



T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI İNFERTİL KADIN
HASTALARDA; KLOMİFEN SİTRAT VE KLOMİFEN SİTRAT+
GONADOTROPİN ARDIŞIK TEDAVİ PROTOKOLLERİ İLE
OVULASYON İNDÜKSİYONU VE IUI TEDAVİSİNİN SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ÜMRAN KILINÇDEMİR TURGUT
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman : PROF. DR. TANJU PEKİN
İSTANBUL , 2017**



T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI İNFERTİL KADIN
HASTALARDA; KLOMİFEN SİTRAT VE KLOMİFEN SİTRAT+
GONADOTROPİN ARDIŞIK TEDAVİ PROTOKOLLERİ İLE
OVULASYON İNDÜKSİYONU VE IUI TEDAVİSİNİN SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ÜMRAN KILINÇDEMİR TURGUT
UZMANLIK TEZİ**

Danışman : PROF. DR. TANJU PEKİN

İSTANBUL , 2017

ÖNSÖZ

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresince bana emek veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Tanju Pekin'e , sayın Prof. Dr. Hüsnü Gökkaslan'a , sayın Doç. Dr. Begüm Yıldızhan'a , sayın Doç. Dr. Ahmet Tevfik Yoldemir'e, sayın Doç. Dr. Esra Esim Büyükbayrak'a, sayın Yrd.Doç. Sunullah Soysal'a, sayın Yrd. Doç. Gökçe Anık İlhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Yıllarca beraber çalıştığımız sevgili doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personelimize sevgi ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın her zor anında hep yanımda olan, bugünlere gelmemdeki emeklerini ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım anneme, babama ve kardeşlerime hayattaki engelleri aşmamda bana örnek olduğunuz için çok teşekkür ederim.

Sevgisi ve sabrı ile her zaman yanımda olan , mesleğimde ve hayatımda her zaman bana destek olan hayat arkadaşım Necmettin Turgut'a , hayatımı varlığı ile güzelleştiren ve bana en güzel annelik duygusunu yaşatan canım kızım Melek Turgut'a sevgiler, teşekkürler...

Dr. Ümran Kılınçdemir Turgut

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmadaki amaç; PKOS nedeniyle infertilite/ subfertilite şikayeti olan kadınlarda klomifen sitrat ve klomifen sitrat + gonadotropin ardışık tedavi protokolleri ile gerçekleştirilen ovulasyon indüksiyonu ve IUI tedavilerinin sonuçlarının gebelik oranı , siklus iptal oranı , OHSS gelişme riski , kullanılan ilaç dozları ve günlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: 2012-2016 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi infertilite polikliniğine başvuran hastalar retrospektif incelenmiştir. PKOS tanılı infertil hastalar arasından 1. grup olarak klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan ve 2. ve 3. grup olarak daha önce klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılmış, tekrarlayan siklus denemelerinde ovulasyon sağlanamamış veya ovulasyon sağlanmış fakat gebelik elde edilememiş olan PKOS hastalarından , klomifen sitrat + gonadotropin birlikte kullanılarak ovulasyon indüksiyonu alan hastalardan randomize seçim yapılarak 3 grup, toplam 120 hasta belirlenerek dosyaları incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 120 hasta ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların kullanım şekline göre 3 gruba ayrılmıştır.

Birinci gruba uyan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 16 tanesi tedavi sonrası folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edildi . Bu 16 hastanın, 7 tanesinde follikül çapı 11-13 mm arasına kadar gelişimi olup dominant folikül seçilimi olmuş, fakat 15 mm folikül çapına ulaşamamıştır. Kalan 9 siklusu iptal edilen hastada hiç dominant folikül seçilimi olmamıştır. 3 ve üzeri folikül gelişimi nedeniyle siklus iptal edilen hasta olmamıştır.

İkinci gruba uyan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 6 tanesi tedavi sonrası folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edilmiştir . 4 tanesi üç veya üzeri folikül gelişimi olması nedeniyle siklus iptal edilmiştir.

Üçüncü gruba uyan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. 2 hasta yüksek doz (200 mg/gün) klomifen sitrat uygulanmasına rağmen folikül seçilimi olmaması nedeniyle gonadotropin uygulanamayarak siklus iptal edilmistir. Kalan 37 hastanın 2 tanesi tedavi sonrası folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edildi . 1 tanesi üç veya üzeri folikül gelişimi olması nedeniyle siklus iptal edildi.

Her üç grup içerisinde devam eden gebelik oranları arasında fark bulunamamıştır .

SONUÇLAR: Sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu başarısız olan PKOS hastalarında , ikinci basamak ekzojen gonadotropin tedavisinin alternatifi olarak; klomifen sitrat ile ekzojen gonadotropin ilaçları kombine edilerek aynı siklusta kullanılabilir . Daha az gonadotropin uygulanarak maliyet düşürülebilir, hasta uyumu sağlanabilir. Ayrıca klomifen sitrat tedavisinin son günü, hemen ekzojen gonadotropin tedaviye eklemek yerine dominant folikül seçilimi beklenebilir. Böylece kontrollü folikül gelişimi sağlanarak, siklus iptal oranları düşürülebilir ve OHSS riski azaltılabilir. Bu daha az gonadotropin uygulama günü sağlamakta ve daha az gonadotropin dozu ile ovulasyon indüksiyonu başarı ile sağlanabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: ovulasyon indüksiyonu , gonadotropin , klomifen sitrat , IUI , PKOS , infertilite

KISALTMALAR :

HSG ; Histerosalpingografi

PKOS: Polikistik over sendromu

NIH: National institutes of health

AE-PCOS: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society

DHEA: Dihidroepiandrosteron

DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat

SNPs: Tek nükleotit polimorfizm

DHT: Dihidrotosteron

DM: Diyabetes mellitus

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

TG: Trigliserit

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

KOK: Kombine oral kontraseptif

MPA: Medroksiprogesteron asetat

LH: Luteinizan hormon

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

IUI: Intra uterin inseminasyon

IVF: Invitro fertilizasyon

HMG: Human menopozal gonadotropin

FSH: Folikül stimulan hormon

GnRH: Gonadotropin salgılayıcı hormon

HCG: Human koryonik gonadotropin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
KISALTMALAR :	vi
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU	2
2.1.1 TANIMLAMA	3
2.1.2 ETİYOLOJİSİ	4
2.1.3 SEMPTOMLAR VE BULGULAR	5
2.1.3.1 MENSTRÜEL DİSFONKSİYON	5
2.1.3.2 HİPERANDROJENİZM	5
2.1.3.3 HİRSUTİZM	6
2.1.3.4 AKNE	7
2.1.3.5 İNSÜLİN DİRENCİ	7
2.1.3.6 DİSLİPİDEMİ	8
2.1.3.7 OBEZİTE	8
2.1.3.8 ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİYUM KANSERİ	9
2.1.1 PATOFİZYOLOJİSİ	9
2.1.4 TEDAVİ VE YAKLAŞIMLAR	11
2.1.4.1 KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİF HAPLAR	11
2.1.4.2 SIKLIK PROGESTİNLER	11
2.1.4.3 5 α REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ	11
2.1.4.4. İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICI İLAÇLAR	12
2.2 OVULASYON İNDÜKSİYONU	13
2.2.1 OVULATUVAR BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRILMASI	13
2.2.2 KLOMİFEN SİTRAT	15
2.2.2.1 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ	15
2.2.2.2. ENDİKASYONLARI	17
2.2.2.3 İNDÜKSİYON TEDAVİSİ	17
2.2.2.4. YAN ETKİLERİ	18
2.2.2.5. KOMPLİKASYON	18
2.2.3. EKZOJEN GONADOTROPİN TEDAVİSİ	19
2.2.3.1. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ	19

2.2.3.2 ENDİKASYONLARI	20
2.2.3.3. GONADOTROPİN İLE TEDAVİ REJİMLERİ.....	21
2.2.3.3.1 SET UP PROTOKOLU	21
2.2.3.3.2 SET DOWN PROTOKOLU.....	21
2.2.3.3.2 ARDIŞIK KLOMİFEN SİTRAT –GONADOTROPİN TEDAVİSİ.....	22
2.2.3.3.3. UZUN SÜRELİ GnRH AGONİSTİ TEDAVİSİ SONRASI GONADOTROPİN TEDAVİSİ ...	22
2.2.3.4. GONADOTROPİN TEDAVİSİNİN TAKİBİ	22
2.2.3.5 EKZOJEN GONADOTROPİN TEDAVİSİ SONUÇLARI.....	24
2.2.3.6 EKZOJEN GONADOTROPİN TEDAVİSİNİN RİSKLERİ.....	25
2.2.4. OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU	26
GEREÇLER VE YÖNTEMLER	27
BULGULAR	29
TARTIŞMA.....	43
KAYNAKLAR	49

1. GİRİŞ - AMAÇ

PKOS olan hastalar anovulatuvar sikluslar nedeniyle , subfertilite/ infertilite şikayetiyle sıkça poliklinik başvurusunda bulunurlar. Bu durumda ovulasyonu sağlamak amacıyla, ilk basamak tedavi olarak klomifen sitrat kullanılması uygundur . Eğer ovulasyon sağlanamazsa ekzojen gonadotropin kullanılabilir .

Sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu tedavisinde maksimum altı siklus denemesi önerilir. En düşük dozdan başlanıp, folikül gelişimi olmaması halinde, bir sonraki siklusta doz artırılması uygundur . PKOS sendromu olan hastalarda, doz artırılarak tekrarlayan siklus denemeleri yapılsa bile, % 15 oranında folikül gelişimi sağlanamayabilir.

Klomifen sitrat ile başarısız siklus denemeleri olması durumunda , gonadotropin ikinci seçenek ilaç gibi görülmektedir.

İkinci basamak tedavide kullanılan, ekzojen gonadotropin tedavisi folikül gelişim oranını artırırken , en ciddi komplikasyonlardan olan OHSS ve çoğul gebelik riskinde de artışı beraberinde getirmektedir.

Bu çalışmada ise; sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu başarısız olan PKOS hastalarında, ikinci basamak ekzojen gonadotropin tedavisinin alternatifi olarak; klomifen sitrat ile ekzojen gonadotropin ilaçları kombine edilerek aynı siklusta kullanılarak , daha az gonadotropin uygulanarak maliyeti düşürebilmek, hasta uyumu sağlayabilmek amaçlanmıştır. Ayrıca klomifen sitrat tedavisinin son günü, hemen ekzojen gonadotropin tedaviye eklemek yerine dominant folikül seçilimi beklenilerek , kontrollü folikül gelişimi sağlamak, siklus iptal oranları düşürebilmek ve olası OHSS riski azaltmak amaçlanmıştır. Tedavi protolları arasında devam eden gebelik oranları kıyaslanarak, ovülasyon indüksiyonunun devam eden gebelik üzerindeki başarıları kıyaslanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Multikistik overler 18.yüzyılda fark edilmiştir. Fakat bu durum pelvik ağrı ve menoraji ile ilişkilendirilmiştir. 20. yüzyılın erken dönemlerinde ise polikistik over görünümü , infeksiyon veya başka nedene bağlı olarak over kan akımında bozulma, pelvik konjesyon veya parsiyel torsiyona bağlı kan akımının bozulması ve ovaryan beslenme bozuklukları neticesinde oluşan distrofiden kaynaklandığını savunan hipotezler mevcuttu. [1]

İlk olarak 1935'te Stein – Leventhal anovulasyon ile birlikte görülen semptom kompleksini tanımlamıştır. Stein- Leventhal amenore, hirsutizm ve büyük polikistik over olan 7 hasta bildirmiş. Bu hastaların 4'ü obez olup diğer 3'ü normal kilolu olarak tanımlanmış. Araştırmacılar bu hastalarda over dokusunun % 50 ile %75' i kadarını alacak şekilde kama rezeksiyon yaptıklarında regüler menstrüel kanamalarının geri döndüğü sonucu varmışlardır. Bunun kalınlaşmış over yüzeyinin foliküllerin yüzeye ulaşmasının ve atılmasının engellendiğini öne sürmüşlerdir.[2]

Stein- Leventhal polikistik overlerin histopatolojik incelemesinde , normal over ile kıyaslandığında , iki kat daha fazla kesit alanına sahip olduklarını , primordiyal folikül sayılarının benzer fakat gelişen ve atreziye giden folikül sayılarının iki kat daha fazla olduğunu , %50 daha kalın ve daha fazla kollajen içeren tunikaya , 5 kat daha kalın subkortikal stromaya ve 4 kat daha fazla hiler hücre alanına sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Hipertekozis terimi de çalışmalar süresinde ortaya atılmış . Hipertekozis hiler hücre yuvalarının aşırı artışı ve aşırı artmış stroma ile karakterizedir. Progresif sürecin daha geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır.[3]

Polikistik over gelişiminden sorumlu patoloji uzun yıllar araştırılmıştır. Sonunda ortak bir sonuca varılmıştır. Karakteristik polikistik overler kronik anovulatuvar durum yeteri kadar uzun süre persiste ettiğinde meydana gelir. Anovulasyonun birçok nedeni olduğu için ,

polikistik overlerinde birçok nedeni vardır. Polikistik overler spesifik merkezi veya lokal bir defekt sonucunda oluşmamakta , fonksiyonel bir bozukluk bu tabloya yol açmaktadır .

2.1.1 TANIMLAMA

Polikistik over sendromu belirli bir endokrin bozukluk olmaktan ziyade karmaşık bir hastalık olup, genetik ve çevresel faktörler patofizyolojisinde yer almaktadır. Bir hastanın sendrom tanısı alabilmesi için farklı yıllarda tanı kriterleri belirlenmiştir.

ROTTERDAM KRİTERLERİ; 2003

Üç kriterden en az ikisini içermeli;

1. Oligomenore (35 günden daha uzun menstrüel siklus veya yılda 9 siklustan daha az menstrüel siklus döngüsü), amenore (12 hafta üzeri menstrüel siklus uzunluğu),infertilite,
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Polikistik over görünümü ile uyumlu ultrasonografi bulgularının olması

NIH 1990

Her iki kriteri de birlikte içermeli ;

1. Oligoovulasyon – anovulasyon
2. Hiperandrojenizm ve/ veya hiperandrojenemi ile ilişkili hastalıkların dışlanması

AE-PKOS 2009

Her üç kriteri de birlikte içermeli ;

1. Hiperandrojenizm : hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Over disfonksiyonu: oligoovulasyon – anovulasyon ve / veya polikistik overler
3. Diğer androjen – aşırılığının ve ilişkili hastalıkların dışlanması

Ovaryan hipertekozis ve HAİR-AN sendromu , PKOS'un ciddi formu olduğu düşünülmektedir. Ovaryan hipertekozis, overin stroması boyunca dağılmış , luteinize teka hücre yuvaları ile karakterize nadir durumdur. Etkilenen kadınlar ciddi hiperandrojenizm gösterirler ve bazen kliteromegali, temporal saç dökülmesi , belirgin virilizasyon bulguları gösterirler.

Hiperandrojenizm – insülin rezistansı – akantozis nigrikans (HAİR-AN) sendromu nadirdir. PKOS’un bir varyantı veya farklı bir genetik sendromun sonucu olabilir.

2.1.2 ETİYOLOJİSİ

PKOS reproduktif çağda en sık görülen endokrinopatidir. Kadın popülasyonunun yaklaşık %4 ile %12’sini etkiler. Irklara göre görülme oranı benzerdir.

Polikistik over sendromunun altta yatan nedeni bilinmemektedir. Hem multifaktöryel, hem de poligenik bir altyapıya sahip olduğu düşünülmektedir. Polikistik over sendromu tanı ve tedavisinde yarar sağlaması amaçlanarak , birçok gen araştırma konusu olmuştur.

Özellikle , etkilenmiş bireyler ile onların kız kardeşleri (%32-66) ile anneleri (%24 ile %52) arasında artmış sıklık saptanmıştır. [4] Bazı çalışmalarda , erkek ve kadınlarda otozomal dominant kalıtıma işaret edilmiştir. Etkilenen erkeklerde yüksek DHEA-S değerleri saptanmıştır.[5]

Yakın zamanlı çalışmalarda, polikistik over sendromu ve vitamin D reseptör gen varyantları arasındaki ilişki değerlendirilmiş, hastalık gelişimi risk artışı ile sıkı ilişki saptanmıştır. [6]

İnsan over teka hücreleri üzerinde klinik ve in vitro çalışmalar, polikistik over sendromu tanısı alan hastalarda CYP11a geninin disregülasyonunun olduğu izlenimi vermiştir.[7] PKOS etyolojisi araştırılırken, kanıtlarda ayrıca androjen biyosentez yolundaki diğer enzimlerin upregülasyonunu da gösterilmiştir. [8]

Tek nükleotid polimorfizm (SNPs) meydana gelen genetik varyantlarda PKOS ‘a yatkınlık meydana geldiği sonucuna varan çalışmalar mevcuttur. [9]

İnsülin reseptör geni üzerinde de çalışmalar yapılmış , 19p12.2 kromozom üzerindeki insülin geninde etkilenmiş olabileceği düşünülmüştür.[10]

PKOS üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Henüz ortaya konulan kanıtlar hastalık etiyolojisini aydınlatmakta yeterli değildir.

