

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

OVULASYON İNDÜKSİYONU TEDAVİSİNDE FOLLİKÜLER  
GELİŞİMİN ULTRASONOGRAFİK TAKİBİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR.MERİH BAYRAM

1987

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

## Ö N S Ö Z

Infertilite alanında ovulasyon indüksiyonu tedavisi yeni ve önemli bir alanı kapsamaktadır. Ancak bilinçsizce yapılan gelişigüzel bir tedavi hastaya yarar yerine zarar bile verebilmektedir. Hastaya yararlı olabilmek ve tedavinin amacına ulaşması için hastaların iyi değerlendirilmesi, uygun indüktör seçiminin yapılması ve bunlardan sonrada tedavinin iyi bir şekilde takip edilmesi şarttır. Biz bu amaçla yaptığımız çalışmamızda bunları vurgulamak ve kanıtlamak istedik.

Bu çalışmalarım sırasında gerek vakaların temini, gerekse bilgi yönünden büyük katkılarını gördüğüm Sayın Hocam Doç.Dr.Mülazım YILDIRIM'a, vakaların ultrasonografik çalışmalarını gerçekleştiren Radyasyon Radyolojik Bilimler Tanı Merkezi'nden Sayın Doç.Dr.Aytekin BESİM ve Doç.Dr. Emin Alp NIRON'a, büyük bir sabırla tezin daktilosunu yapan Sayın Sadiye TANGÖR'e, Fransızca tercümelerde yardımcı olan Sayın Olcay ÖNER ve tezin yazımı ve basımında yakın desteğini gördüğüm eşim Dr.Orhan BAYRAM'a teşekkürü bir borç bilirim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ .....	1-3
II. BİLGİLER.....	4-8
- ULTRASONOGRAFİ .....	
- FOLLİKÜL GELİŞİMİ .....	8-15
- OVULASYON İNDÜKSİYONU .....	15-25
III. MATERYEL ve METOD .....	26-33
IV. BULGULAR .....	34-35
V. TARTIŞMA .....	36-40
VI. TÜRKÇE ÖZET .....	47
VII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....	48
VIII. KAYNAKLAR .....	49-53

## G İ R İ Ő

Ovulasyon indüksiyonunda,folliküler gelişimin takibi ve ovulasyonun tesbiti son derece önemlidir. Ultrasonun bu alanda yararlanılır hale gelmesinden önce, ovulasyon ve folliküler gelişimin çeşitli delilleri vardır. Folliküler matürasyon ve ovulasyonun kesin delili olan gebelik dışında, laparoskopi veya laparotomi ile corpus luteumun direkt gözlenmesi de ovulasyon için kesin delil olarak sayılmaktadır. Ancak tekrar edilebilirliğinin kısıtlı olması veya olmaması bu tetkikleri rutin kullanım alanı dışında tutmaktadır. Follikül matürasyonu ve ovulasyon için indirekt tesbitte, steroid ve gonadotropin hormon tayini ile ovulasyona eşlik eden reproduktif kanaldaki periferal değişikliklerin gözlenmesi önemlidir. Bunlar arasında, bazal temperatür,endometrial değişiklikler,vaginal smear,mukus yapısı sayılabilir.

Servikal mukus, vaginal stöloji,endometrial değişiklik ve bazal temperatür,ovulasyon olduktan sonra elde edilen verileri gösterirler. Servikal mukus yapısı sirkülasyondaki hormonlarla ( $E_2$  ve P) değişir. Mukustaki spinnbarkeit ve arborizasyon özelliği ovulasyonu gösterir (1). Vaginal smear,östrojen ve progesteronun vagen epiteli üzerinde meydana getirdiği etkinin sitolojik tesbitini sağlar. Burada progesteron etkisinin tesbiti ovulasyon işaretidir.

Diğer bir ovulasyonu gösteren tetkik olan bazal temperatür ise,infertil kadının kendisi tarafından bazal koşullara uyulmak kaydıyla alınan günlük ateş kayıtlarından ibarettir.

