildi ve her bir arter için belirlenen en iyi tek trase analiz için seçildi. İstatistiksel değerlendirme için, sağ ve sol tarafta belirlenen ölçüm değerleri ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Spiral arter kan akımı ölçümü için endometrium longitudinal olarak görüntülendi. Myometrium ile endometrium arasındaki hipoeoik alan başlangıcında spiral arter tespit edilerek kan akımı RI ve PI indeksleri ölçüldü.

Matür folikül geliştiği gün ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU İM hCG verildi ve takibinde zamanlanmış cinsel ilişki önerildi. hCG sonrası 2. gün tüm hastalara ultrason bakıldı ve ovulasyon değerlendirmesi yapıldı. Hastalar ayrıca KS ve letrozolün yan etkileri açısından sorgulandı. hCG verilmesinden 15 gün sonra menstrüel kanama olmamışsa kan β hCG düzeyine bakıldı, 10 mIU/mL üstü gebelik kabul edildi.

Gruplardaki bireylerin tedavi uygulanmadan önceki tanımlayıcı özelliklerinin (yaş, BMI, hormon profili, infertilite tipi ve süresi) istatistiksel ölçümleri PROC MEANS kullanılarak (ortalama, min-max, standart sapma) değerlendirildi. Gruplar arası farklılık yaş, BMI, infertilite süresi, hormonal profil, ve ultrasonografik ölçümlerde frekans tabloları oluşturularak (PROC FREQ), infertilite tipi, endometrial tip, gebelik ve ovulasyon oranları arasındaki fark ki-kare testi ile belirlendi. P değeri $<0,05$ düzeyinde istatistiksel anlamlı kabul edildi. Gruplar arası farklılıklarda $P<0,05$ - $P<0,10$ eğilim olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde SAS sistem for Windows versiyon 8 kullanıldı (SAS, 1998) (57).

4-BULGULAR

Hastaların demografik karakteristik özellikleri ve endokrin durumları Tablo 3’de gösterilmiştir. Hastalarımızı her ne kadar tesadüfi olarak gruplandırmış olsak da KS ve KS’ye dirençli gruptaki hastalar, letrozol verilen gruptan ortalama 2,7 yaş daha yaşlıydı. Ayrıca, letrozol alan kadınlar KS ve KS’ye dirençli kadınlardan ortalama 1.52 yıl daha kısa infertilite süresine sahipti. Ancak BMI (26.35 ± 0.70), adet 3. günü hormon değerleri (mIU/mL) (E_2 , 57.28 ± 4.30 ; FSH, 5.92 ± 0.32 ; ve LH, 7.09 ± 0.60), adet düzenleri (%) (amenore, 2,5; düzenli, 61.67; ve oligomenore, 35.83) ve infertilite şekilleri (%) (primer, 59.17; sekonder, 40.83) benzerdi. Bu durum hastalarımızın gruplar içinde homojenlik arz ettiğini göstermektedir.

Tablo 3. Hasta Gruplarının Karakteristik Özellikleri ve Endokrin Durumları.

Değişken	Deneysel gruplar ¹			
	Klomifen	Letrozol	KS dirençli	OSH ²
Yaş (yıl)	27.80 ^a	25.55 ^b	28.70 ^a	0.83
BMI (kg/m ²)	25.90	24.66	25.48	0.70
İnfertilite süresi (yıl)	4.40 ^a	3.40 ^b	5.45 ^a	0.54
Hormon profili ³				
E ₂ (mIU/mL)	56.06	57.04	58.75	4.30
FSH (mIU/mL)	5.36	6.19	6.22	0.32
LH (mIU/mL)	7.39	6.16	7.71	0.60
Adet Düzeni (%)				
Amenore	5.0 (2/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	-
Düzenli	67.5 (27/40)	57.5 (23/40)	60.0 (24/40)	-
Oligomenore	27.5 (11/40)	42.5 (17/40)	37.5 (15/40)	-
İnfertilite Tipi (%)				
Primer	55.0 (22/40)	60.0 (24/40)	62.5 (25/40)	-
Sekonder	45.0 (18/40)	40.0 (16/40)	37.5 (15/40)	-

¹KS dirençli grup = Klomifen sitrat ile ovulasyon olmadığı saptanan 2,5 mg/gün letrozol verilen bireyler. Sütunlar arasında belirtilen farklı üstel harfler istatistiksel farklılığı göstermektedir (P<0.05).