2.1.3 SEMPTOMLAR VE BULGULAR

2.1.3.1 MENSTRÜEL DİSFONKSİYON

PKOS olan kadınlarda menstrüel disfonksiyon bulguları çeşitlidir. Oligomenore , amenore daha sık görülmekle beraber anemi yataracak kadar menometroraji de görülebilmektedir. Anovulasyona bağlı luteal faz oluşmamakta dolayısı ile östrojen etkinliğinde olan endometriuma progesteron etkisi olmamakta, normal menstrüel kanamayı gerçekleştirebilecek progesteron çekilme kanaması olmamaktadır. Sonuçta; oligomenore ile kendini göstermektedir.

PKOS'ta aynı zamanda yüksek androjen düzeyleri mevcuttur. Bu östrojenin endometrium üzerindeki etkilerini önleyerek , endometriumda atrofi yaparlar. Yüksek düzeylerde androjen, ince çizgi halinde endometrium ve amenore sonuçlanabilir .

Amenorenin tersine, bazen öngörülemeyen yüksek miktarlarda kişide anemiye yol açabilecek kanamalara neden olabilir. Bunun nedeni uzun süreli östrojen maruziyetinde kalan endometriumun kalınlaşmasıdır. Kalınlaşan endometrium öngörülemeyen kanamalarla kendini gösterebilir.

PKOS'lu kadınlarda dört kat artmış endometrium kanseri riski vardır.[11] Kronik anovulasyona bağlı östrojen hakimiyetindeki endometriumun progesteron ile karşılanamaması sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.1.3.2 HİPERANDROJENİZM

Obeziteye bağlı veya insülin reseptör düzeyinde meydana gelen genetik varyantlar neticesinde [10], periferik yağ dokusu, karaciğer ve kas dokularında insülin direnci meydana gelir, bu pankreastan insülinin salgısının artmasına neden olarak hiperinsülinemi oluşturur. İnsülin artışı, over dokusunda teka hücre hiperplazisi ve androjen sentezinin artması ile sonuçlanır.

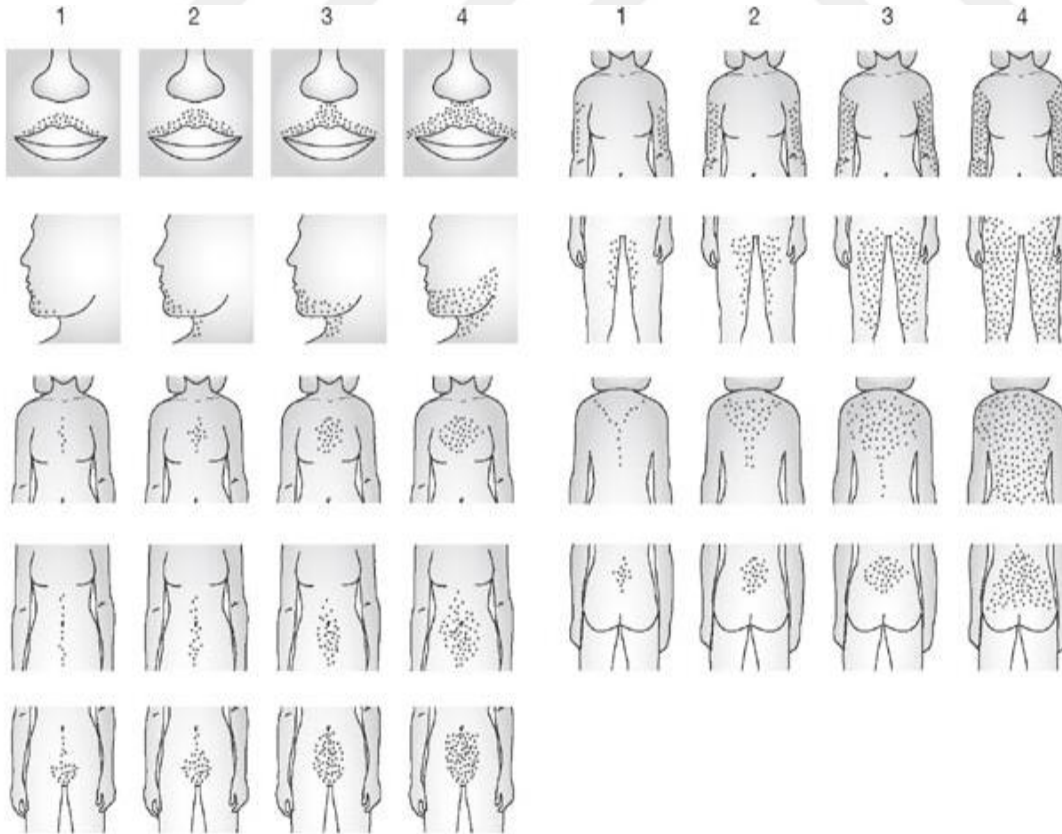
Hiperandrojenizmde klinik bulgular ; hirsutizm , akne , alopesi, ses kalınlaşması, kas kütlesinde artış, kliteromegalidir. PKOS'ta ise daha çok hirsutizm ve akne görülürken diğer semptomlar bu sendroma özgü değildir.

2.1.3.3 HİRSUTİZM

Hirsutizm , erkek tipinde dağılmış kalın siyah terminal kılların varlığı olarak tanımlanır.

PKOS 'ta; insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, over dokusunda teka hücre hiperplazisi ve androjen sentezinin artması ile sonuçlanır. Artmış androjen seviyeleri, ince kıl foliküllerinin terminal kıllara dönüşmesine neden olur. Kıl folikülleri , 5-alfa redüktaz enzimi ile testosteronu, dihidrotestosterona dönüştürür. Hirsutizmde; dihidrotestosteron , testosterona göre daha aktif olmakla birlikte ; dihidrotestosteron ve testosteron birlikte ince kılların, kalın ve terminal kıllara dönüşümünde rol oynar.

Ferrimen–Gallway skoru ile hirsutizm değerlendirilir. 6 veya üzeri değerler hirsutizm olarak tanımlanır. (Şekil 1)



Şekil 1 Ferriman – Gallwey skorlama sistemi

2.1.3.4 AKNE

Kıl folikülünde olduğu gibi, sebace bezlerinde, 5 alfa redüktaz aktivitesi ile testosteron daha aktif olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşmektedir. Sebace bezlerindeki bu dönüşüm akne oluşumu üzerinde etkilidir. PKOS 'da meydana gelen androjen fazlalığı, pilosebace bezlerindeki reseptörlerin aşırı uyarılması , komedon oluşumuna yol açan sebum üretiminde artış meydana getirir. [12]

PKOS'lu kadınlarda akne prevalansı bilinmemektedir, bununla birlikte bir çalışmada PKOS'lu adölesanların %50' sinde akne olduğu bulunmuştur. [13]

2.1.3.5 İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci obeziteden bağımsız olarak PKOS 'lu kadınlarda yaygındır ve ciddi metabolik komplikasyonlarla ilişkilidir. [14] İyi tanımlanmamış olsada , insülin direnci, hiperandrojenizm ve PKOS arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. İnsülin duyarlılığını ölçebilecek basit bir yöntem bulunmadığından prevalansı belirlemek zordur. Klinikte insülin direncini hesaplamada bir test olarak HOMA-IR kullanılmaktadır.

İnsülin direnci formülü ;

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikoz (mmol/l)} \times \text{Açlık İnsülin (mU/l)} / 22,5$$

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+])

Farklı birimler ile formül;

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (uIU/mL)} / 405$$

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+])

PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riski artmaktadır. PKOS olan obez kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM sıklığı yüksek bulunmuştur. Ayrıca

bu hastalar zayıflasalar bile tip 2 DM gelişme riski yüksek kalmıştır. Buna bağlı olarak ; PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak beta hücre disfonksiyonu olduğu üzerinde durulmaktadır. [15]

Obezitenin insülin direncini şiddetlendirdiği bilinse de , bir çalışma göstermiştir ki ağırlıkları eşleştirilmiş – PKOS'suz kontrol grubu ile karşılaştırıldığında , PKOS ' lu zayıf yada obez kadınlarda insülin direnci ve tip 2 DM sıklığının artırtığı gösterilmiş.[16, 17]

2.1.3.6 DİSLİPİDEMİ

PKOS' lu hastalarda klasik olarak aterojenik lipit profili görülmektedir. Yüksek, düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) , trigliserit (TG) ve total kolesterol düzeyleri ve düşük, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri izlenmektedir . Total kolesterol düzeyinden bağımsız olarak , bu değişiklikler PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir .

PKOS'ta dislipidemi prevalansı %70'e yaklaşmaktadır. Obeziteden bağımsız olarak PKOS'lu kadınlarda LDL düzeyleri artmakta , obezite ile bağımlı olarak PKOS'lu kadınlarda HDL düzeyleri düşmektedir.[18]

TG/ HDL-C >3.19 olduğunda %63 sensitivite ve %84 spesifite ile insülin direncini göstermede polikistik over sendromlu hastalarda kullanılabilir.[19]

2.1.3.7 OBEZİTE

PKOS 'lu kadınlar obeziteye yatkındırlar ve yüksek beden kitle indeksine sahiptir. Bel/kalça oranı, bel lehine artmıştır. Bu oran, kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Obezite prevalansı , normal popülasyona göre PKOS 'lu hastalarda daha yüksektir. Kafkas popülasyonu arasında yapılan bir çalışmada, obezite prevalansının PKOS 'lu kadınlarda normal popülasyona göre %21 daha fazla olduğu tespit edilmiş.[20]

PKOS 'lu kadınlarda, periferik yağ dokusu, karaciğer ve kas dokularında insülin rezistansına neden olur, bu pankreastan insülinin salgısının artmasına neden olarak hiperinsülinemi oluşturur.

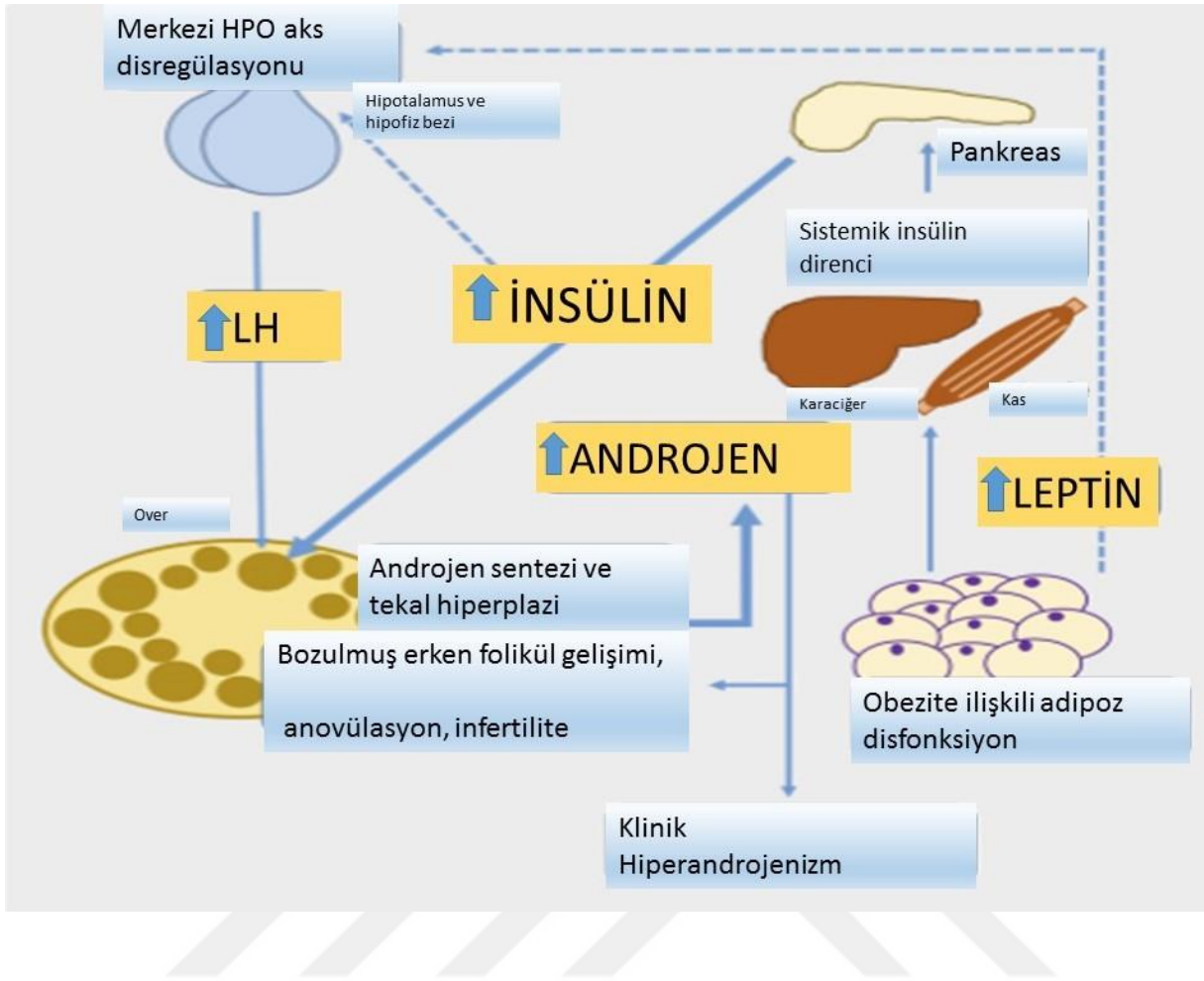
İnsülin rezistansı , PKOS patogeneğinde büyük rol oynadığına inanılır. İnsülin direnci, sıklıkla obezite ile artar . Böylece obezite, PKOS üzerinde hastalığın şiddetini artırır. Obezite ; ovulatuvar disfonksiyon , hiperandrojenizm, akantozis nigrikans ve insülin direncinin şiddetini artırır.

2.1.3.8 ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİUM KANSERİ

PKOS' lu kadınlarda dört kat artmış endometrium kanseri riski vardır.[11] Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri , kronik anovulasyona bağlı östrojen hakimiyetindeki endometriumun progesteron ile karşılanamaması sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca , seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini azaltan ve dolaşan östrojen düzeylerini artıran hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm etkileri de bu risklere eklenebilir.

Endometrium kanseri gelişen kadınların çok az bir kısmı 40 yaşından gençtir ve menopoz öncesi dönemde çoğunluğu obezite veya kronik anovulasyon geçmişi vardır.

2.1.1 PATOFİZYOLOJİSİ



Şekil 2 [21]

Polikistik over sendromu , kadınlarda anovulatuvar infertiliteye neden olan en önemli endokrin bozukluktur.[22] Periferik insülin direnci ve hiperandrojenizm ortak bulgudur. Çevresel faktörlerin ve genetik faktörlerin buna neden olduğu düşünülmektedir. Periferik yağ dokusu, karaciğer ve kas dokularında insülin rezistansına neden olur, bu pankreastan insülinin salgısının artmasına neden olarak hiperinsülinemi oluşturur. İnsülin artışı, over dokusunda teka hücre hiperplazisi ve androjen sentezinin artması ile sonuçlanır. Hiperandrojenizm , anovulasyona ve klinik hiperandrojenizm bulgularının oluşmasına neden olur. Aynı zamanda artmış insülin ve yağ dokusundan kaynaklanan leptin , hipotalamus ve hipofiz üzerinden LH salgısını artırarak indirekt yoldan anovulasyona neden olur . [21]

2.1.4 TEDAVİ VE YAKLAŞIMLAR

Tedavisinde çevresel faktörlerin önemli olmasından dolayı, yağ doku kitlesinin kontrol altına alınması amacıyla , egzersiz, kilo kaybı ,yaşam tarzı değişiklikleri semptomların gerilemesinde , insülin rezistansını kırmada , ovulatuvar siklusların geri dönmesini sağlamada önemli yer tutmaktadır. [23]

2.1.4.1 KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİF HAPLAR

Kombine oral kontraseptif haplar , anovulasyona bağlı karşılanmamış östrojen etkinliğindeki endometriumu antagonize etmek için , düzenli menstrüasyon sağlanması, androjen üretiminin baskılanması amacıyla kullanılmaktadır. [24]

KOK, gonadotropin salgısını baskılayarak , ovaryan androjen üretimi baskılar. Ayrıca, östrojen komponenti, SHBG düzeylerini artırır. Böylece serbest androjen miktarı azalır.

Teorik olarak androjenik etkinliği düşük olan progestin içeren KOK tercih edilir. Bu progestinler, noretindron , norgestimat, desogestrel veya drospirenondur. Bununla birlikte , hirsutizmi azaltmada hiçbir KOK'un diğerine üstünlüğü saptanmamıştır. [25]

2.1.4.2 SIKLIK PROGESTİNLER

Kombine oral kontrasepsiyona aday olmayan her ay veya üç ayda bir progesteron çekilme kanaması önerilir. Medroksiprogesteron asetat (MPA) 5- 10 mg 12 gün veya mikronize progesteron 200 mg/gün 12 gün kullanılarak sağlanır. Kontrasepsiyon sağlamaz, akne ve hirsutizm şikayetlerinde gerileme yapmaz.

2.1.4.3 5 α – REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Kıl folikülleri , 5 –alfa redüktaz enzimi ile testosteronu, dihidrotestosterona dönüştürür. . Hirsutizmde; dihidrotestosteron, testosterona göre daha aktif olmakla birlikte ; dihidrotestosteron ve testosteron birlikte ince kılların, kalın ve terminal kıllara dönüşümünde rol oynar.