Bazal temperatürde önemli bir artış, LH pikinden 2 gün sonrasına kadar olmaz, bu ancak plazma progesteron seviyesinin artışı ile beraberdir. Ovulasyon ise, LH pikinin 36 saati içinde olmaktadır. Bazal temperatür, sonografik çalışma ile karşılaştırıldığında ovulasyonun, pekçok vakada vücut sıcaklığındaki ilk yükselmeden önce olduğunu kuvvetlendirmektedir (2.).

Hem ovulasyonun, hemde uygun zamanda yapıldığında corpus luteum yetersizliğinin kesin tanısını sağlayan endometriumdaki değişikliklerin tesbiti, en erken, ovulasyondan 36-48 saat sonra yapılabilmektedir. Yukarıda sayılan parametrelerin herbiri kendi başlarına ovulasyonun olacağını göstermektedir, ancak beraber değerlendirilmesi ovulasyonun varlığı konusunda bir anlam ifade etmektedir.

Foliküler gelişim periyodu içinde, plazma  $E_2$  düzeyi ile folliküler gelişim arasında iyi bir ilişki vardır.  $E_2$ 'nin esas kaynağı, yapımın % 95'ini üstlenen dominant folliküldür. Atretik folliküllerin östrojen yapımı üzerine etkisi azdır. Preovulatuvar follikül matüriteye yaklaşırken artan miktarlarda  $E_2$  yapılır ve  $E_2$  düzeyi hızla yükselir. Ovulasyondan yaklaşık 24-36 saat önce pik düzeye ulaşır.  $E_2$ 'nin devam eden plazma eşik konsantrasyonu LH pikinin oluşmasını sağlar. LH pikinin başlaması follikül rüptüründen 28-32 saat önce olur, buda, ovulasyonun güvenilir bir işaretçisidir. Bazılarına göre ovulasyon, LH pikinden 45 dakika ile 36 saat içinde olmaktadır (3,4).

Gerek  $E_2$  düzeyi, gerekse LH pikinin tesbiti ovulasyonu gösterirse de, birden fazla dominant follikül olduğu hallerde  $E_2$  düzeyindeki belirgin artış, değerlendirmede hataya sebep olabilir. Başka bir ifade ile plazma  $E_2$  düzeyleri birden fazla follikül matürasyonunun olduğu durumlarda iyi bir indikatör değildir. (5). Burada ultrasonik değerlendirmenin önemli ortaya çıkmaktadır. Ultrason ile ölçülen folliküler çap ile periferik kandaki  $E_2$  düzeyi arasında büyük bir ilişki vardır.

Birden fazla gelişen follikülün ayırımı ultrason ile kolaylıkla sağlanır. Ultrason bu konuda hemen hemen tek başına bir değerdir. Burada amaç, ovulasyonun, önceden ve dahada önemlisi, nezaman olacağını tesbitidir. Bunun uygulamadaki yararlarını şöyle sıralayabiliriz:

- Koitus gününü zamanlama,
- Artifiyel inseminasyon zamanını tesbit etme,
- Postkoital testin zamanlaması,
- Ovulasyon indüksiyonu tedavisi yapılan hastalarda tedavi dozunun belirlenmesi,
- hCG enjeksiyonunun zamanının tesbiti,
- Ovulasyon indüksiyonu tedavisi sırasında hiperstimülasyonun önlenmesi,
- Invitro fertilizasyon (IVF) için ovum alım zamanının tesbiti,
- Mikroşirürjikal tubal anastomozdan önce ovulatuvar fonksiyonun tesbiti.

Ultrasonografi tetkik sadece ovulasyon değil, follikül gelişimi, matürasyonu, corpus luteum yetersizliği ve endometrial matürasyon hakkında bilgi edinmemizi sağlar. İyi bir ultrasonografik gözlem ile ovulasyon 6 saat öncesinden tesbit edilebileceği ifade edilmektedir (6). Noninvazif olması, kişiye zararının olmaması ve tekrar muayenelerinin yapılabilir olmasından dolayı ultrasonografi, infertilitede, ovulasyon indüksiyonunda rutin kullanılması öneriliyorsa da hala pekçok merkezde rutin hale gelmemiştir, ayrıca aynı muayene yoluyla, fazla miktarda IUF sendromunun tesbit edilmiş olması bizi sonografik dalgaların, follikül gelişmesinde pozitif veya negatif yönde bir değişmeye yol açabileceği düşüncesine sevk etmiştir. Hasta için tehlikeli olmayan, her zaman uygulanabilirliği ile üzerinde durulan bu teşhis metodunun, amacının dışında, dolaylı olarak follikül gelişmesini etkileyip etkilemediğini araştırmayı uygun bulduk.