²Ortalama standart hata.

³Ölçümler adet 3. gününde belirlenmiştir.

Hastaların yaşlarının artmasıyla birlikte BMI'larının ($r = 0.23$), infertilite sürelerinin ($r = 0.38$) ve adet 3. günü E_2 düzeylerinin arttığı ($r = 0.24$), ancak yaşın ilerlemesi ile birlikte FSH ve LH düzeylerinin değişmediği görülmüştür. Hastaların BMI'ları arttıkça infertilite sürelerinin uzadığı ($r = 0.36$) buna karşın adet 3. günü hormon düzeylerinin değişmediği görülmüştür. Hastaların infertilite sürelerinin artmasıyla birlikte de adet 3. günü E_2 düzeyleri artış gösterirken ($r = 0.27$), FSH ve LH düzeyleri değişmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Tanımlayıcı Parametrelerin Birbiriyle İlişkisi (r).

Değişken	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Yaş (1)	1.00	0.23 ^b	0.38 ^a	0.24 ^a	-0.12	0.02
BMI (2)		1.00	0.36 ^a	0.12	-0.04	0.04
İnfertilite süresi (3)			1.00	0.27 ^b	0.10	0.16 ^c
E_2 (4)				1.00	-0.15 ^c	0.15 ^c
FSH (5)					1.00	0.21 ^b
LH (6)						1.00

^a $P < 0.0001$ - $P < 0.001$; ^b $P \leq 0.001$ - $P < 0.05$; ^c $P \leq 0.05$ - $P < 0.10$.

Tablo 5'de üç grubun ovulasyon indüksiyonuna verdikleri cevaplar özetlenmiştir. KS alan grupta matür folikül sayısı letrozollü gruptan fazla olma eğiliminde idi (sırasıyla, 1.41 ve 1.18; $P < 0.09$), ve iki grubun matür folikül sayısı dirençli gruptan fazla idi (1.07). Gerek hCG günü ölçülen total gerekse folikül başına düşen E_2 değerlerinin letrozol kullanılan 2. ve 3. grupta, KS kullanılan 1. gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Endometrial kalınlık letrozol ve KS alan gruplarda benzer bulunurken (sırasıyla, 8.60 ve 8.22 mm), KS'ye dirençli olup letrozol alan 3. grupta anlamlı olarak daha ince bulunmuştur (7.01mm). Trilaminar endometrium KS ve KS'ye dirençli olup letrozol alan gruplarda benzer frekanstayken, sadece letrozol alan grubun frekansından daha düşük olma eğilimi göstermiştir ($P < 0.10$). Doğal olarak, nontrilaminar endometrium frekansı için de gruplar arasında resiprokal eğilim gözlenmiştir. Her üç grubun hCG günü

ölçülen uterin ve spiral arter Doppler parametreleri arasında farklılık bulunmamıştır. Ortalama uterin arter ve spiral arter PI ile RI değerleri sırasıyla 2.57 ± 0.12 , 1.22 ± 0.10 ve 0.86 ± 0.05 , 0.66 ± 0.12 olarak bulunmuştur. Ovulasyon oranları KS ve letrozol alan gruplarda benzer olup (%72,5 ve 70), dirençli gruptan oldukça yüksek bulunmuştur (%37,5). Benzer eğilim gebelik oranları için de söz konusu olmuştur. Sırasıyla gebelik oranları KS ve letrozol alan gruplarda %20 ve 17,5 iken dirençli grupta hiç gebelik gelişmemiştir. KS verilen grupta bir tane ikiz gebelik, KS ve letrozol alan gruplarda birer tane abortus olmuştur. Letrozol alan hastalarda hafif gastrointestinal problemler dışında, önemli bir yan etki görülmemiştir.