5-alfa redüktaz inhibitörlerinden olan finasterid hirsutizm tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide , 12 aylık kullanım ile Ferriman – Gallwey skorlamasında %31 azalma meydana getirmiştir.[26]

2.1.4.4. İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICI İLAÇLAR

Metformin , hepatic glukoz üretimini azaltarak ve hedef dokularda insülin rezistansını azaltarak etki eder. Androjen düzeylerini azaltarak ovulasyonun geri dönmesine yardımcı olur.[27]

Tiazolidindion grubundan; rosiglitazon ve pioglitazonu içeren başka bir oral antidiyabetik ilaçta insülin direncini kırarak ovulasyona yardımcı olduğu gösterilmiş.[28]

Polikistik over sendromu nedeniyle kronik anovulasyon ve subfertilite /infertilite gelişebilir. Fertilite isteği olan kadınlarda ovulasyonu sağlamak için çeşitli medikal ve cerrahi yaklaşımlar denenmektedir . İnsülin direncini kırmak için metformin , endojen gonadotropin salgısını artırarak ovulasyon sağlamasına yardımcı olan klomifen sitrat , ekzojen gonadotropin enjeksiyonları, overden androjen salgısını azaltarak ovulasyonun geri dönmesinin sağlanmasını amaçlayan ovaryan drilling işlemi bunlardan bazılarıdır. Birbirlerine üstünlükleri , etkinlikleri , birlikte kullanımları araştırılmaktadır.[29]

Polikistik over sendromu infertilite ile ilişkili olduğu kadar gebelik kayıpları ve abortus ile de ilişkilendirilmiş. Yapılan bir retrospektif kohort çalışmada , erken gebelik kayıpları ve sezaryen ile doğum oranlarında belirgin artış saptanmış. Prematür doğum , erken doğum oranları ve 5. dakika APGAR skoru , polikistik over sendromu olan gebe kadınlar ve sağlıklı gebe kadınlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır . Serum testosteron düzeyleride bu gebelik komplikasyon oranları ile ilişkili olarak bulunmuş.[30] PKOS tanılı gebe hastalarda, gebelikte metformin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, metformin kullanan grupta erken gebelik kaybı belirgin olarak daha az izlenmiştir.[31]

Gebelikte, metformin kullanımı ile fetal anomali sıklığında artış saptanmamıştır. Ayrıca doğum ağırlığında metformin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır.[31]

2.2 OVULASYON İNDÜKSİYONU

Anovulatuvar siklus nedenli infertilitenin düzeltilmesi ve ovulasyonu sağlayarak gebelik elde etmek reproduktif endokrinolojinin başarılarından biridir. Ovulatuvar bozukluklar %18-25 oranında görülmektedir.[32] İnfertilitede bilinen tek neden ovulasyon bozukluğu ise indüksiyona yanıt oldukça iyidir.

Anovulasyonun tanısı klinik eşliğinde konulabilir. Düzensiz önceden tahmin edilemeyen aralıklarla veya nadir adet gören kadınlarda klinik tanı koymada yeterli olabilir. Eğer şüphe varsa çeşitli yöntemler uygulanabilir. Bunlar arasında; serum veya idrarda LH piki takibi, bazal vücut ısısı takibi , servikal mukus değerlendirilmesi , midluteal serum progesteron ölçümü sayılabilir.

Siklus ortası termojenik kaymanın olmaması veya değişken bazal vücut ısısı saptanması anovulasyonu düşündürür.

21. gün progesteron değeri de tanı koymada kullanılabilir . 3 ng/ ml'den düşük değerler saptanması anovulasyonu gösterirken, 10 ng/ ml' den yüksek değerler normal luteal fazı gösterir. Fakat 21. günü tespit etmek her zaman mümkün değildir. 21. gün aslında 28 günde bir adet gören kadın için adet döneminin bir hafta öncesini göstermektedir. 28 günde menstrüel siklusunu tamamlamayan bir kadın için beklenen adet gününden bir hafta öncesinde progesteron değerine bakılmalıdır.

Üriner LH bakılması veya transvajinal ultrason ile ovulasyon takibi anovulasyon tanısı için önerilmemektedir. Ovulasyon takibinde kullanılması önerilmektedir.

2.2.1 OVULATUVAR BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Ovulasyon bozuklukları Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre sınıflandırılır.

WHO SINIF 1 Hipogonadotropik hipogonadizm

Düşük , düşük-normal FSH ile düşük E2 değerleri mevcuttur .

Stres , kilo kaybı , egzersiz , anoreksiya nevroza , Kallman sendromu , izole gonadotropin defektleri bu grubun içine girmektedir. Stres , kilo kaybı , egzersiz , anoreksiya , GnRH pulsatil sekresyonunu bozarak hipotalamik hipogonadotropik hipogonadizme neden olurken ,Kallman sendromunda ise KAL1 gen mutasyonuna bağlı, anosmi ve sinir hücrelerinin migrasyon defektine bağlı,konjenital hipogonadotropik hipogonadizm nedenidir.

Ovulasyon indüksiyonu için ekzojen gonadotropin kullanılmaktadır. [33]

Yapılan bir çalışmada gonadotropin çeşidi ile, HMG veya rFSH , gebelik oranları karşılaştırılmış ve kullanılan gonadotropin çeşidine göre, gebelik oranları benzer bulunmuş.[34]

WHO SINIF 2 Ögonadotropik östrojenik anovulasyon

Normal FSH , normal E2 ve artmış LH değerleri mevcuttur .

En bilinen örnek PKOS'tur.

Tedavide kilo kaybı ovulasyonu tek başına geri döndürebilir. Klomifen sitrat , insülin duyarlaştırıcılar örneğin metformin , ekzojen gonadotropin , aromataz inhibitörleri ovulasyonu sağlamak için kullanılan tedavi seçenekleridir.

Yapılan bir çalışmada PKOS tanılı infertil hastalarda, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ile gonadotropin (r FSH) ile ovulasyon indüksiyonu sonucunda , iki grup arasında gebelik oranı ve canlı doğum oranları benzer bulunmuştur .[35]

Cerrahi olarak ovaryan drilling ovulasyonu sağlanması amacıyla kullanılmıştır.[33, 36]

WHO SINIF 3 Hipergonadotropik anovulasyon

Yüksek FSH , normal / düşük E2 değerleri mevcuttur.

Primer ovaryan yetmezlik (turner , X kromozom mikrolezyonları) , radyoterapi ve kemoterapiye bağlı yetmezlikler sayılabilir.

Ovulasyon indüksiyonuna yanıt düşüktür. İn vitro fertilizasyon uygulanabilir fakat başarısı düşüktür. [33]

WHO SINIF 4 Hiperprolaktinematik anovulasyon

Normal / düşük FSH , düşük E2, hiperprolaktinemi

Prolaktin yüksekliği nedeniyle GnRH pulsasyonu bozulmakta , uygun LH piki oluşmamakta ve ve luteal faz yetmezliği ve anovulasyon meydana gelmektedir.

PKOS tanılı infertil hastanın değerlendirilmesinde ;

Tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi , adrenal hastalıklar , hipofizer ve ovaryan tümörler, yeme bozuklukları , aşırı kilo kaybı , egzersiz , PKOS , obezite ile anovulasyon sıkı ilişkilidir.

Serum TSH ve prolaktin hasta değerlendirilmesinde gereklidir. Menstrüel hikayeye bakılarak endometrial hiperplazi açısından risk altında ise endometrial örnekleme yapılması gerekir.

PKOS düşünülen hasta için diyabet, bozulmuş glukoz tolerans testi yapılması önerilir.

Anovulasyon, infertilite nedeni tek başına olmayabilir. Erkek faktörü de araştırılmalıdır. Semen analizi mutlaka ovulasyon indüksiyonu öncesi görülmelidir.

Ek olarak HSG veya transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilme özel durumlarda mutlaka gereklidir. Daha önce PID öyküsü olan veya cerrahi hikayesi olanlarda , ektopik gebelik geçirenlerde , inflamatuvar barsak hastalığı hikayesi olanlarda , endometriozis öyküsü olanlarda ve anormal muayene bulguları olanlarda gereklidir.

Laparoskopi ve histeroskopi eğer spesifik özellikli hasta olmadığı sürece çoğu zaman gereksizdir.

PKOS tanılı infertil hastalarda BMİ hesaplanarak değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ovulasyon indüksiyonu başarısını artırmak için, hastalarda $BMİ < 27$ olması hedeflenmektedir.

2.2.2 KLOMİFEN SİTRAT

2.2.2.1 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör modölatörüdür. Hemen hemen her zaman antiöstrojenik etkisi görülmekte , östrojenik etkisi östrojen seviyeleri düşük olduğu zaman belli olmaktadır. Klomifen sitrat , karaciğerde metabolize edilir, dışkı ile atılır . Yaklaşık % 85’ i bir haftada temizlenir. Östrojen reseptörlerine bağlanır, bu dolaşımdaki östrojenin, reseptörü ile etkileşimini bozarak, yalancı hipoöstrojenik ortam sağlayarak, hipofiz bezinden gonadotropin salgısının devamlılığını sağlayarak etki eder. [37]

Ovulatuvar olan kadınlarda verildiği zaman klomifen sitrat GnRH pulsatil sıklığını artırmaktadır. Artmış GnRH pulsasyon sıklığına sahip anovulatuvar PKOS’lu kadınlara verildiği zaman ise pulsasyon amplitüdü artmaktadır. Serum FSH ve LH seviyeleri klomifen tedavisi sırasında yükselir ve beş günlük tedavi sonrası tekrar düşer. Ovulasyon indüksiyonu başarılı ise bir veya daha fazla folikül gelişir ve olgunlaşır. Serum östradiol seviyeleri hızla yükselir sonunda LH piki ile ovulasyon gerçekleşir. Sonuç olarak klomifen sitrat , hipotalamik – hipofizer –ovaryan feedback mekanizmasını kullanarak normal endokrin mekanizmalar üzerinden ovulasyonu uyarır. [38]

Klomifen sitratın periferik etkilerinin önemi net olarak bilinmemektedir. Klomifenin endoservikte, endometriumda , overde ve embriyoda istenmeyen yan etkileri tanımlanmıştır. Ancak bunlardan klinik olarak kadınlar üzerinde önemi olanlar gösterilmemiştir.

Yapılan çalışmalarda klomifen ile indüklenmiş sıklularda servikal mukusta kalite ve miktarsal olarak azalma vardır. Bazı tedavi sırasında mukus özelliklerinde hiçbir farklılık göstermezken bazı tedavilerde doza bağlı etkileri gözlenmiştir.[39] Servikal mukus miktarındaki ve kalitesindeki değişiklikler net olmasa da bu sıklularda uygulanan IUI işlemi servikal durum değişikliğini by-pass etmekte ve etkilenmediği düşünülmektedir.

Östrojen ile uyarılmış endometrial gelişimin klomifen sitrat ile tedavi edilen hastalarda bozulduğu bilinmektedir. Klomifen sitrat, bazı hastalarda endometrial gelişimi durdurulabilir ve aynı sebepten dolayı servikal mukus oluşumunu da engelleyebilir. Özellikle preovulatuvar endometrium kalınlığı 5-6 mm’ den az olan sıklularda klinik önemi vardır.

Klomifenin over ve embriyo üzerinde yan etkisi yok olarak kabul edilmektedir. Çeşitli hayvan deneylerinde ovumun fertilizasyonunda ve in vitro embriyo gelişiminde yan etkisi gösterilsede, kadınlarda tekrarlayan siklus denemelerine rağmen yan etkiler için kanda yeterli düzeye ulaşmadığı bildirilmiştir.[40]

2.2.2.2. ENDİKASYONLARI

Klomifen sitrat . normal tiroid fonksiyonu , normal prolaktin seviyeli ve galaktoresi olmayan anovulatuvar infertil hastalarda ilk seçenektir. Bu hastalar ayrıca endojen östrojen üretimi yüksek (40 pg/ ml'den yüksek), oligomenore izlenen , progesteron çekilme kanamasına normal cevap veren (WHO 2 sınıfı) hastalardır.

Ayrıca açıklanamayan infertilitede multifoliküler gelişimi uyarmak için IUI ile birlikte kombine edilerek kullanılır.

Hipotalamik aks üzerinden etkilerinin olduğu düşünülecek olursa hipogonadotropik hipogonadizm olgularında kullanılması etkisizdir.

Normal sikluslarla karşılaştırılacak olursa klomifen sitrat ile indüklenmiş sikluslarda daha yüksek progesteron seviyeleri mevcuttur. Bunun nedeni korpus luteum gelişimini sağlayacak preovulatuvar folikül gelişiminin klomifen sitrat ile indüklenmesidir. Dolayısı ile kısa luteal faz durumlarında klomifen sitrat önemli bir seçenektir.

Klomifen sitrat tedavisini, daha çok spermin ovuma ulaşmasını sağlayacak IUI işlemi ile birleştirilmesi başarı şansını artırmak için kullanılabilir.

2.2.2.3 İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Klomifen sitrat tedavisine, siklusun iki ile beşinci günler arasında , beş gün süre ile hastanın kilosuna göre 50mg /gün ile 150 mg / gün arasında dozlarda başlanır . LH pik değeri tedavi sonundan itibaren ortalama 5. ile 12. günler arasında olur. [41-43]

Stair step protokolü ise menstrüasyon kanamasının 5. ve 9.günlerinde 50 mg /gün uygulamasının ardından 11. ve 14. günler ultrasonografi muayenesinde dominant folikül yok

ise 100 mg/ güne çıkılır. 1 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır, dominant folikül saptanmazsa ,150 mg' a çıkılır ve 1 hafta sonra ultrasonografi muayenesi tekrarlanır. [44]

Uygun seçilmiş kadınlarda yaklaşık % 70-80'inde ovulasyonu sağlamaktadır. Klomifen sitrat tedavisine cevap veren anovulatuvar ve infertil kadınlar arasında toplam fekundabilite oranı yaklaşık % 15 dir . [45] Tekrarlayan uygulama sonrası kümülatif gebelik oranları yükselmektedir . 6-9 siklus uygulama sonrası toplam % 70 - 75 gebelik oranı beklenebilir. [46]

3-6 siklus klomifen sitrat tedavisi ile gebelik sağlanamazsa diğer infertilite nedenleri tekrar gözden geçirilmelidir. Tekrarlayan klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ileri yaşta özellikle 35 yaş üzerinde uygun değildir.

2.2.2.4. YAN ETKİLERİ

Klomifen sitrat genellikle iyi tolere edilir. Olası yan etkiler, tedavi kesilmesinden sonra hemen hemen hepsi geri dönüşümlüdür. Ciddi komplikasyonlar son derece nadirdir. Küçük yan etkiler sıktır ancak tedaviyi kesmek gerekecek kadar şiddetli değildir. Kısa dönem sıcak basmaları görülebilir. Santral sinir sisteminin hipöstrojenik ortam algılamasından dolayıdır ve geçicidir.

Meme hassasiyeti, pelvik basınç hissi, ağrı, bulantı gibi daha nadir diğer yan etkileri bildirilmiştir. Genel ruh halinde dalgalanmalar olması sıktır.

Görme bozuklukları bulanık veya çift görme sık rastlanmayan yan etkilerdir ancak tedavi sonrası geri dönüşümlüdür. Optik nöropati daha seyrek olarak rapor edilmiş ,böyle bir durumda tedavinin durdurulması ve başka bir tedaviye geçilmesi önerilir. [47]

2.2.2.5. KOMPLİKASYON

Klomifen sitrat , ciddi komplikasyonları nadirdir. Başlıca kaçınılmaz olarak çoğul gebelik, konjenital malformasyonlar , ovaryan hiperstimülasyon sendromu yer alır.

Çoğul gebelik %9 olarak görülebilir. Hemen hemen tamamı ikiz gebelik olarak görülür. Üçüz riski %0.3-0.5 , dördüz riski %0.3, beşiz riski % 0.1 olup, çok çok nadirdir. [48] Çoğul gebelik riskinden korumak için klomifen sitrat tedavisini en düşük dozdan başlamak gerekir, yüksek dozlar gebelik ihtimalini arttırdığı gibi süper ovulasyon ve çoğul gebelik riskinde artırır. Buna bağlı olarak, antenatal ve neonatal komplikasyon artışı ile ilişkilidir.

Konjenital malformasyonlar , genel olarak klomifen sitrat kullanımı ile doğum defektleri ve anomali artışı ile ilişkilendirilmiş kanıt mevcut değildir .[49]

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu , çalışmalarda farklı kriterler alındığı için insidansı vermek zordur. Etkin ve en az doz kullanılması önemlidir ve koruyucudur. Genelde hafif formları, geçici abdominal rahatsızlık , hafif bulantı , kusma ,abdominal gerginlik hissi ile kendini gösterir. Sık değildir ve bekleme tedavisi çoğu zaman yeterlidir. Şiddetli formları düşük doz prensibi uygulandığında çok daha nadir bir durumdur. Büyük over çapları, giderek artan kilo alımı , şiddetli bulantı-kusma , asit ve oligüri ile kendini gösterir, hospitalisasyon ve uygun tedavi ile yakın takip gerektirir.