## ULTRASONOGRAFİ

İnsan vücudunun incelenmesi için yıllarboyu arayış içinde olunmuş ve bu konudaki tüm veriler kullanılmıştır. X-ray muayene yöntemi ile yumuşak dokular ve bazı yapılar hakkında fikir elde edilebilinmemiş, ancak elektromagnetik olan bu dalgaların, dokulara penetre olması ve tekrarı gerektiren durumlarda sınırlamaların olması nedeniyle kullanım alanı kısıtlanmıştır. Son zamanlarda bu konuda ses dalgalarından yararlanmayı düşürmüşlerdir.

1794 yılında Spallanzoni, yarasaların karanlıkta kılıse çan ve halatlarına çarpmadan uçmalarını gözlemiş ve buna neden olarak, yarasaların kulaklarının, insan kulaklarının algılayamadığı yüksek frekanslı ses dalgalarının yansımalarını algılamaları ile meydana geldiğini söylemiştir.

1880 yılında Curie kardeşler, piezoelektrik olayını tanımlamışlar ve kuvartz kristaline uygulanan mekanik hareketin elektrik akımı meydana getirdiğini göstermişlerdir. 1881'de de kuvartz kristaline yüksek frekanslı bir akım verildiğinde yüksek frekanslı bir titreşim meydana geldiğini bulmuşlardır.

1883'de Galton 25.000 Hz/sn'lik frekansı olan bir düdük geliştirerek ilk kez ultrasonu kullanmıştır.

Tıpta ilk kez 1937'lerde Viyanalı nörolog Dussik iletim sisteminden yararlanarak, kafatası ultrasonunu yapmıştır. 1940'da Firestone, metallerdeki çatlakları saptayan bir aygıt sayesinde puls-eko sistemini ilk kez

geliştirmiştir. 1942'de Dussik ultrasonu beyin tümörlerinin ve ventriküllerin yeni şekli ve büyüklüğünü tesbit için kullanmıştır. 1941'de Ludwig ve Struhters yansıma özelliğinden yararlanarak köpek kasları içine konulan yabancı cisimleri saptamışlardır. Wild 15 mHz'lik ultrason ile insanda ince barsak duvarının kalınlığının ölçülebileceğini ileri sürmüştür. 1950'de Dr. Hawry, Wild, French ve Neal beyin içinde tümöral oluşumların farklı eko verdiklerini gözlemişlerdir. 1952'de Wild ve Ried ultrasonu meme tümörü teşhisinde kullanmışlardır.

Edler ve Hertz tek boyutlu bilgi olarak kullanmış ve bu bilgiyi ışık noktaları halinde resimlemişlerdir. 1957'de Effert ve arkadaşlarınınca da bu olay doğrulanmıştır. 1956 yılında Mundt A-Mod modeli göz içindeki tümörün teşhisinde kullanmış, Oksala bu yöntemi geliştirerek sklera yırtıkları, orbital abseler ve göz içi yabancı cisimlerin tesbitinde kullanmışlardır. Edler ve Effert ultrasonik kardiografi üzerinde çalışmışlardır. Baum ve Greenwood iki boyutlu tekniği oftalmolojiye sokmuşlardır.