Tablo 5. Farklı Ovulatuvar İlaçların Parametreler Üzerine Etkileri.

Değişken	Deneysel gruplar ¹			OSH ²
	Klomifen	Letrozol	KS dirençli	
hCG günü folikül sayısı (≥ 17 mm)	1.41 ^a	1.18 ^a	1.07 ^b	0.01
hCG günü E ₂ (pg/mL)	455 ^a	241 ^b	212 ^b	31.33
Folikül başına E ₂ (pg/mL)	366 ^a	199 ^b	197 ^b	26.27
End. kalınlık (mm)	8.22 ^a	8.60 ^a	7.01 ^b	0.41
Endometrial tip (%) ³				
Trilaminar	55.0 (22/40)	72.5 (29/40)	57.5 (23/40)	-
Nontrilaminar	45.0 (18/40)	27.5 (11/40)	42.5 (17/40)	-
Doppler ölçümleri ³				
Ortalama uterin a. (PI)	2.66	2.50	2.55	0.12
Ortalama uterin a. (RI)	0.88	0.84	0.87	0.05
Spiral a. (PI)	1.25	1.16	1.24	0.10
Spiral a. (RI)	0.65	0.67	0.67	0.12
Ovulasyon oranı (%)	72.5 ^a (29/40)	70.0 ^a (28/40)	37.5 ^b (15/40)	-
Gebelik oranı (%)	20.0 ^a (8/40)	17.5 ^a (7/40)	0.0 ^b (0/40)	-

¹KS dirençli grup = Klomifen sitrat ile ovulasyon olmadığı saptanan 2,5 mg/gün letrozol verilen bireyler. Sütunlar arasında belirtilen farklı üstel harfler istatistiksel farklılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

²Ortalama standart hata.

³Ölçümler hCG verildiği gün belirlenmiştir.

5-TARTIŞMA

Periferik antiöstrojenik etkisi sonucu istenilen düzeyde ovulasyon sağlamasına rağmen arzulanan gebelik oranlarını sağlayamadığı bilinen KS, anovulatuvar hastaların ovulasyon indüksiyonunda uzun yıllardır kullanılmaktadır. KS'ye alternatif oral ilaç arayışı içinde, uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan aromataz inhibitörleri fikri ortaya atılmıştır (6). Aromataz inhibitörleri androstenedionun estrona, testosteronun ise estradiole hidrosilasyonunun sağlandığı, östrojen metabolizması reaksiyonlarında hız kısıtlayıcı son basamağı inhibe eder. Aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması, hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldırarak FSH üretimini arttır ve overyan folikül gelişimini stimüle eder (8). Bu amaçla en çok kullanılan ajan letrozol, oral alımdan sonra tama yakın emilen, yarılanma ömrü kısa (45 saat) ve hafif yan etkileri olan nispeten ucuz bir ilaçtır (58). Letrozolün periferik antiöstrojenik etkisinin olmaması, KS'den daha fazla gebelik oranları elde edilebileceği fikrini doğurmuş ve böylece ovulasyon indüksiyonunda yeni bir oral ajan olarak kullanılabilceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (6). İlk kullanımından sonra birçok ülkede araştırmacılar tarafından gerek konvansiyonel ovulasyon indüksiyonu ve gerekse IVF tedavisinde tek başına veya gonadotropinlerle kombine tedavi olarak denenmiş, ovulasyon ve gebelik oranlarında KS kadar etkin veya daha üstün olduğu gösterilmiştir (2).