İnfertil hastalarda kullanılan tekrarlayan klomifen sitrat kullanımının meme kanseri ile ilişkisi değerlendirilmiş , uzun dönemde meme kanseri gelişimi ile ilgili net ilişki bulunamamıştır . [29]

Klomifen sitrat kullanımının endometrium kanseri gelişimi ile ilişkisine bakılmış , uzun dönemde endometrium kanseri gelişimi ile ilgili net ilişki bulunamamıştır.[30]

2.2.3. EKZOJEN GONADOTROPİN TEDAVİSİ

2.2.3.1. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Gonadotropinler , elde edilme şekli ve içerisinde LH bulunmasına göre sınıflandırılır. Geleneksel kullanılan menopozdaki kadınların idrarından elde edilen gonadotropin preparatları hem FSH hem LH birlikte içerir. Bu aynı zamanda hipofizer kaynaklı HCG de içermekte, LH ile aynı reseptöre bağlanarak benzer etki yapmaktadır. Kas içi uygulanır, fakat çok iyi saflaştırılmış human menopozal gonadotropinler cilt altında uygulanabilir .

Alternatif diğer bir gonadotropin rekombinant FSH'dır. WHO sınıf 2 ovulatuvar bozukluk grubunda kullanılması teorik açıdan idealdir. Fakat HMG'nin de bu gruptaki etkinliği rekombinant FSH ile benzer bulunmuştur. [50]

2.2.3.2 ENDİKASYONLARI

1) HİPOGONADOTROPIK HİPOGONADİZM :

Ovulasyon bozuklukları sınıflamasına göre WHO sınıf 1' de yer almaktadır. Klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri ve benzeri tedavi yöntemleri hipotalamik-pituiter-ovaryan aks çalışmadığı için etkisizdir. Ekzojen gonadotropin tedavisi infertilite gündeme geldiği zaman uygulanan bir hormon tedavisidir. Hastanın aylık menstrüel siklusunu düzenlemek için kullanılması uygun değildir.

Hem FSH hem LH içeren menotropin seçimi daha uygundur. Her ne kadar oosit maturasyonunda tek başına FSH etkili gibi gözüksede endojen LH seviyeleri normal steroidogenez , luteinizasyon , ve ovulasyon için yeterli değildir. Hipogonadotropik hipogonadizmlı kadınlar daha düşük gonadotropin dozlarına iyi yanıt vermektedir. Bu yüzden yakın monitörizasyonu şarttır. Temel amacın tek folikül gelişimi olduğu düşünülerek takibi yapılması uygundur . Aksi halde çoğul gebelik riski artar, dolayısı ile antenatal ve neonatal komplikasyon oranı artabilir. HCG uygulaması ve progesteron , düşük LH etkisini dengelemek ve normal luteal faz sağlamak için kullanılabilir.[51]

2) KLOMİFEN SİTRAT DİRENÇLİ ANOVULASYON:

Klomifen tedavisi ile gebelik sağlanamadığı zaman ekzojen gonadotropin tedavisi uygun alternatiftir.

Ovulasyon bozuklukları sınıflamasına göre WHO sınıf 2'de yer almaktadır. PKOS bu gruptadır. Hipogonadotropik hipogonadizm grubunun aksine endojen LH değeri yüksektir. Teorik olarak; menotropin yerine saflaştırılmış FSH kullanımı daha uygundur. Yapılan bir çalışmada HMG'nin polikistik over sendromu olan hastalarda ovulasyon indüksiyonunda başarı ile kullanılabileceği gösterilmiş.[50]

Hipogonadotropik hipogonadizmlı kadınlar gibi klomifen sitrata dirençli PKOS'lu infertil kadınlarda düşük doz gonadotropin tedavisine oldukça iyi yanıt verirler. Takip aralığı sık tutulmalıdır. Çünkü cevap alınamadığı düşünüldüğü dozların bir üstüne çıkılması bile ovaryan hiperstimülasyon sendromuna yol açabilmektedir. Unifoliküler gelişim asıl amaç olmasına

rağmen bunu sağlamak oldukça güçtür. Çoğul gebelik riski ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu riski , hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlara göre daha yüksektir.

3) AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Ekzojen gonadotropinler anovulasyonu engellemede kullanılabileceği gibi, ovulasyonu olan açıklanamayan infertilite ön tanısı ile takip edilen hastalarda birden fazla olgun yumurta elde edilmesini sağlamak amacıyla da kullanılabilir. HCG uygulaması ve IUI ile desteklenmesi gebelik oranlarını artırmaktadır.[52]

Bu amaçla daha yüksek dozlarda başlanabilir, ve kadınlar zaten ovulatuvar oldukları için herhangi bir gonadotropin preparatı tercih edilebilir. Luteal fazda birden fazla korpus luteum oluşumu sağlandığı için progesteron seviyeleri yüksektir. Luteal faz desteği gereksizdir.

2.2.3.3. GONADOTROPİN İLE TEDAVİ REJİMLERİ

2.2.3.3.1 SET UP PROTOKOLÜ

WHO sınıf 1-2 olan grupta uygulanabilir. Düşük doz (75 IU) günlük doz ile başlanır. Yaklaşık 4-7 gün sonra ultrasonografiden bağımsız olarak östradiol değerlerine(<80 pg/ml) bakılarak cevap değerlendirilir. Östradiol seviyesine bakılarak tedavi aynen devam edilir yada doz artırılır. Yaklaşık iki gün aralarla transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilme yapılır. Folikül çapı 16-18 olduğunda HCG uygulaması ile ovulasyon sağlanır. 36 -48 saat sonra ovulasyon gerçekleşmiş olur. Koit önerilir veya IUI tercih edilebilir.

PKOS tanılı kadınlarda düşük doz gonadotropinlerle bile ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişebilir. Bunu engelleyebilmek , düşük doz gonadotropin (37.5-75 IU) ile başlanarak daha uzun aralıklı ve daha az artışlarla devam edilerek mümkündür. [53]

2.2.3.3.2 SET DOWN PROTOKOLÜ

Daha önce ovulasyon indüksiyonu denenmiş ve cevap verilen dozun bilindiği hastalar en iyi adaylardır. Tedavi yüksek dozlardan başlar ve folikül seçilimi olduktan sonra dominant folikülün büyümesi diğer foliküllerin atreziye uğraması için doz azaltılır.

LH etkisi, FSH ve östrojen ile uyarılmış dominant folikülden androjen sentezini uyarır. Düşük doz HCG rekombinant LH büyük folikülleri uyarırken diğer folikülleri atreziye uğramasına neden olur.[54]

Hipogonadotropik hipogonadizm ve PKOS hastalarında uygulanan tedavi sonrası folikül gelişiminin geç evresinde uygulanan düşük doz LH folikül sayısını azaltır.

2.2.3.3.2 ARDIŞIK KLOMİFEN SİTRAT –GONADOTROPİN TEDAVİSİ

Klomifene dirençli ve açıklanamayan infertilite hastalarında uygulanabilir. Klomifen tedavisi benzeri klomifen sitrat başlanır. Klomifen sitrat son günü veya ertesi günü gonadotropin tedavisi başlanır. Bundan sonraki takipler gonadotropin takibi gibi yapılır.

Ardışık protokol ile sadece gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonları arasında benzer siklus fekundabilite elde edilmiştir.[55] Maliyet etkinlik değerlendirilmesi yapıldığında ardışık tedavide maliyet daha düşük bulunmuştur.

2.2.3.3.3. UZUN SÜRELİ GNRH AGONİSTİ TEDAVİSİ SONRASI GONADOTROPİN TEDAVİSİ

PKOS hastalarında endojen LH yüksekliği mevcuttur. Ekzojen gonadotropin tedavisi sırasında endojen LH yüksekliğinden dolayı folikül erken luteinizasyonu engellemek için kullanılabilir. Tedavi öncesi uzun süreli GnRH agonist tedavisi endojen LH baskılayabilir.

2.2.3.4. GONADOTROPİN TEDAVİSİNİN TAKİBİ

SERUM ÖSTRADİOL SEVİYESİ

Stimülasyona cevabın iyi olması için gonadotropin enjeksiyonları gün içinde 17.00 – 20. 00 arasında yapılması önerilmektedir . Östradiol seviyelerine ise sabah saatlerinde bakılması ile gün içerisinde sonucuna göre doz değişikliği yapılmasına fırsat vermektedir.

Dominant folikül dışı foliküllerden östradiol salınımı azdır . 10mm'yi geçen folikül seçilmiş dominant folikül ismini alır ve östradiol salınımı belirgin olarak artar . Folikül büyüdükçe ve olgunlaştıkça daha fazla östradiol salgısı olmaktadır. Folikül en büyük çapına ulaşmadan önce 2-3 günde bir östradiol seviyesi iki katına çıkarak yükselir.

Normal bir ovulasyonda, LH artışının öncesi maximum östradiol seviyesi 200-400 pg/ml dir. Dominant folikül sayısı arttıkça maximum östradiol seviyesinde yükselir. Gonadotropin ile indüklenmiş sikluslarda her matür folikül için yine aynı artış beklenmektedir. Klinik olarak dominant olmayan foliküllerden salgılanan östradiol göz ardı edilmektedir.

Gonadotropin sikluslarında en iyi cevap östradiol seviyesinin 500-1500 pg/ml olduğu değerdir. Östradiol seviyesi 200 pg/ml altında ise tedavi başarısı oldukça düşüktür . [56]

ULTRASONOGRAFI

Ovaryan ultrasonografi ile artmış bulunan östradiol konsantrasyonuna katkıda bulunan foliküllerin sayısını ve çapını belirlemede kullanılır.

Gonadotropin tedavisi başlangıcından sonra yaklaşık 5-7 gün içerisinde östradiol seviyesinde artış beklenir, 8-12 gün içerisinde dominant folikül seçimi olması beklenir. Bir dominant folikül 1-3 mm/ gün yaklaşık büyümesi beklenir. Dominant folikül seçildikten sonra küçük foliküllerin 14 mm ve üzerinde olması beklenmez . Bir folikül ortalama 20 -24 mm iken ovule olur.

Gonadotropin tedavisi altında folikül erken olgunlaşır, daha küçük çaplarda ovulasyon gerçekleşebilir. HCG uygulaması yapıldıktan sonra genelde 14 mm ve üzeri folikülün ovule olması beklenmez . Foliküllerden yaklaşık % 40 kadar 15-16 mm , %70 17-18 mm , %80 'i 19-20 mm çapında iken ovulasyon gerçekleşir.[57]

Ovulasyon olma ihtimali olan folikül sayısı arttıkça çoğul gebelik ihtimali artar . İdeali tek folikül eldesidir. Çoklu dominant folikül oluşumu halinde HCG yapılması önerilmez, koit halinde çoğul gebelik ihtimali anlatılır ve koitus yasaklanır.

Bazal ultrason kontrolde önemlidir . Rezidü kist var ise , tedaviyi birkaç siklus erteleme düşünülebilir. Ovulasyon indüksiyonu yanıtı daha düşük olabilir ve gelişen folikülün ayırt edilememesi yanlış girişimlere neden olabilir.

Endometrium kalınlığında başarıyı etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda 7 mm ve altında endometrium kalınlık devam eden gebelik oranlarını etkilemektedir. Embriyo transferi esnasında endometrium kalınlığı 7 mm ve altındaysa önemli ölçüde başarı düşmektedir.[58]

2.2.3.5 EKZOJEN GONADOTROPİN TEDAVİSİ SONUÇLARI

İster hipogonadotropik hipogonadizm vakalarında, isterse klomifen tedavisine dirençli anovulasyonda olsun; ekzojen gonadotropin tedavisi ile ovulasyonu % 90 oranında sağlamaktır. Ancak her iki popülasyonda elde edilen gebelik oranları birbirinden farklıdır.

Hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında , tedavi sonuçları yüz güldürücüdür. Normal ovulatuvar kadınlarla karşılaştırıldığında siklus fekditesisi aynı veya biraz daha yüksek olarak % 25 dir. 6 aydaki toplam gebelik oranlar % 90 ı bulmaktadır. Kullanım ilaç dozu ile ilgili yapılan bir çalışma; 150FSH/150 LH ile 150 r FSH/ 75r LH ile ovulasyon indüksiyonu tedavisi yapılan çift kör randomize kontrolü çalışmada gebelik oranları sırasıyla %23 ve % 55 olarak bulunmuştur. LH değeri değişikliğine göre gebelik oranlar 1:2 şeklindedir. [59]

PKOS hastalarında gebelik oranları normal ovulatuvar kadınlardaki tedavi sonuçları ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Klomifene dirençli vakalarda siklus fekditesisi %5-15 arasında değişir . Toplam gebelik oranı %30 -60 civarındadır. Hiperandrojenik olanlar en kötü prognoza sahiptir.[60]

Ekzojen gonadotropin tedavisi alan hastalarda tek folikül gelişimi olsa dahi çoğul gebelik oranı yüksektir. Spontan gebeliklerde çoğul gebelik oranı 1/80 iken ,klomifen ile indüklenmiş sikluslarda % 5-8, gonadotropin ile uyarılmış sikluslarda ise bu oran % 15 kadardır. [61]

Ekzojen gonadotropin tedavisi alan hastalarda spontan düşük oranı, normal siklus gebelikleri ile karşılaştırıldığında bir miktar yüksektir. Oran doğal siklus gebeliklerinde % 15 iken gonadotropin ile indüklenmiş sikluslarda meydana gelen gebelikleride % 20-25 kadardır . [60, 62]

2.2.3.6 EKZOJEN GONADOTROPİN TEDAVİSİNİN RİSKLERİ

Bu risklerin en başında çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelmektedir . Bu riskleri tamamen engellemek mümkün olmasada klinisyen deneyimi arttıkça minimize olmaktadır .

Çoğul gebelikler maternal yaştan bağımsız olarak yüksek riskli gebeliklerdir. Çünkü ; preterm eylem , düşük doğum ağırlığı , gestasyonal diyabet, preeklamsi ile komplike olabilirler. Bu da antenatal ve neonatal komplikasyonun artması , yüksek infant mortalite ve morbiditesi ile ilişkilidir. Klinik yönetimler genellikle uzun süreli hospitalisasyon, sezaryen ile doğum , neonatal yoğun bakım ihtiyacı gerekir. Maliyet karşılaştırılması yapıldığında tedavi maliyetinin çok üzerinde bir maliyete neden olmaktadır.

Çoğul gebelik risk serum östradiol konsantrasyonu, toplam gelişen ovaryan folikül sayısı ve azalan yaş ile birlikte artmaktadır, daha büyük preovulatuvar folikül sayısı ile korelasyonu iyi değildir.[63, 64] Bazı kriterler ile çoğul gebelik riski azaltmak hedeflenmiştir. Östradiol seviyesi 900-1400 pg/ml civarında veya 10-14 mm den büyük 4-6 folikül olması durumunda siklus iptali düşünülebilir.[64] Fakat bu kriterler göz önüne alınırsa siklus iptal oranları yüksek olacaktır .

Tüm çabalara rağmen çoğul gebelik oluştuğunda hastaya seçenekler sunulması gerekebilir. Bunlardan ilki gebeliğin tamamen sonlandırılması ki infertil çiftler bu seçeneğe sıcak bakmayacaktır . İkincisi preterm eylem ve bundan dolayı artmış mortalite ve morbitiden hastaya bahsedilmelidir. Beraberinde getirebileceği uzun dönem arazlar hakkında bilgilendirilmelidir, istiyorsa gebeliğe mevcut olan fetüslerle devam edilmelidir. Üçüncü seçenek ise multifetal gebelik indirgemesidir.

Multifetal gebelik redüksiyonu, yüksek sayılı çoğul gebelikler için etkin bir tedavi yöntemidir.Redüksiyon sonrası kalan fetüs sayısı ile doğru orantılı olarak komplikasyon oranı artar . üç fetüs kaldığında %20 gebelik kaybı ve % 6.5 şiddetli preterm eylem , iki fetüs kaldığında %9 gebelik kaybı ve %4 şiddetli preterm eylem, tek fetüs kaldığında ise %9 gebelik kaybı ve % 1.6 preterm eylem oluşma riskleri mevcuttur . [65]

2.2.4. OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU

Ekzojen gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonun tıbbi bir komplikasyonudur . Klomifen sitrat ile indüksiyonda çok daha nadir görülür. Spontan gebeliklerde ise yüksek HCG değerlerine ulaşılabilecek çoğul gebelik , molar gebelik gibi durumlarda olabilir.

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu semptomların ağırlık derecelerine göre hafiften şiddetliye kadar geniş bir spektrumu vardır .

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu , intravasküler aralıktan, ekstrasvasküler aralığa sıvı sızmasına neden olacak kapiller geçirgenlik artışına neden olan vasküler endotelyal büyüme faktörü , renin anjiotensin sistemi ve başka sitokinlerin aracı olduğu mekanizmalarla oluşmaktadır.[66]

Risk faktörleri ; genç yaş , düşük vücut ağırlığı , polikistik over sendromu , yüksek doz gonadotropinler ile indüksiyon , daha önce geçirilmiş hiperstimülasyon sendromu öyküsüdür. Risk ; yükselen östradiol seviyesi ve gelişen ovaryan folikül sayısının artması ve ovulasyon sonrası luteal faz desteği için verilen HCG ile artmaktadır.

Hafif semptomlu olgularda overde büyüme , alt abdominal rahatsızlık hissi , bulantı, kusma , diare, abdominal distansiyon görülebilir. Genellikle sadece oral analjezikler ile takibi ile kendiliğinden geriler.

Daha yakın takip ve agresif tedavi; için şiddetli abdominal ağrılar , önlenemez bulantı kusma , aşırı asit , dispne , taşipne , baş dönmesi, senkop , şiddetli hiponatremi veya hiperkalemi hemokonsantrasyon veya anormal böbrek fonksiyon testleri , anormal karaciğer fonksiyon testlerinin varlığında gereklidir. Hospitalisasyon şarttır.