Obstetrik ve jinekoloji alanına ilk kez 1955-56 yıllarında Donald ve ark.'nın myom ve ovaryel kitleleri invitro incelemeleriyle girmiştir. Burada inceleme için A-Mod aygıtlar kullanılmıştır. 1958'de Donald ve ark. over tümörleri, myomlar, serbest asit, tek ve ikiz gebelik ile hidromnios olguları olan 100 hastayla ilgili bir çalışma yayınlamışlardır. Daha sonra Donald ve Brown biparietal çapı (BPC) ölçmüşlerdir. 1957'de Satomura kalp hastalıklarında 3 mHz ile çalışan Doppler prensibini bulmuş ve bu prensip Callagan ve Dohnson tarafından ilk kez ÇKS'nin intrauterin tesbitinde kullanılmıştır. 1962'de Shih A-Mod ile karaciğer ve mide hastalıklarında kullanmış, aynı zamanda mol ile normal gebelikte farklı olan ultrason bulgularını tanımlamıştır. 1964'de Sunden dolu mesane ile 8 haftalık gebeliğin fetal ekolarını göstermiş ve 1 anansefal vakası bildirmiştir. 1965'de Donald dolu mesane ile 7 haftalık annion kesesini saptayabilmiştir. Kratochwil A-Mod metod ile plasenta lokalizasyonu ve erken gebelikte fetal kalp atışlarını göstermiştir.



Plasenta ile ilgili Pittsburg'daki kongrede ilk kez Gottesfeld ve von Micsky tarafından sunulmuştur.

Viyana'da 1965 yılında yapılan ilk dünya ultrason kongresinde o güne kadarki çalışmalar özetlenmiştir. Thompson ve ark. fetus ağırlığının tahmininde BPC'nin yanısıra göğüs çevresinin 2. parametre olarak alınabileceğini söylemiştir. 1968'de Hollander ve ark. ilk kez Rh uyumsuzluğu ve hydrops ile plasenta konusunda yayın sunmuşlardır.

1969'dan itibaren BPC ölçüm yöntemleri ve bulguların yorumu üzerinde durulmuş, 13-20 haftadaki ölçümlerin gebelik yaşı tayininde değerli olduğu ortaya konulmuştur. 1971'de Reinold fetal hareketlerin değerlendirilmesi üzerinde çalışmış, 1973'de Wladimiroff ve Campbell fetus mesanesi ölçümü ile günlük idrar yapımını araştırmışlardır.

1975'de II. Dünya Uluslararası ultrason kongresi Münih'te yapılmış ve son gelişmeler tartışılmıştır.

Geçen yıllar ultrason aletlerinin teknik yönden daha da gelişmesini sağlamış ve Real-time tarama ile hareketlerde izlenebilir hale gelmiştir. Batın içindeki kitle ve uzaklıkların ölçülmesinde daha doğru sonuçlar elde edilmiştir. Son 10 yılda ultrason ile folliküler gelişimin tesbitinin yapılabilmesi ile invitro fertilizasyonda büyük aşamalar kaydetmiştir. 1972 yılında ilk kez Kratochwill ovarial yapıları ultrason ile incelemiş, 1977'de Hackelöer ise ovulasyon indüksiyonunda ultrasonu kullanmıştır (58,7).

Günümüzde fetal kan akımı ölçümleri, intrauterin tomografi ile myometrial değişikliklerin tanısı yönünde çalışmalar yapılmaktadır (7).