Polikistik over sendromlu hastalarda, ovulasyon indüksiyonunda letrozol ve KS'nin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır (4,6,9-12). Anovulatuvar hastaların ovulasyon indüksiyonundaki temel hedeflerden biri ünifoliküler gelişim sağlamaktır. İlk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanacak PKOS'li hastaların hCG günü matür folikül sayısının, letrozol verilen kadınlarda KS verilen kadınlardan daha az olmasının mono foliküler gelişim için bir avantaj olduğu iddia edilmektedir. (8,9,11). Ayrıca KS tedavisine direnç gösteren kadınlarda letrozol kullanımı ile daha fazla matür folikül elde edildiği de gösterilmiştir (4,6,12). Bu çalışmada KS alan grupta matür folikül sayısı sayısal olarak

letrozollü gruptan fazla bulunmuştur (Tablo-5). Ayrıca, her iki grubun matür folikül sayısının dirençli gruptan anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür. Sadece letrozol kullanılan ve KS'ye dirençli olup letrozol alan kadınların hCG günü matür folikül sayılarının daha az olması letrozolün mono ovulasyon sağladığı fikrini desteklemektedir (8).

hCG günü E₂ değerlerinin foliküler gelişimin kalitesi hakkında yönlendirici olduğu bilinmektedir. Benzer tüm klinik denemelerde hCG günü E₂ değeri letrozol verilen kadınlarda KS alan kadınlardan kayda değer bir düzeyde daha az bulunmuştur (4,6,9-12). Bu çalışmada, yayınlarla uyumlu olarak hCG günü total ve folikül başına E₂ değeri letrozol kullanılan ve KS'ye dirençli olup letrozol kullanılan gruplarda, KS kullanılan gruptan sırasıyla %50.2 ve 45.9 daha az bulunmuştur (Tablo-5). hCG günü E₂ değerinin daha düşük olmasının letrozolün periferik androjenlerin östrojenlere hidroksilasyonunu engellemesiyle olduğu bilinmektedir (8). Ancak, bu negatif etkinin gebelik oranlarıyla etkileşimini inceleyen çalışma henüz mevcut değildir.

İmplantasyonun oluşması için endometrial kalınlığın önemli olduğu ve kritik alt sınırın >5-6 mm olması gerektiği konusunda yayınlar mevcuttur (59-61). Klinik çalışmalar uyumlu bir şekilde letrozol verilen gruplarda endometriumun KS alanlardan daha kalın (4,6,9,10) veya benzer (11) olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmada endometrial kalınlık letrozol ve KS alan gruplarda benzer bulunurken (8.41±0.41), KS'ye dirençli olup letrozol alan 3. gruptan anlamlı olarak daha kalın bulunmuştur (7.01mm; $P<0.05$; Tablo-5). Klomifen Sitrata dirençli olup letrozol alan grubun endometrial kalınlığı kabul gören kritik kalınlık düzeyinin üzerinde olsa da, bu hastalarda gebeliğin görülmemesinde endometrial kalınlıkla ilgili olmayan başka faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Uterin perfüzyonun Doppler ile değerlendirilmesinin, infertilitenin patofizyolojisi ve implantasyon başarısı hakkında ek bilgiler sağladığına dair genel bir kabul mevcut

değildir (62-64). Bu çalışmada üç grupta gebe kalan ve kalmayan hastaların uterin ve spiral arter Doppler akımlarının benzer olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, uterin ve endometrial perfüzyonun Doppler değerlendirmesi KS ve letrozolün gebelik oranlarındaki başarısını açıklığa kavuşturacak bir kanı uyandırmamıştır.

Klomifen Sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonlarında memnun edici ovulasyon oranlarının (%60-90) elde edildiği, buna karşın gebelik oranlarının düşük olduğu (siklus başına %10-40) bilinmektedir (2). Klinik çalışmalarda ilk kez tedavi alan PKOS'li hastaların ovulasyon oranları, letrozol kullanılan kadınlarda KS kullanılan kadınlardan daha fazla (9) veya benzer bulunmuştur (11). Ayrıca, KS'ye dirençli olup letrozol alan kadınlardaki ovulasyon oranları daha fazladır (ranj %70-90) (4,6,10,12). Mevcut çalışmada KS ve letrozollü grupta ovulasyon oranları benzer iken bu sonuç bir klinik çalışma ile uyumlu bulunmuştur (%72.5 ve 70; Tablo-5) (11). Ancak, KS'ye dirençli olup letrozol alan hastalarda benzer çalışmalardan çok daha düşük ovulasyon oranı elde edilmiştir (%37.5).