OHSS' nin risk faktörlerinin bilinmesi ve değerlendirilmesi bu durumlardan korumak için en önemli basamaktır. Hızla yükselen östradiol seviyeleri , 2500 pg / ml yüksek değerler, fazla miktarda küçük ve orta boy folikül önemli risk göstergeleridir. Siklus iptali bir sonraki siklusta daha düşük dozlarda gonadotropin uygulanması düşünülebilir. Daha düşük HCG uygulaması düşünülebilir. Alternatif olarak GnRH agonisti endojen LH salgısını artırarak ovulasyonu sağlamada kullanılabilir. Böylece HCG nin uzun süren etkisinde korunulmuş olur.

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

2012-2016 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi infertilite polikliniğine başvuran hastalar retrospektif incelenmiştir. PKOS tanılı infertil hastalar arasından ,1. grup olarak klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan ve 2. ve 3. grup olarak daha önce klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılmış, tekrarlayan siklus denemelerinde ovulasyon sağlanamamış veya ovulasyon sağlanmış fakat gebelik elde edilememiş olan PKOS hastalarından , klomifen sitrat + gonadotropin birlikte kullanılarak ovulasyon indüksiyonu alan hastalardan randomize seçim yapılarak 3 grup, toplam 120 hasta belirlenmiştir. Dosyaları incelenmiştir.

Çalışmaya alınan olgulardaki kriterler; en az bir yıl düzenli ilişkiye rağmen gebe kalamama, erkek infertilite faktörünün olmaması , HSG’de en az bir tubadan geçişin görülmesi ; öyküsünde, menstrüel düzensizlik ; oligomenore , amenore , hirsutizm ; felliman gallway skorklama sistemine göre 6 ve üzeri puan alınması, ultrasonda polikistik over görüntüsü olması birlikteliği , hipo/hipertiroidi, hiperprolaktinemi olmaması şeklinde düzenlenmiştir.

Her hastanın siklus başında, menstrüel siklusun iki,üç veya dördüncü gününde; FSH, E2, LH , prolaktin , TSH değerlerine bakıldı. Hastalardan alınan ayrıntılı anamnezinde ; siklus düzeni hirsutizm , sigara ve alkol kullanımı , boy ve kilo sorgulaması alındı .

Birinci grup sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu alan grup olarak belirlenmiştir. Bu grupta; menstrüel siklusun 2. ile 5. Günler arasında 50 mg-100 mg- 150 mg dozlarından uygun olan klomifen sitrat dozu başlandı , toplam 5 gün klomifen sitrat tedavisi sonrası transvajinal ultrasonografi ile folikül takibine alındı. 15 mm ve üzerinde bir veya en fazla iki folikül tespit edildiğinde 10000 IU HCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlandı. Folikül gelişimi olmayan veya 3 ve 3 ten fazla folikül gelişimi olan sikluslar hastaya çoğul gebelik riski ve gebelik komplikasyonları anlatılarak iptal edildi. HCG uygulamasının ardından 36. saatinde hastanın resmi evraklarla doğrulanan eşinden 3 günlük cinsel perhiz sonrası alınan numune , androloji laboratuvarında hazırlanarak yıkamalı sperm örneği şekline getirildi. Ovulasyon indüksiyonu alan ve HCG uygulaması sonrası 36. saatinde kadın hastalar dorsal litotomi pozisyonunda muayene masasına alındı . Spekulum uygulamasının ardından steril SF ile vajinal temizliği yapıldı . External servikal os görünür hale getirilecek şekilde spekulum sabitlendi. IUI kanülü serviks uyarılmadan intrauterin kavite içine ilerletildi. Transabdominal ultrasonografi ile kanülün intrauterin yeri tespit edildi. Uygun sıcaklık sağlanarak canlılıkları

korunan sperm örneği, IUI kanülü yardımı ile kavite içerisine gönderildi. 20 dakika istirahat sonrası işleme son verildi . Luteal faz desteğini sağlamak için intravajinal günlük 400 mg progesteron başlandı .IUI sonrası 14. gün beta HCG bakıldı.

İkinci grup ; klomifen sitrat 5 günlük tedavisinin son günü veya son iki gününde gonadotropin eklenerek ve devam edilerek ovulasyonu indüksiyonu alan grup olarak belirlenmiştir. Bu grupta; menstrüel siklusun 2. ile 5. Günler arasında 50 mg-100 mg- 150 mg dozlarından uygun olan klomifen sitrat dozu başlandı. Klomifen sitratın 4. veya 5. gününde düşük doz gonadotropin başlandı. Yakın transvajinal ultrasonografi takibi ile folikül gelişimi takip edilmiştir. 15 mm ve üzerinde bir veya en fazla iki folikül tespit edildiğinde 10000 IU HCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlandı. HCG uygulamasına kadar günlük gonadotropin enjeksiyonuna devam edildi. Folikül gelişimi olmayan veya 3 ve 3 ten fazla folikül gelişimi olan sikluslar hastaya çoğul gebelik riski ve gebelik komplikasyonları anlatılarak iptal edildi. HCG uygulamasının ardından 36. saatinde; hastanın resmi evraklarla doğrulanan eşinden 3 günlük cinsel perhiz sonrası alınan numune , androloji laboratuvarında hazırlanarak yıkamalı sperm örneği şekline getirildi. Ovulasyon indüksiyonu alan ve HCG uygulaması sonrası 36. saatinde kadın hastalar dorsal litotomi pozisyonunda muayene masasına alındı . Spekulum uygulamasının ardından steril SF ile vajinal temizliği yapıldı . External servikal os görünür hale getirilecek şekilde spekulum sabitlendi. IUI kanülü serviks uyarılmadan intrauterin kavite içine ilerletildi. Transabdominal ultrasonografi ile kanülün intrauterin yeri tespit edildi. Uygun sıcaklık sağlanarak canlılıkları korunan sperm örneği, IUI kanülü yardımı ile kavite içerisine gönderildi. 20 dakika istirahat sonrası işleme son verildi . Luteal faz desteğini sağlamak için intravajinal günlük 400 mg progesteron başlandı .IUI sonrası 14 gün beta-HCG bakıldı.

Üçüncü grup; klomifen sitrat 5 günlük tedavisinin ardından yakın transvajinal ultrasonografi takibi ile 10 mm üzerinde seçilen folikül olduğu günden itibaren düşük doz gonadotropin tedavisi başlanarak ovulasyon indüksiyonu alan grup olarak belirlenmiştir. Bu grupta; menstrüel siklusun 2. ile 5. Günler arasında 50 mg-100 mg- 150 mg dozlarından uygun olan klomifen sitrat dozu başlandı. Ardından transvajinal ultrasonografi ile yakın folikül takibi yapıldı. Dominant folikül seçilimi olduktan sonra, yani 10mm üzeri folikül eldesinden sonra, günlük düşük doz gonadotropin enjeksiyonu uygulanmaya başlandı. Yakın transvajinal ultrasonografi takibi ile folikül gelişimi takip edilmiştir. 15 mm ve üzerinde bir veya en fazla iki folikül tespit edildiğinde 10000 IU HCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlandı. HCG

uygulanmasına kadar günlük gonadotropin enjeksiyonuna devam edildi. Folikül gelişimi olmayan veya 3 ve 3 ten fazla folikül gelişimi olan sikluslar, hastaya çoğul gebelik riski ve gebelik komplikasyonları anlatılarak iptal edildi. HCG uygulamasının ardından 36. saatinde; hastanın resmi evraklarla doğrulanan eşinden 3 günlük cinsel perhiz sonrası alınan numune , androloji laboratuvarında hazırlanarak yıkamalı sperm örneği şekline getirildi. Ovulasyon indüksiyonu alan ve HCG uygulaması sonrası 36. saatinde kadın hastalar dorsal litotomi pozisyonunda muayene masasına alındı . Spekulum uygulamasının ardından steril SF ile vajinal temizliği yapıldı . External servikal os görünür hale getirilecek şekilde spekulum sabitlendi. IUI kanülü serviks uyarılmadan intrauterin kavite içine ilerletildi. Transabdominal ultrasonografi ile kanülün intrauterin yeri tespit edildi. Uygun sıcaklık sağlanarak canlılıkları korunan sperm örneği, IUI kanülü yardımı ile kavite içerisine gönderildi. 20 dakika istirahat sonrası işleme son verildi . Luteal faz desteğini sağlamak için intravajinal günlük 400 mg progesteron başlandı .IUI sonrası 14 gün beta-HCG bakıldı.

Beta-HCG pozitif olanlar rutin gebe takibine alınarak 12. haftaya kadar takibi yapıldı .

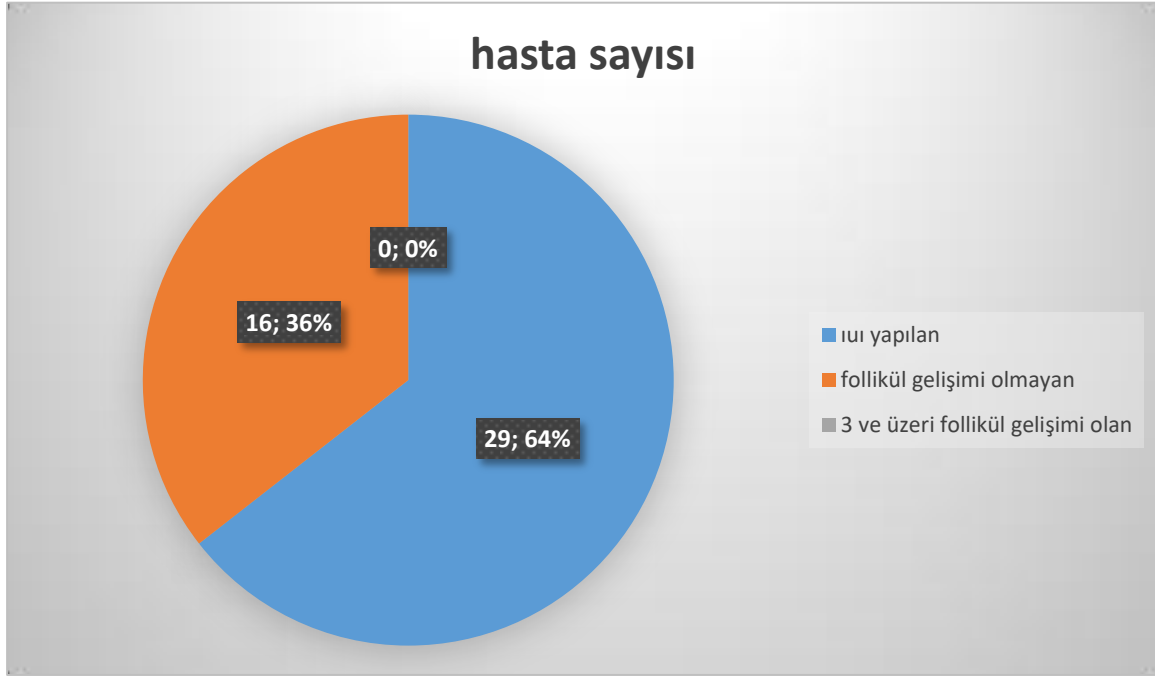
Oluşturulan her üç çalışma grubundan toplanan veriler; istatistiksel hesaplamalar için SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, A.B.D.) program kullanıldı.Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Üç grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümlerde **One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test** ve **oneway anova** kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi infertilite polikliniğine başvuran hastalar retrospektif incelenmiştir. PKOS tanılı infertil hastalar arasından , klomifen sitrat ve klomifen sitrat + gonadotropin birlikte kullanılarak ovulasyon indüksiyonu alan hastalardan randomize seçim yapılarak 120 hasta belirlenmiştir.

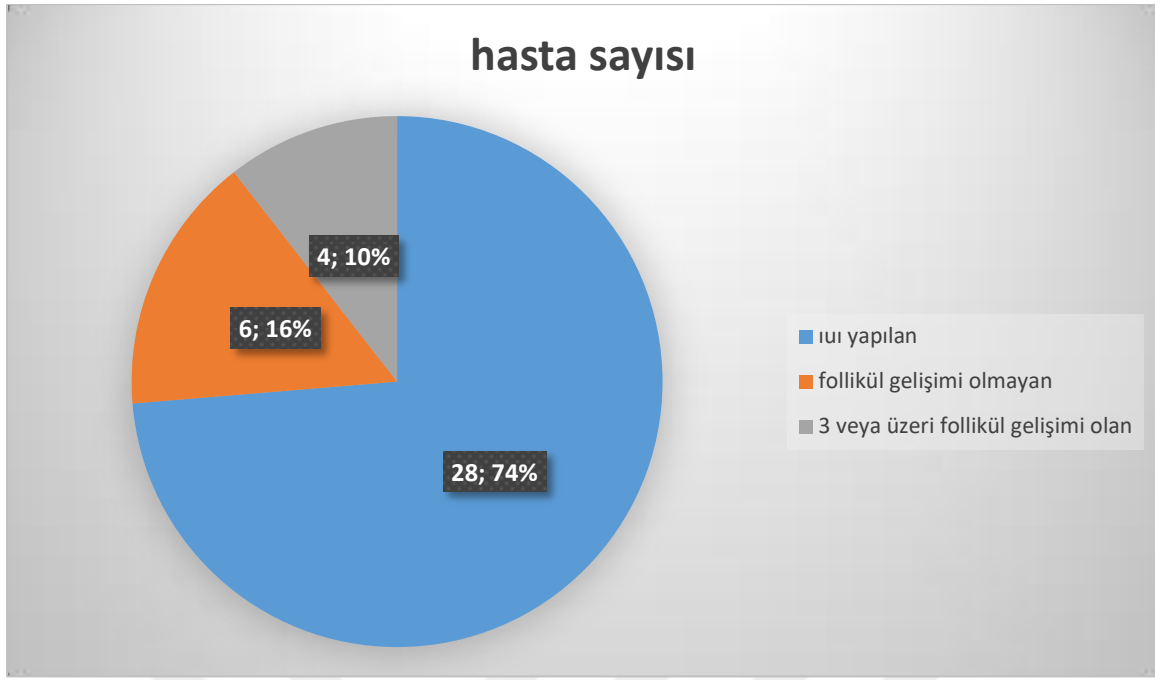
Çalışmaya alınan 120 hasta ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların kullanım şekline göre 3 gruba ayrılmıştır.

Birinci gruba uyan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 16 tanesi tedavi sonrası folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edildi . Bu 16 hastanın, 7 tanesinde follikül çapı 11-13 mm arasına kadar gelişimi olup dominant folikül seçilimi olmuş, fakat 15 mm folikül çapına ulaşamamıştır. Kalan 9 siklusu iptal edilen hastada hiç dominant folikül seçilimi olmamıştır. 3 ve üzeri folikül gelişimi nedeniyle siklus iptal edilen hasta olmamıştır.(grafik 1)



Grafik 1

İkinci gruba uyan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 6 tanesi tedavi sonrası folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edilmiştir . 4 tanesi üç veya üzeri folikül gelişimi olması nedeniyle siklus iptal edilmiştir. (grafik 2)



Grafik 2

Üçüncü gruba uyan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. 2 hasta yüksek doz (200mg/ gün) klomifen sitrat uygulanmasına rağmen folikül seçilimi olmaması nedeniyle gonadotropin uygulanamayarak siklus iptal edilmistir. Kalan 37 hastanın 2 tanesi tedavi sonrası folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edildi . 1 tanesi üç veya üzeri folikül gelişimi olması nedeniyle siklus iptal edildi.(grafik 3)



Grafik 3

Grupların içerisinde hasta dağılımları ve özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir

Hasta özellikleri		Grup 1	Grup 2	Grup 3
Çalışmaya dahil olan hasta sayısı		29	28	34
Yaş	P=0,6	26,9 ±3,7	28,1±4,3	27,5±4,5
İnfertilite süresi/yıl	P=0,1	3,4±1,9	5,7±4,2	5,3±3,8
THSS/ milyon	P=0,4	50±53	35,3±20,7	46,2±42,5
FSH	P=0,2	5,5±1,5	6,1±1,3	6,1±1,4
LH	P=0,8	6,9±2,9	7,2±2,5	7,5±5,4
TSH	P=0,6	2,0±1	2,1±0,9	2,2±0,9
E2	P=0,5	46,0±39,2	42,5±14,3	38,5±18,3
Prolaktin	P=0,1	14,2±5,3	11,8±5	13,9±5,1
BMI	P=0,1	26,3±4,9	28,8±4,4	28,4±4,6

Tablo 1

Birinci gruba çalışma kapsamında dahil edilen 45 hastadan 16'sının siklusunun iptal edilmesi nedeniyle kalan 29 hastanın özellikleri sıralanmıştır. Grup içi yaş ortalaması 26,9 ± 3,7,

infertilite süresi $3,4\pm1,9$, THSS 50 ± 53 , FSH $5,5\pm1,5$, LH $6,9\pm2,9$, TSH $2,0\pm1$, E2 $46,0\pm39,2$, prolaktin $14,2\pm5,3$, BMI $26,3\pm4,9$ şeklindedir.

İkinci gruba çalışma kapsamında dahil edilen 38 hastadan 10'unun siklusunun iptal edilmesi nedeniyle kalan 28 hastanın özellikleri sıralanmıştır. Grup içi yaş ortalaması $28,1\pm4,3$, infertilite süresi $5,7\pm4,2$, THSS $35,3\pm20,7$, FSH $6,1\pm1,3$, LH $7,2\pm2,5$, TSH $2,1\pm0,9$, E2 $42,5\pm14,3$, prolaktin $11,8\pm5$, BMI $28,8\pm4,4$ şeklindedir.

Üçüncü gruba çalışma kapsamında dahil edilen 37 hastadan 3'ünün siklusunun iptal edilmesi nedeniyle kalan 34 hastanın özellikleri sıralanmıştır. Grup içi yaş ortalaması $27,5\pm4,5$, infertilite süresi $5,3\pm3,8$, THSS $46,2\pm42,5$, FSH $6,1\pm1,4$, LH $7,5\pm5,4$, TSH $2,2\pm0,9$, E2 $38,5\pm18,3$, prolaktin $13,9\pm5,1$, BMI $28,4\pm4,6$ şeklindedir.

Her üç grup hasta özellikleri karşılaştırıldı;

Yaş ortalaması , infertilite süresi , THSS , menstrüel siklus başı kan hormon düzeyleri (FSH , LH, E2) , TSH , prolaktin düzeyleri , BMI değerleri **Oneway Anova testi** ile $p<0.05$ kabul edilerek gruplar arası dağılımda fark saptanmamıştır.

HASTA ÖZELLİKLERİ		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
İnfertilite tipi		frekans	yüzde	frekans	yüzde	frekans	Yüzde
P=0,52	Primer	26	89,7	24	85,7	27	79,4
	Sekonder	3	10,3	4	14,3	7	20,6
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100,0
HSG	İki tuba açık	26	89,7	27	96,4	32	94,1

P=0,57	Tek tuba açık	3	10,3	1	3,6	2	5,9
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100,0
Sigara P=0,54	Kullanmıyor	28	96,6	27	96,4	34	100,0
	Kullanıyor	1	3,4	1	3,6	0	0
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100,0
Alkol P=1	Kullanmıyor	29	100,0	28	100,0	34	100,0
	Kullanıyor	0	0	0	0	0	0
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100,0
Mens Siklus Uzunluğu P=0,03	24-28 gün	9	31,0	1	3,6	2	5,9
	29-35 gün	4	13,8	5	17,9	6	17,6
	>35 gün	16	55,2	22	78,6	26	76,5
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100
Hirsutizm P=0,5	Yok	4	13,8	2	7,1	2	5,9
	Var	25	86,2	26	92,9	32	94,1
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100,0
Over Görünümü P=1	PCO	29	100,0	28	100,0	34	100,0
	Normal	0	0	0	0	0	0
	Total	29	100,0	28	100,0	34	100,0

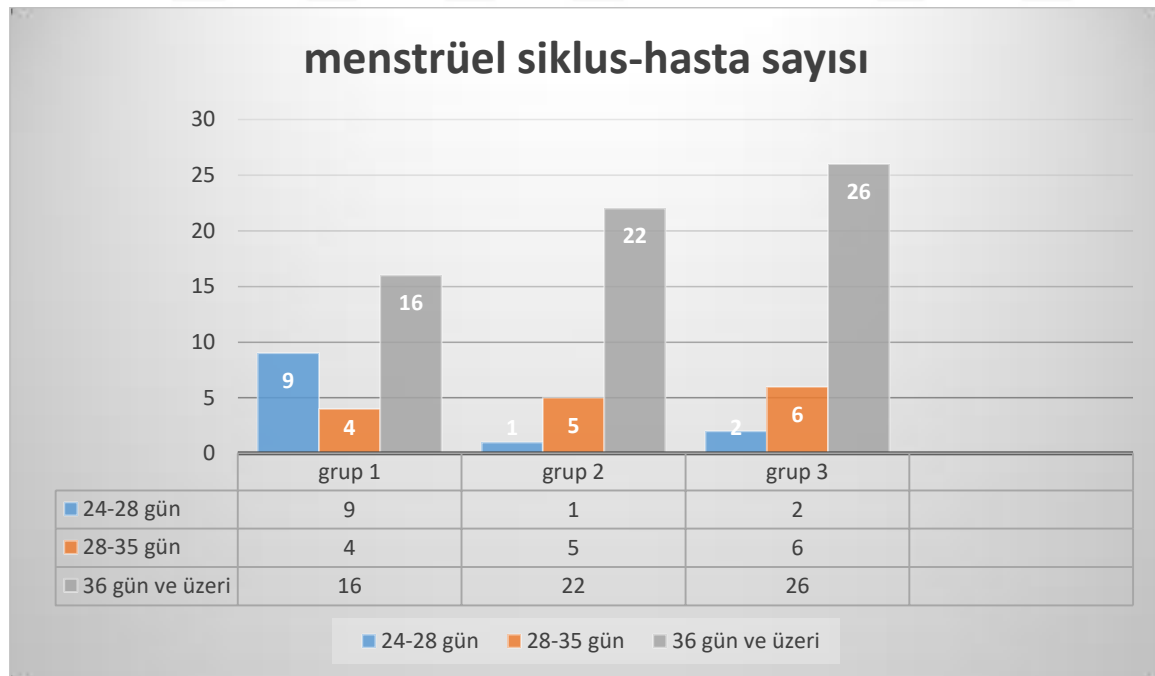
Tablo 2

İnfertilite tipi ; gruplar arasında, birinci grupta % 10.3 sekonder infertil , ikinci grupta %14,3 sekonder infertil , üçüncü grupta % 20.6 sekonder infertil çift oranıdır. Tüm çalışma grubuna katılan infertil hastaların % 15.4 u sekonder infertildir. Buna göre üçüncü grupta sekonder infertil hasta oranı ortalamanın % 5 üzerinde , birinci gruptaki sekonder infertil hasta oranı % 5 altındadır . İkinci grup; ortalama ile aynı sekonder infertil hasta içermektedir. Birinci ve üçüncü arasında, sekonder infertil çift oranı üçüncü grup lehine iki katı fark vardır . Fakat üç grup arasında **kruskal wallis-h testi** ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(P=0,57)

Sigara kullanımı gruplar arasında dağılımı sırasıyla % 3.4 , % 3.6 ve % 0 dır . Tüm hasta popülasyonunda %2,2 dır. Üç grup arasında **kruskal wallis-h testi** ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(P=0,54)

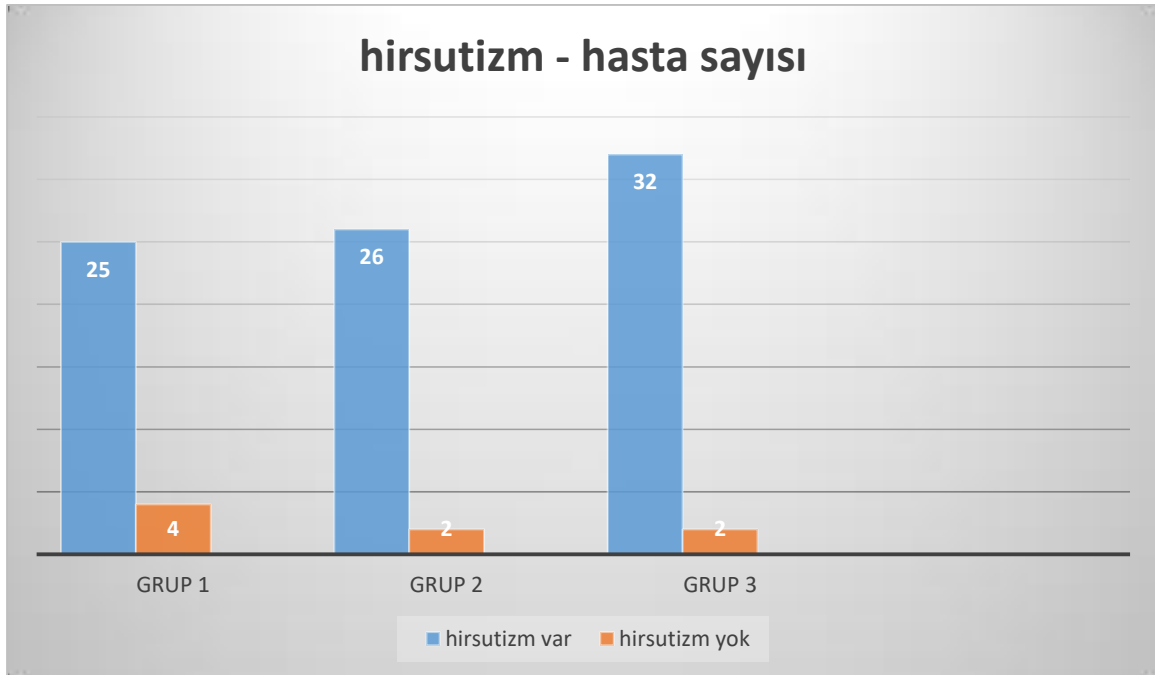
Alkol kullanımı ; hiçbir grupta alkol kullanan hasta yoktur . Üç grup arasında **kruskal wallis-h testi** ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(P=1)

Menstrüel siklus uzunluğu ;



Grafik 4

Gruplar arasında menstrüel siklus uzunlukları arasında farklılıklar vardır . Grup 1 de 16 kişi tüm grubun % 55.2 'si 36 gün ve üzerinde menstrüel siklus sahibi iken , grup 2 de 22 kişi tüm grubun % 78.6 sı , grup 3 te 26 kişi tüm grubun % 76.5 'i 36 gün ve üzerinde menstrüel siklus sahibidir. Grup 1 de polikistik over sendromu semptomlarından menstrüel siklus uzunluğu grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında daha azdır . Grup 2 ve 3'deki hastaların menstrüel siklus açısından dağılımı benzerdir. Üç grup arasında **kruskal wallis-h testi** ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur.(P=0,03) (grafik 4)



Grafik 5

Gruplar arasında, Ferriman- gallway skorlama sistemine göre 6 puan ve üzeri hirsutizm olarak tanımlanmıştır . Grup 1 de 25 kişi tüm grubun % 86.2 'si Ferriman- gallway skorlama sistemine göre hirsutizm tanısı alır iken , grup 2 de 26 kişi tüm grubun % 92.9'u , grup 3 te 32 kişi tüm grubun % 94.1 'i Ferriman- gallway skorlama sistemine göre hirsutizm tanısı sahibidir. Grup 1 de polikistik over sendromu semptomlarından hirsutizm varlığı, grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında daha azdır . Grup 2 ve 3'deki hastaların hirsutizm açısından dağılımı benzerdir. Fakat istatistiksel olarak , üç grup arasında **kruskal wallis-h testi** ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(P=0,5)

Çalışmaya katılan tüm hastalarda transvajinal ultrasonografi ile polikistik over görünümü vardır. Üç grup arasında **kruskal wallis-h testi** ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(P=1)

HASTALARA TEDAVİ	UYGULANAN	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Klomifen sitrat başlangıç günü	P=0,00(1-2) P=0,00(1-3) P=0,6(2-3)	4,7±0,7	3,1±0,8	2,9±0,7
Klomifen sitrat günlük dozu /mg	P=0,02(1-2) P=0,00(1-3) P=0,3(2-3)	74,1±34,3	96 ± 38,8	114,7±31,4
Gonadotropin başlangıç günü	P=0,00(2-3)	0,0±0,0	6,5±0,9	10,2±1,4
Gonadotropin tedavisi toplam günü	P=0,00(2-3)	0,0±0,0	5,9±2,3	3,06±1,8

Klomifen sitrat toplam doz/mg	P=0,02(1-2) P=0,00(1-3) P=0,3(2-3)	370,7±171,9	480,3±194,0	573,5±157,2
Gonadotropin toplam dozu	P=0,00(2-3)	0,0±0,0	441,5±310,4	186,03±175,9
HCG enjeksiyon günü	P=0,7(1-2) P=0,7(1-3) P=0,4(2-3)	13,7±2,1	12,5±2,7	13,1±1,9
Folikül sayısı	P=0,1(1-2) P=0,7(1-3) P=0,2(2-3)	1,31±0,471	1,6±0,4	1,3±0,4
Folikül çapı	P=0,05(1-2) P=0,2(1-3) P=0,05(2-3)	17,2±1,6	16,1±0,8	16,6±1,15
IUI günü	P=0,07(1-2) P=0,6(1-3) P=0,4(2-3)	15,6±2,1	14,5±2,7	15,1±1,9

Tablo 3

Grup 1 de ; klomifen tedavisi siklusun ortalama $4,7 \pm 0,7$ gününde ve ortalama $74,1 \pm 34,3$ mg/gün dozda başlanmıştır . Gonadotropin tedavisi almadan folikül gelişimi izlenmiştir.

Grup 2 de ; klomifen sitrat tedavisi siklusun ortalama $3,1 \pm 0,8$ gününde ve ortalama $96 \pm 38,8$ mg/gün dozunda başlanmıştır. Gonadotropin tedavisi ise, folikül gelişiminden bağımsız olarak, klomifen tedavisinin son iki gününde yani ortalama siklusun $6,5 \pm 0,9$ gününde eklenmiştir. Gonadotropin tedavisi ortalama $5,9 \pm 2,3$ gün devam etmiştir. Gonadotropin dozu toplam $441,5 \pm 310,4$ IU olarak bulunmuştur .

Grup 3 te ; ; klomifen sitrat tedavisi siklusun ortalama $2,9 \pm 0,7$ gününde ve ortalama $114,7 \pm 31,4$ mg/gün dozunda başlanmıştır. Gonadotropin tedavisi ise, dominant folikül gelişimi olduktan sonra, ortalama siklusun $10,2 \pm 1,4$ gününde eklenmiştir. Gonadotropin tedavisi ortalama $3,06 \pm 1,8$ gün devam etmiştir. Gonadotropin dozu toplam $186,03 \pm 175,9$ IU olarak bulunmuştur .

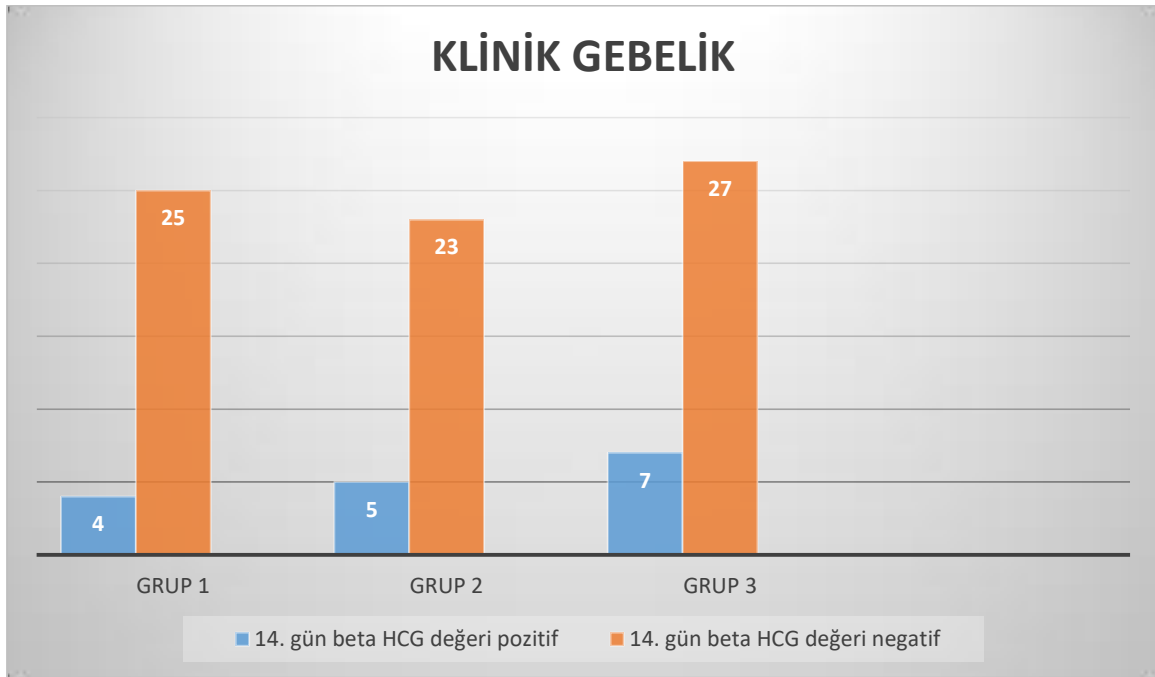
Her üç grupta ; klomifen başlangıç günü , toplam klomifen dozu , gonadotropin başlangıç günü , gonadotropin tedavisi verilen toplam gün ve toplam gonadotropin dozu arasında istatistiksel olarak **Mann-Whitney U** yapılarak gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır.($p < 0,05$)

Klomifen sitrat başlangıç günü ve dozu ; grup 2 ve 3 arasında kullanılan doz ve başlangıç günü arasından anlamlı fark saptanamamıştır. Fakat grup 1 diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 1 de; klomifen sitrat siklus içinde daha geç ve daha düşük dozlarda başlanmıştır. Grup 2 ve 3 te ise; erken ve yüksek dozlarda başlamıştır. Grup 2 de ise klomifen sitrat tedavisi, grup 1 den ortalama 1.5 gün daha erken başlanmış ve ortalama 20 mg/gün daha yüksek dozlarda almışlardır. Grup 3 te ise ; klomifen sitrat tedavisi grup 1 den ortalama 1.7 gün erken ve ortalama 40 mg/gün daha fazla başlanmıştır.