Klinik çalışmalarda ilk kez letrozol alan PKOS'li hastaların gebelik oranları KS alanlardan daha fazla (9) veya benzer (11) bulunmuşken, KS'ye dirençli olup letrozol alan kadınların gebelik oranlarının da arttığı rapor edilmiştir (ranj %18,8-25,9) (4,6,10,12). Bu çalışmada gebelik oranları KS ve letrozol alan gruplarda benzer iken dirençli grupta hiç gebelik gelişmemiştir (Tablo-5). Mevcut ölçülen reproduktif parametreler KS'ye dirençli olup letrozol alan hastalarda hiç gebelik oluşmamasını açıklayamamaktadır. Bu durum, muhtemelen KS'ye dirençli hastaların infertilitesine sebep olabilecek kestirilemeyen faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada letrozolün anovuluar hastaların ovulasyon indüksiyonunda KS'ye alternatif veya daha iyi bir ilaç olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmadan farklı olarak bu çalışmada, dirençli gruptaki ovulasyon oranlarının oldukça düşük olduğu bulunmuştur. İlk bakışta bu durum letrozolün daha başarılı olduğunu düşündürse de, asıl başarı kriteri olan gebelik hiç gelişmemiştir.

Kanımızca ilk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanan PKOS'li hastalarda letrozol ve KS'nin etkinliği benzer iken dirençli grupta başarısız olması letrozolün daha iyi bir ilaç olmadığını düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-KAYNAKLAR

- 1- Franks S. Polycystic ovary sendrome. N Engl J Med 1995;333:853-861
- 2- Hananel H, Casper RF, Tulandi T. A new era in ovulation indution. Fertil Steril 2006;85:277-84
- 3- Li TC, Warren MA, Murphy C, Sargeant S, Cooke ID. A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal fertile women. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:1008-1013.
- 4- Mitwally MF, Casper RF. Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril 2001;75:305-9.
- 5- Hamilton-Fairley D,Franks S, Common problems in induction of ovulation. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1990;4:609-25.
- 6- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic sendrome. Reprod Technol. 2000;10:244-247.
- 7- Broodie AM, Njar VJ. Aromatase inhibitors and breast canser. Semin Oncol 1996;46:4823-6.
- 8- Mitwally M, Casper R. Aromatase İnhibitors in ovulation induction. Semin Reprod Med 2004;22:61-78.
- 9- Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozol and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. J Int Med Res.2006;34:73-76.
- 10- Begum MR, Quadir E, Begum A, Begum RA, Begum M. Role of aromatase inhibitor in ovulation induction in patients with poor response to clomiphene citrate J Obstet Gynaecol Res. 2006;32: 502-6.

- 11- Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2006;86:1447-51.
- 12- Al-Omari, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;85:289-291.
- 13- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13:1532-9.
- 14- Gomel V UB, Yarali H. Investigation of the infertile couple. In *Reproductive Endocrinology and infertility* 1993:143-155.
- 15- Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1:81–87.
- 16- Rossmannith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Hum Reprod* 1993; 8: 77-83.
- 17- ESHRE CWG Guidelines to the prevalence , diagnosis, treatment, and management of infertility. *Human Reproduction* 1996;11:1776-1807.
- 18- Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas* 1998;30:137–142.
- 19- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
- 20- Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723:121-34.
- 21- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.

- 22-** Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7:602-5.
- 23-** Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.
- 24-** Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.
- 25-** Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-6.
- 26-** Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7. 3.
- 27-** Gomel V, Yarali H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. *Reprod Biomed Online* 2004; 9:35-42.
- 28-** Çolgar U, *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. İstanbul Medikal Yayıncılık 1. Baskı 2006.
- 29-**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;7:639–644.
- 30-** Fisch B, Margara RA, Winston RM, Hillier SG. Cellular basis of luteal steroidogenesis in the human ovary. *J Endocrinol* 1989;122:303–311.
- 31-** Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1617–1622.
- 32-** Garcia J, Seegar Jones G, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1977;28:707–717 .