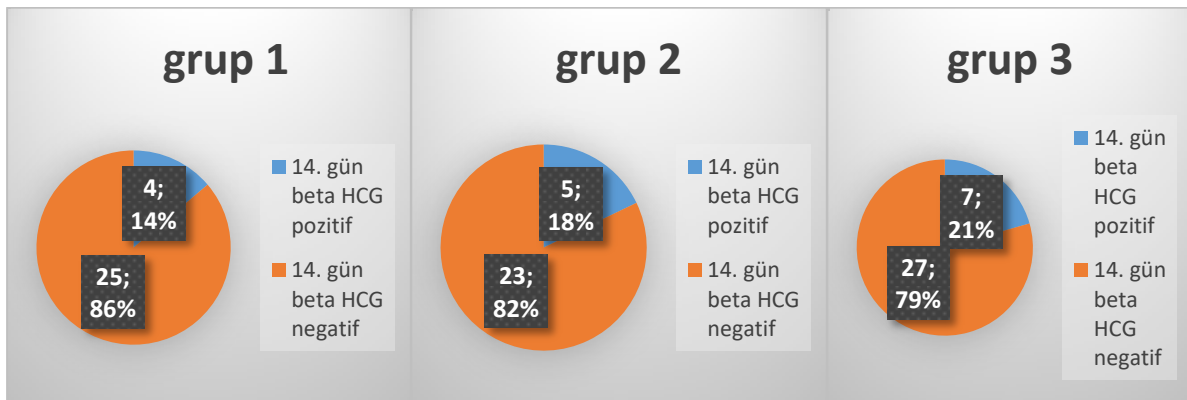
Gonadotropin tedavisi toplam gün ve gonadotropin dozu , grup 2 ve 3 te karşılaştırılmıştır. Grup 1’de gonadotropin kullanılmadığı için karşılaştırmaya alınmamıştır . Grup 2 ve grup 3 arasından ileri derecede anlamlı fark saptanmış. ($p < 0,05$) Grup 2 de, grup 3’e kıyasla gonadotropin başlama günü daha erken ,gonadotropin kullanılan gün sayısı daha fazla , gonadotropin toplam dozu daha fazla olarak belirlenmiştir. Grup 2 de ; menstrüel siklusun erken döneminde ,ortalama $6.5 (\pm 0.9)$ gününde gonadotropin tedavisi başlanmıştır. Grup 3 te ise; gonadotropin siklusun geç döneminde ortalama $10,2 (\pm 1,4)$ gününde başlamıştır . Gonadotropin tedavisinin toplam gün sayısı; grup 2 de ortalama $5,9 (\pm 2,3)$ gün olurken , grup 3 te ortalama $3,06 (\pm 1,8)$ gündür. Grup 3 te; gonadotropin tedavisi gün sayısı, grup 2 ile kıyaslandığında, yarı yarıya daha az gün gonadotropin tedavisi almıştır . Gonadotropin toplam

tedavi dozu ise grup 2 de 441,5($\pm$ 310,4) IU iken grup 3 te 186,03($\pm$ 175,9) IU dir. Grup 3 te ise ; grup 2 ile kıyaslandığında çok daha düşük doz gonadotropin kullanılmıştır.(p <0,05)

Her 3 grupta ise ; HCG günü , ortalama folikül sayısı , ortalama folikül çapı ve IUI günü arasında istatistiksel olarak **Mann-Whitney U** testi uygulanarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür .



GRAFİK 6



GRAFİK 7

IUI işlemi sonrası hastalara 14. Gün beta HCG bakılmıştır.

Grup 1'e dahil olan 45 hastanın , 16 tanesinin siklusu iptal edildiğinden dolayı toplam 29 haftaya IUI işlemi yapılmıştır . 14. Gün beta HCG bakılmış ve 4 tanesi beta HCG pozitif olarak saptanmıştır . Tüm grubun % 14 ünde klinik gebelik tespit edilmiş ve gebelik takibine alınmıştır.

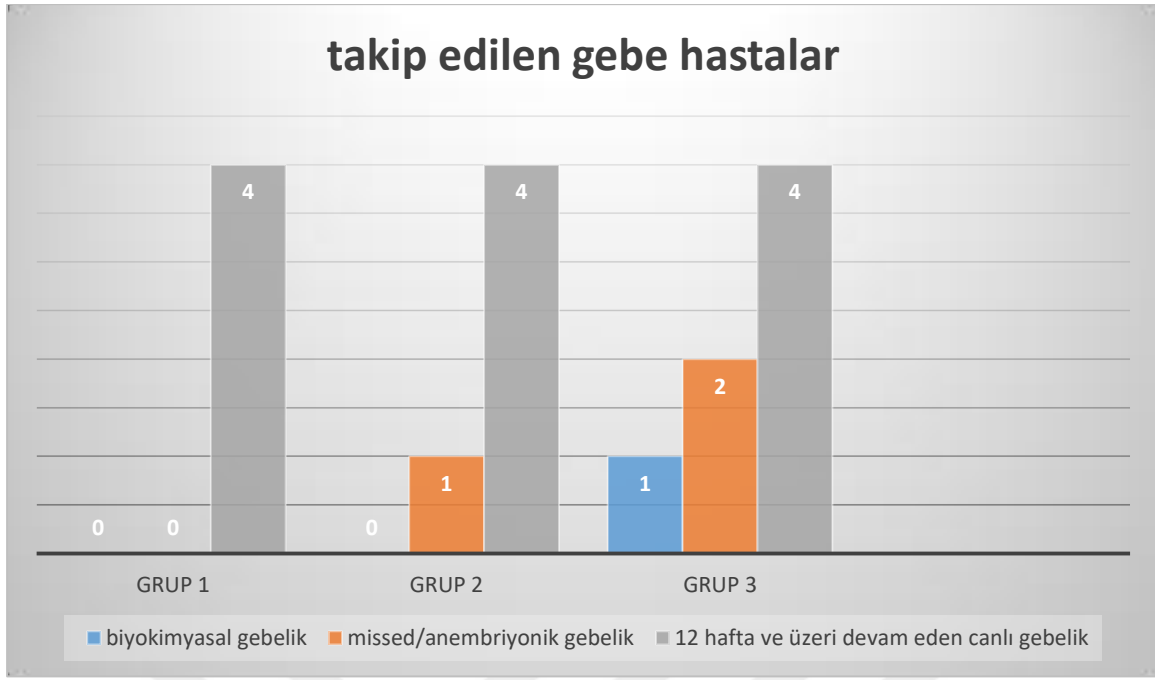
Grup 2'ye dahil olan 38 hastanın , 10 tanesinin siklusu iptal edildiğinden dolayı toplam 28 haftaya IUI işlemi yapılmış ve 14. Gün beta HCG bakılmıştır . 5 tanesi beta HCG pozitif olarak saptanmıştır . Tüm grubun % 18 inde klinik gebelik tespit edilmiş ve gebelik takibine alınmıştır.

Grup 3' e dahil olan 37 hastanın , 3 tanesinin siklusu iptal edildiğinden dolayı toplam 34 haftaya IUI işlemi yapılmış ve 14. Gün beta HCG bakılmıştır . 7 tanesi beta HCG pozitif olarak saptanmıştır . Tüm grubun % 21 unde klinik gebelik tespit edilmiş ve gebelik takibine alınmıştır.

Gruplar arasında klinik gebelik oranı istatistiksel olarak , **Chi-Square Test** yapılarak anlamlı fark elde edilememiştir. ($p > 0.05$)

Gebelik takibine alınan hastalar 12. haftaya kadar izlenmiştir.

Gebelik takibi	Grup 1	Grup 2	Grup 3
12 hafta FKA+	4 (%100)	4 (%80)	4(%57)
Missed/anembriyonik	0(%0)	1(%20)	2(%28)
Biyokimyasal gebelik	0(%0)	0(%0)	1(%14)



Grup 1 de tespit edilen beta HCG pozitif olan 4 hasta takibe alınmış ve 12 . gebelik haftasına kadar takibi yapılmıştır . 4 hastada erken gebelik komplikasyonu gelişmemiş ve 12 hafta fetal kalp atımı pozitif iken gebe polikliniği tabiki için yönlendirilmiştir.

Grup 2 de tespit edilen beta HCG pozitif olan 5 hasta takibe alınmış ve 12 . gebelik haftasına kadar takibi yapılmıştır . 4 hastada gebelik komplikasyonu gelişmemiş ve 12 hafta fetal kalp atımı pozitif iken gebe polikliniği tabiki için yönlendirilmiştir. 1 hasta ise 7. gebelik haftasında anembrionik gebelik tanısı alarak D/C ile gebelik sonlandırılmıştır.

Grup 3 de tespit edilen beta HCG pozitif olan 7 hasta takibe alınmış ve 12 . gebelik haftasına kadar takibi yapılmıştır . 4 hastada gebelik komplikasyonu gelişmemiş ve 12 hafta fetal kalp atımı pozitif iken gebe polikliniği tabiki için yönlendirilmiştir . 1 hasta 7. gebelik haftasında anembrionik gebelik tanısı alarak D/C ile gebelik sonlandırılmış , 1 hasta 8. gebelik haftasında missed abortus tanısı alarak D/C ile gebelik sonlandırılmış ve 1 hasta ise biyokimyasal gebelik tanısı ile beta HCG takibine alınmış , müdahale edilmeden spontan beta HCG değerlerinin gerilediği izlenmiştir.

TARTIŞMA

PKOS olan hastalar anovulatuvar sikluslar nedeniyle , subfertilite/ infertilite şikayetiyle sıkça poliklinik başvurusunda bulunurlar. Bu durumda ovulasyonu sağlamak amacıyla, ilk basamak tedavi olarak klomifen sitrat kullanılması uygundur . Eğer ovulasyon sağlanamazsa ekzojen gonadotropin veya klomifen – ekzojen gonadotropin birlikte kullanılabilir .

Sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu tedavisinde maximum 6 siklus denemesi önerilir. En düşük dozdan başlanıp,folikül gelişimi olmaması halinde, bir sonraki siklusta doz artırılması uygundur . Melo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PKOS sendromu olan hastalarda, doz artırılarak tekrarlayan siklus denemeleri yapılsa bile , % 15 oranında folikül gelişimi sağlanamayabilir. OHSS ihtimali ise sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu sağlanan hastalarda düşüktür ve %1-6 olarak izlenmektedir.[67]

Yine bizim çalışmamızda, klomifen sitrat dozu ile siklus iptal oranları arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Grup 1’de, grup 3 ile kıyaslandığında daha düşük klomifen sitrat dozu uygulanarak, 45 hastanın 16’sında olgun folikül elde edilemeyerek siklus iptal edilmiştir, bunların 9 sinde ise hiç dominant folikül seçilimi olmamıştır . Grup 3’te daha yüksek doz klomifen sitrat uygulaması ile 39 hastanın sadece 2’sinde dominant folikül seçilimi olmayarak siklus iptal edilmiş ve çalışma dışı bırakılmıştır . Grup 1’de % 36 siklus iptal oranı izlenmiş , ayrıca %20 hastada dominant folikül gelişimi bile olmamıştır . Grup 3’te ise yüksek doz klomifen sitrat uygulamasıyla %5 hastada dominant folikül seçilimi olmadığı için siklus iptal edilmiştir. Grup 3’ te dominant folikül seçilimi olan her hastaya gonadotropin başlandığı için dominant folikül seçilimi olanlar arasındaki siklus iptal oranları hakkında yorum yapılamamaktadır. Fakat klomifen sitrat dozu artırıldıkça dominant folikül seçilimi daha fazla oranda gerçekleşmektedir.

Bu çalışmada; grup 1 de çalışmaya dahil olan 45 hastanın, klomifen sitrat ile tek siklus denemesi dahil edilmiştir. Bu hastalara ortalama günlük 74 mg /gün klomifen sitrat kullanılmıştır . Siklus iptal oranı % 36 olarak bulunmuştur ve bunların tamamında folikül gelişimi olmamıştır. Grup 1’e dahil olan hastaların tamamına kademeli doz artırılarak, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılmamıştır. Tekrarlayan siklus denemeleri yapılması halinde ve klomifen sitrat dozları kademeli yükseltilmesi halinde % 36 olarak bulunan siklus iptal oranı daha aşağıya çekilmesi mümkün olabilecektir.

Yine grup 1 de , OHSS için en önemli risk faktörlerinden olan çoklu folikül gelişimi olan hasta olmamıştır. Daha geniş hasta popülasyonunda ve tekrarlayan siklus denemelerinde, yüksek klomifen sitrat kullanılması durumunda OHSS görülme oranında bir miktar artış olabilir.

Elbohoty ve ark tarafından yapılan bir çalışmada , klomifen sitrat'ın, menstrüel siklusun erken ve geç dönemlerinde tedavi başlanması ile, folikül gelişimi ve ovulasyon oranları kıyaslanmıştır. Erken dönemde klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu alan sikluslar , geç dönemde klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu alan sikluslara göre , folikül gelişimi ve ovulasyon oranları daha yüksek olduğu saptanmıştır. [68]

Bu çalışmada ,klomifen sitrat başlangıç günü ; grup 2 ve 3 arasında arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Fakat grup 1 ile diğer grupların, klomifen sitrat başlangıç günü kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 1'de; klomifen sitrat ,menstrüel siklusun ortalama 4,7. gününde başlanmıştır. Grup 2 ve 3 te ise; menstrüel siklusun sırasıyla ortalama 3,1 ve 2,9 gününde başlamıştır. Grup 2'de ise klomifen tedavisi grup 1 den ortalama 1.5 gün daha erken başlamış, grup 3'te ise ; klomifen tedavisi grup 1 den ortalama 1.7 gün erken başlamıştır. Folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal oranları ise bu çalışmadaki gruplarda sırasıyla %36 , %15 ve %5' tir. Birinci gruptaki siklus iptal oranlarının yüksek olmasında klomifen sitrat tedavisini siklusun geç döneminde başlanmasının katkısı olmuş olabilir.

Akpınar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada , PKOS hastalarında antropometrik ve endokrin özellikler göz önüne alınarak , hastalığın şiddeti ile uygulanan klomifen sitrat dozu arasındaki ilişkiye bakılmış . BMI artıkça, LH seviyesi ve LH/FSH oranı yükseldikçe, ovulasyon sağlamak için daha yüksek klomifen sitrat dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır.[69] Bu çalışmada, klomifen sitrat dozu ; grup 2 ve 3 arasında kullanılan doz arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Fakat grup 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grup 1 de; klomifen sitrat daha düşük dozlarda başlanmıştır. Grup 2 ve 3'te ise, ovulasyon indüksiyonu tedavisine ekzojen gonadotropin eklenmesine rağmen ;klomifen sitrat yüksek dozlarda başlamıştır. Grup 2'de ise klomifen tedavisi grup 1 den ortalama 20 mg/gün daha yüksek dozlarda almışlardır. Klomifen sitrat tedavisi grup 3'te ise ; grup 1 den ortalama 40 mg/gün daha fazla başlamıştır. Fakat gruplar içinde istatistiksel açıdan BMI ve LH seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Çalışmamızda , PKOS tanı kriterlerinden olan menstrüel siklus uzunlukları gruplar arasında istatistiksel açıdan farklıydı. İhtiyaç duyulan klomifen sitrat

dozunu belirlemede BMI ve LH düzeyi indirek bir gösterge olabilir. PKOS tanı kriterlerinde yer alan özelliklerin şiddeti , ihtiyaç duyulan klomifen sitrat dozu ile ilgili daha güvenilir bilgi verebilir.

PKOS olan hastalarda ovulasyon sağlamak amacıyla kullanılan ikinci seçenek tedavi ekzojen gonadotropindir. Ficsher ve arkadaşları tarafından yapılan , 39 PKOS hastasının dahil olduğu , sadece gonadotropin ile indüksiyon tedavisi kullanılan çalışmada, %9.8 oranında 16 mm üzeri folikül gelişimi olmadığı bulunmuştur. Ovulasyon indüksiyonu başarısızlığı nedeniyle siklus iptal edilmiştir. Ayrıca OHSS ise % 16 oranında görülmüştür.[70]

İkinci basamak tedavide kullanılan, ekzojen gonadotropin tedavisi folikül gelişim oranını artırırken , en ciddi komplikasyonlardan biri olan OHSS riskinide artışı beraberinde getirmektedir .

Bu çalışmada ; grup 2 ve 3 te gonadotropin klomifen sitrat ile ardışık kullanılarak ovulasyon indüksiyonu tedavisi uygulanmıştır. İlk grupta; klomifen sitrat tedavisinin son günlerinde düşük doz gonadotropin başlanmıştır .Diğer grupta ise, klomifen sitrat ile tedaviye başlanıp seçilmiş folikül oluştuktan sonra düşük doz gonadotropin tedavisi başlanmıştır . Kullanılan gonadotropin dozu sırasıyla ortalama 441 IU ve 186 IU , kullanılan gonadotropin gün sayısı sırasıyla ortalama 5,9 gün ve 3,06 gün olarak bulunmuştur . Klomifen sitrat günlük dozu 96mg/gün ve 114 mg /gün şeklindeydi . İki grup arasında gonadotropin dozları ve uygulanan gün sayısı bakımından anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). fakat kullanılan klomifen sitrat dozu ve siklusun tedaviye başlama günü bakımından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. ($P = 0,3$) İki grup arasında ise çoklu folikül gelişimi ve OHSS riski sırasıyla %10 ve %3 olarak belirlenmiştir. ($P < 0.05$). Fisher ve arkadaşları ile yapılan çalışmada sadece gonadotropin ile indüksiyon yapılması halinde OHSS % 16 olarak bulunmuştur . Bu da göstermiştir ki; gonadotropin ile klomifen sitratı bir arada kullanılarak yapılan ovulasyon indüksiyonunda, sadece gonadotropin kullanılan siklusa göre OHSS riski azalmaktadır. Ayrıca gonadotropin tedavisinin , klomifen sitrat tedavisinin ardından siklusun hangi günü eklendiğinde, OHSS gelişim riski açısından önemlidir. Grup 2 de folikül seçilimine bakılmaksızın uygulanan gonadotropin tedavisi kontrolsüz folikül gelişim riskini beraberinde getirmektedir. Çoklu folikül gelişimi bu siklularda %10 olarak bulunmuştur. Grup 3 te ise folikül seçilimi olduktan sonra uygulanan gonadotropin tedavisi devamı, kontrolü follikül gelişimi sağlamaktadır. Çoklu folikül gelişimi %3 olarak bulunmuştur. İki grup arasında OHSS

risk belirgin olarak farklıdır. ($p<0.05$) Daha az gonadotropin dozu uygulanması ve uygulanan gün sayısının daha az olması , ayrıca endojen gonadotropin ile folikül seçilimin sağlanması OHSS riskini azaltan faktörler gibi durmaktadır . Her iki grupta bulunan hastaların genel özelliklerinin aynı olması , hastaların gruplara homojen dağıldığını göstermekte ve sikluslarda kullanılan klomifen sitrat dozu ve tedavi başlama günü arasında fark olmaması bu etkinin, gonadotropin dozu ve başlama günü ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Gebelik oranlarında ise; Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu alan ve gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu alan hasta grupları arasında sırasıyla gebelik oranları %9.6 ve %13.6 bulunurken , ilk trimester gebelik kayıplarında gebe kalanlar arasındaki düşük ile sonuçlanma oranı sırasıyla %0 ile %16 olarak bulunmuştur. Daha çok sayıda hasta dahil edilmesi gerekmele beraber düşük oranı gonadotropin ile indüksiyon olanlarda artmış gibi görülmektedir.[35, 70]İlk trimester düşük oranında artış, klomifen sitrata dirençli PKOS hastalarına gonadotropin tedavisinin ikinci basamak olarak uygulanmasından kaynaklanabilir . Ekzojen gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu , klomifen sitrat ile ovulasyon sağlanamayan veya gebelik elde edilemeyen hastalara uygulanmaktadır . Bu çalışmada ise her üç grupta gebelik oranları sırasıyla , %14, %18 ve %21 olarak saptanmıştır . istatiksel olarak gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmasada daha geniş kitlelerde çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca yine klomifen sitrat + gonadotropin birlikte uygulanan gruplardaki hastalar daha önce sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu almış , fakat başarı elde edilememiş hastalardır. Ayrıca PKOS semptomları klomifen sitrat + gonadotropin tedavisinin birlikte uygulandığı grup 2 ve 3 te daha şiddetlidir. Bu durumu, gruplar arası menstrüel siklus uzunlukları arasındaki anlamlı farklılık açıklamaktadır.

Gruplar arasında, gebe kalan hastalar arasında düşük oranları ise ; sırasıyla %0, %20 ve %42 olarak bulunmuştur . Düşük oranlarındaki bu artış hastalığın semptomlarının ağırlaşmasıyla orantılı olarak arttığı gibi durmaktadır . PKOS semptomları kıyaslanacak olursa, üç grupta bulunan hasta özellikleri göz önüne alındığında hirsutizm oranları grup 1 de % 86.2, grup 2 de %92.9 , grup 3 te %94.1 olarak belirlenmiştir. İstatiksel olarak anlamlı olmasada grup 2 ve grup 3'te , grup 1 e göre yüksektir. Daha geniş kitlelerde çalışma tekrarlanması halinde anlamlı farklılık bulunabilir. Menstrüel siklus uzunluğu olarak kıyaslandığında ise gruplar arasında 35 gün üzeri menstrüel siklus uzunluğu olan hasta oranları sırasıyla % 55.2 , %78.6

ve % 76.5 olarak belirlenmiştir.($p<0,05$) Grup 1 de bulunan hastalar daha hafif semptomlara sahip hastalar iken , grup 2 ve 3 te daha ağır semptomlara sahip hastalardan oluşmaktadır. Bu durum ilk başvuruda klomifen sitrat uygulanması ve başarısız olması durumunda gonadotropin tedavisi başlanması ile ilişkili gibi görülmektedir. Gebelik oranları ise gruplar arasında sırasıyla % 14 , %18 ve % 21 olarak bulunmuştur . İstatistiksel olarak gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmasada ($p=0.7$), grup 3'te, semptomatik olarak daha ağır hasta popülasyonuna sahip olmasına rağmen gebelik oranı diğer iki gruptan daha yüksek bulunmuştur .

Bu çalışmada gösterilen düşük oranlarındaki bu artış hastalığın semptomlarının ağırlaşmasıyla ilişkili durmaktadır . Al-Biate ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PKOS sendromu olan hasta grubunda ilk trimester gebelik kaybı % 36 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada PKOS semptomlarını azaltan ve insülin rezistansını kıran metformin tedavisi ile ilk trimester gebelik kaybında önemli azalma elde edilmiştir($p<0.001$). Metformin tedavisi alan grupta ilk trimester gebelik kaybı %8.9 olarak bulunmuştur . [71] Yani PKOS tanılı hastalarda, hastalık semptomlarının hafiflemesi ile erken gebelik kayıpları azaltılabilmektedir.

Bu çalışmadan grup 1 de bulunan 45 hastanın 16'sında 15 mm üzeri folikül gelişimi olmaması üzerine siklus iptal edilmiştir. 16 hastanın 7 sinde ise dominant folikül seçilmiş ve 11-13mm arasında gelişim olmuştur. Bu durum gösteriyor ki sadece klomifen sitrat hastalar arasından folikül gelişimi olmaması nedeniyle siklus iptal edilen hastaların %43'ünde aslında folikül seçilimi olmuş fakat matür folikül büyüklüğüne ulaşamamıştır. Klomifen sitrat sikluslarında, folikül seçilimi olduktan sonra gonadotropin tedavisi başlanması siklus iptal oranlarını azaltacağı ve ovulasyon başarısını artıracacağı şeklinde sonuç çıkmaktadır.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışmada ,siklusun erken döneminde başlanan klomifen sitrat ovulasyon başarısını artırmakta, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonuna folikül seçilimi olduktan sonra geç dönemde düşük doz gonadotropin başlanması ovulasyon indüksiyon tedavisinin başarısını artırmaktadır. Ayrıca PKOS hastalarında klomifen sitrat ile folikül seçilimi olduktan sonra gonadotropin tedavisi eklenmesi , sadece gonadotropin ile indüksiyon alanlar veya klomifen sitrat tedavisi son gününde başlanan gonadotropin tedavisine kıyasla ,kontrollü folikül gelişimini sağlamakta OHSS riskini azaltmaktadır. Gebelik oranları, gruplar arasında benzer olup , siklus iptal oranları ve çoklu folikül gelişim riski , klomifen sitratin siklusun erken döneminde başlandığı , folikül seçilimi olduktan sonra düşük doz gonadotropin eklendiği siklusta daha az görülmektedir.

Göstermiştir ki sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu başarısız olan PKOS hastalarında , ikinci basamak ekzojen gonadotropin tedavisinin alternatifi olarak; klomifen sitrat ile ekzojen gonadotropin ilaçları kombine edilerek aynı siklusta kullanılabilir . Daha az gonadotropin uygulanarak maliyet düşürülebilir, hasta uyumu sağlanabilir. Ayrıca klomifen sitrat tedavisinin son günü, hemen ekzojen gonadotropin tedaviye eklemek yerine dominant folikül seçilimi beklenebilir. Seçim gerçekleştikten sonra ekzojen gonadotropin tedavisi eklenebilir. Bu daha az gonadotropin uygulama günü sağlamak ve daha az gonadotropin dozu ile ovulasyon indüksiyonu başarı ile sağlanabilmektedir.

Ovulasyon induksiyonu ile gebelik eldesi ve devam eden gebelik oranları ile ilgili PKOS hastalarının semptomatik olarak, gruplar arası benzer hasta dağılımının olduğu daha büyük hasta kitlelerinde çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır .

KAYNAKLAR

1. Fogue E, M.G., *Loamier a petit's Kbytes.*, Rev Gynecology Chair Abdomen 14:97. 1910.
2. Stein IF, L.M., , *Seborrhea associated with bilateral polycentric ovaries*, Am DJ Obstetric Gynecology 1935.
3. Hughesdon, P.E., *Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis"*. Obstet Gynecol Surv, 1982. **37**(2): p. 59-77.
4. Govind, A., M.S. Obhrai, and R.N. Clayton, *Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 38-43.
5. Legro, R.S., et al., *Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 2134-8.
6. Mahmoudi, T., et al., *Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: A case control study*. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2015. **13**(12): p. 793-800.
7. Franks, S., N. Gharani, and M. McCarthy, *Candidate genes in polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(4): p. 405-10.
8. Franks, S., *Candidate genes in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2006. **86 Suppl 1**: p. S15.
9. Ying, S., et al., *Association between Common genetic variants of PCOS risk in a Chinese Han population*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016.
10. Urbanek, M., et al., *Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(12): p. 6623-9.
11. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, *Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 748-58.
12. Thiboutot, D., *Acne: hormonal concepts and therapy*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 419-28.
13. Dramusic, V., et al., *Adolescent polycystic ovary syndrome*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **816**: p. 194-208.
14. Polak, K., et al., *New markers of insülin rezistance in polycystic ovary syndrome*. J Endocrinol Invest, 2016.
15. Sirota, I., et al., *Insülin Rezistance and beta-cell Function Calculated by Homeostasis Model Assessment in Lean, Overweight, and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome*. J Reprod Med, 2016. **61**(1-2): p. 3-10.
16. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insülin rezistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
17. Dunaif, A., et al., *Evidence for distinctive and intrinsic defects in insülin action in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1992. **41**(10): p. 1257-66.
18. Legro, R.S., A.R. Kunselman, and A. Dunaif, *Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome*. Am J Med, 2001. **111**(8): p. 607-13.
19. Ghaffarzad, A., et al., *Correlation of Serum Lipoprotein Ratios with Insülin Rezistance in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Case Control Study*. Int J Fertil Steril, 2016. **10**(1): p. 29-35.
20. Carmona-Ruiz, I.O., et al., *[Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence?]*. Ginecol Obstet Mex, 2015. **83**(12): p. 750-9.

21. Huang-Doran, I. and S. Franks, *Genetic Rodent Models of Obesity-Associated Ovarian Dysfunction and Subfertility: Insights into Polycystic Ovary Syndrome*. Front Endocrinol (Lausanne), 2016. **7**: p. 53.
22. De Leo, V., et al., *Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update*. Reprod Biol Endocrinol, 2016. **14**(1): p. 38.
23. Huber-Buchholz, M.M., D.G. Carey, and R.J. Norman, *Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(4): p. 1470-4.
24. Vrbikova, J. and D. Cibula, *Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update, 2005. **11**(3): p. 277-91.
25. Sobrio, G.A., et al., *Treatment of hirsutism related to micropolycystic ovary syndrome (MPCO) with two low-dose oestrogen oral contraceptives: a comparative randomized evaluation*. Acta Eur Fertil, 1990. **21**(3): p. 139-41.
26. Falsetti, L., et al., *Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism*. Eur J Endocrinol, 1999. **141**(4): p. 361-7.
27. Essah, P.A., et al., *Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2006. **86**(1): p. 230-2.
28. Azziz, R., et al., *Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(4): p. 1626-32.
29. Peeraer, K., et al., *Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial*. Hum Reprod, 2015. **30**(5): p. 1079-88.
30. Klevedal, C. and S. Turkmen, *Fetal-maternal outcomes and complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome*. Minerva Ginecol, 2016.
31. Tan, X., et al., *Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis*. Clin Invest Med, 2016. **39**(4): p. E120-31.
32. Hull, M.G., et al., *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **291**(6510): p. 1693-7.
33. Urman, B. and K. Yakin, *Ovulatory disorders and infertility*. J Reprod Med, 2006. **51**(4): p. 267-82.
34. Gibreel, A. and S. Bhattacharya, *Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment*. Biologics, 2010. **4**: p. 5-17.
35. Hossein-Rashidi, B., et al., *Recombinant FSH Compared to Clomiphene Citrate as the First-Line in Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome Using Newly Designed Pens: A Randomized Controlled Trial*. J Family Reprod Health, 2016. **10**(1): p. 42-8.
36. Group, E.C.W., *Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(5): p. 586-99.
37. Clark, J.H. and B.M. Markaverich, *The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review*. Pharmacol Ther, 1981. **15**(3): p. 467-519.
38. Kettel, L.M., et al., *Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 1993. **59**(3): p. 532-8.
39. Gelety, T.J. and R.P. Buyalos, *The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles*. Fertil Steril, 1993. **60**(3): p. 471-6.
40. Young, S.L., M.S. Opsahl, and M.A. Fritz, *Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women*. Fertil Steril, 1999. **71**(4): p. 639-44.
41. Rezai, M., et al., *Comparing the Effect of Metformin and Acarbose Accompanying Clomiphene on the Successful Ovulation Induction in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome*. Glob J Health Sci, 2016. **8**(9): p. 54516.
42. Van Camphenout, J., et al., *Induction of ovulation with cisclophene*. Am J Obstet Gynecol, 1973. **115**(3): p. 321-7.

43. Opsahl, M.S., et al., *Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment*. Fertil Steril, 1996. **66**(4): p. 533-9.
44. Hurst, B.S., et al., *Novel clomiphene "stair-step" protocol reduces time to ovulation in women with polycystic ovarian syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(5): p. 510 e1-4.
45. Nada, A.M., et al., *Antagonist protocol versus clomiphene in unexplained infertility: A randomized controlled study*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016. **55**(3): p. 326-30.
46. Imani, B., et al., *A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility*. Fertil Steril, 2002. **77**(1): p. 91-7.
47. Schockman, S., et al., *Diagnostic ramifications of ocular vascular occlusion as a first thrombotic event associated with factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity*. Clin Ophthalmol, 2015. **9**: p. 591-600.
48. Diamond, M.P., et al., *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1230-40.
49. Sharma, S., et al., *Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e108219.
50. Kuroda, G., K. Yano, and H. Suginami, *Continuous subcutaneous infusion of human menopausal gonadotropin in anovulatory women with decreased FSH/LH ratio and androgen excess*. Endocrinol Jpn, 1988. **35**(1): p. 27-37.
51. Rinaldi, L. and H. Selman, *Profile of follitropin alpha/lutropin alpha combination for the stimulation of follicular development in women with severe luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone deficiency*. Int J Womens Health, 2016. **8**: p. 169-79.
52. Oner, G., P. Ulug, and F. Elmali, *Ovarian reserve markers in unexplained infertility patients treated with clomiphene citrate during intrauterine insemination*. Arch Med Sci, 2015. **11**(6): p. 1250-4.
53. Homburg, R., T. Levy, and Z. Ben-Rafael, *A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 1995. **63**(4): p. 729-33.
54. *Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(5): p. 1507-14.
55. Cheng, J., et al., *Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome*. J Int Med Res, 2010. **38**(4): p. 1250-8.
56. Muechler, E.K., D. Kohler, and K.E. Huang, *Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone*. Int J Fertil, 1981. **26**(4): p. 273-8.
57. Silverberg, K.M., et al., *Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles*. Fertil Steril, 1991. **56**(2): p. 296-300.
58. Bu, Z. and Y. Sun, *The Impact of Endometrial Thickness on the Day of Human Chorionic Gonadotrophin (HCG) Administration on Ongoing Pregnancy Rate in Patients with Different Ovarian Response*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0145703.
59. Carone, D., et al., *Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols*. J Endocrinol Invest, 2012. **35**(11): p. 996-1002.
60. Balen, A.H., et al., *Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients*. Hum Reprod, 1994. **9**(8): p. 1563-70.

61. Schenker, J.G., S. Yarkoni, and M. Granat, *Multiple pregnancies following induction of ovulation*. Fertil Steril, 1981. **35**(2): p. 105-23.
62. Fluker, M.R., et al., *Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(2): p. 189-96.
63. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility*. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med, 1999. **340**(3): p. 177-83.
64. Dickey, R.P., et al., *Relationship of follicle numbers and östradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles*. Fertil Steril, 2001. **75**(1): p. 69-78.
65. Evans, M.I., et al., *Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(2): p. 97-103.
66. Levin, E.R., et al., *Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome*. J Clin Invest, 1998. **102**(11): p. 1978-85.
67. Melo, A.S., R.A. Ferriani, and P.A. Navarro, *Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice*. Clinics (Sao Paulo), 2015. **70**(11): p. 765-9.
68. Elbohoty, A.E., M. Amer, and M. Abdelmoaz, *Clomiphene citrate before and after withdrawal bleeding for induction of ovulation in women with polycystic ovary syndrome: Randomized cross-over trial*. J Obstet Gynaecol Res, 2016. **42**(8): p. 966-71.
69. Akpinar, F., et al., *The significance of anthropometric and endocrine parameters in ovulation induction with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome*. Saudi Med J, 2016. **37**(11): p. 1272-1275.
70. Fischer, D., et al., *Avoiding OHSS: Controlled Ovarian Low-Dose Stimulation in Women with PCOS*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016. **76**(6): p. 718-726.
71. Al-Biate, M.A., *Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015. **54**(3): p. 266-9.