- 33-** Hsu CC, Kuo HC, Wang ST, Huang KE. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. *Obstet Gynecol* 1995;866:917–921.
- 34-** Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990;33:2933–2944.
- 35-** Santen RJ, Lipton A, Kendall J. Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism. *JAMA* 1974;230:1661–1665.
- 36-** Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, Mamounas EP, Gralow J, Goldstein LJ, Pritchard KI, Braun S, Cobleigh MA, Langer AS, Perotti J, Powles TJ, Whelan TJ, Browman GP. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of AIs as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report. *J Clin Oncol* 2002;2015:3317–3327.
- 37-** Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2002;133:122–128.
- 38-** Sioufi A, Gauducheau N, Pineau V, Marfil F, Jaouen A, Cardot JM, Godbillon J, Czendlik C, Howald H, Pfister C, Vreeland F. Absolute bioavailability of letrozol in healthy post-menopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1997;18:779–789.
- 39-** Roberts VJ, Barth S, El-Roeiy A, Yen SSC. Expression of inhibin/activin system messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1434–1439.
- 40-** Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;837:2479–2485.

- 41-** Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 1999;612:353–357.
- 42-** Casper RF, Mitwally MF. Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760–771.
- 43-** Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozol (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002;78:S55.
- 44-** Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozol on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;806:1325–1329.
- 45-** Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozol versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561–1563.
- 46-** Hamilton A, Piccart M. The third-generation nonsteroidal AIs: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:377–384 88.
- 47-** Tiboni GM. AIs and teratogenesis. *Fertil Steril* 2004;81:1158–1159.
- 48-** Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an AI for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:381–386.
- 49-** Haq F, Aftab O, Rivzi J Clinical, biochemical and ultrasonographic features of infertile women with PCOS. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17:76-80.
- 50-** Dasidar KG, Dastidar SG Dynamics of endometrial thickness over time: a reappraisal to standardize ultrasonographic measurements in an infertility program. *Fertil Steril* 2003;80:213-5.
- 51-** DuBose TJ, Hill LW, Hennigan HW Jr, Nichols DH, Mezaraups GG, Marley L, et al. Sonography of arcuate uterine blood vessels. *J Ultrasound Med* 1985;4:229-233.

- 52-** Steer CV, Mills CV, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment on the day of embryo transfer accurately predicts patients in an in vitro fertilization programme with suboptimal uterine perfusion who fail to become pregnant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:79-82.
- 53-** Battaglia C, Larocca E, Lanzani A, Valentini M, Genazzani AR. Doppler ultrasound studies of the uterine arteries in spontaneous and IVF stimulated ovarian cycles. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:245-250.
- 54-** Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988; 3: 721- 726.
- 55-** Kruger TF, Coetzee K. The role of sperm morphology in assisted reproduction. *Hum Reprod Update*. 1999 Mar-Apr;5(2):172-8. Review
- 56-** Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan SL. Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period 1995;10;1642-6.
- 57-** SAS® User's Guide: Statistics, Version 8th. 1998. SAS Inst., Inc., Cary, NC.
- 58-** Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2620–2635.
- 59-** Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993;59:756-60.
- 60-** Piver P. Uterine factors limiting ART coverage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34:30-33.
- 61-** Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery

blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2001;75:361-6.

62- Isaksson R, Tiitinen A, Reinikainen ML, Cacciatore B. Comparison of uterine and spiral artery blood flow in women with unexplained and tubal infertility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:174–180.

63- Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1067–1071.

64- Zaidi J, Jacobs H, Campbell S, Tan SL. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with polycystic ovary syndrome who respond to clomiphene citrate: correlation with serum hormone concentrations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:188–196.