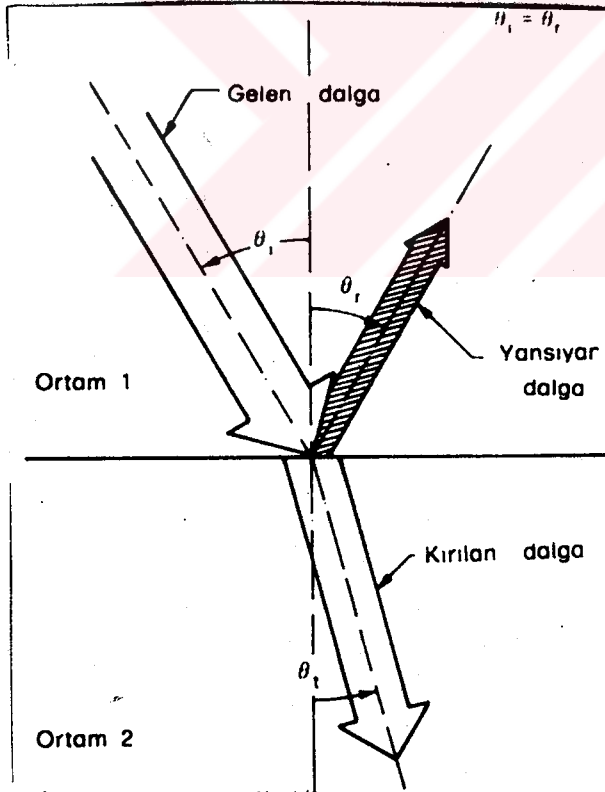
Ultrason kelime anlamıyla yüksek frekanslı ses demektir. Denge durumunda bulunan bir ortamda partiküllerin mekanik titreşimine ses denir. Sesin iletilebilmesi için moleküler yapıda bir ortamın olması gerekir. İnsan kulağının duyabileceği sesin frekansı 16-20.000 Hz'dir.

Ses frekansı 16 Hz'den aşağı olursa infrason, 20.000 Hz - 10 mHz olursa ultrason, 10 mHz'den yukarı olursa mega Hertz adını alır. Hertz, saniyede 1 dalga ihtiva eden ses birimidir (57,61). 1000 Hz = 1 kHz, 100.000 Hz, 1 mHz. Ses dalgasındaki frekans (f) ile dalga boyu ( $\lambda$ ) arasındaki ilişki.

$$\lambda = \frac{h}{f}$$

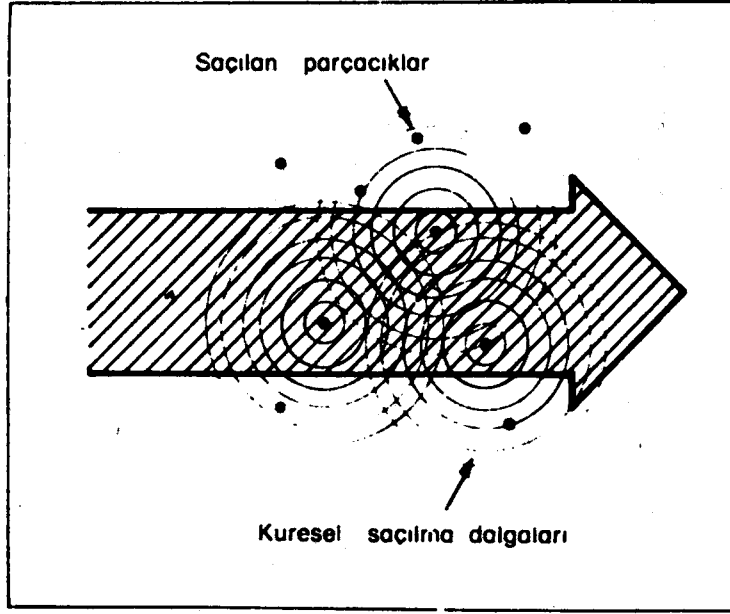
mm  $\lambda$   $\frac{h}{f}$  km/sn  $f$  mHz

Ultrason, mekanik ses dalgaları olduğundan iletimi için sıvı ve katı ortama ihtiyaçları vardır. Boşlukta yol almazlar. Bu özelliği ile elektromagnetik dalgalardan ayrılırlar. Elektromagnetik dalgalar boşlukta yayılım gösterirler. Ultrason tüm fiziksel yasa ve formüllere uyarak kırılıp yansır, ancak yüksek frekanslı olmasından dolayı katı ortandan havaya geçmeden aynı ortam içinde yansıma gösterirler ( $\theta$ ) (Şekil- I).



Şekil: 1 Ultrason dalgasının ara yüzeyden yansıma ve kırılması.

İnsan vücudunda ultrason dalgaları çeşitli dokular içinde farklı hızlarla yayılırlar. Bu hız dokunun yoğunluğu, esneme yeteneği ve ısısına bağlıdır (37,37) (Şekil- 2).



Şekil: 2 Ultrason dalgasının yayılımının şematik şekli.

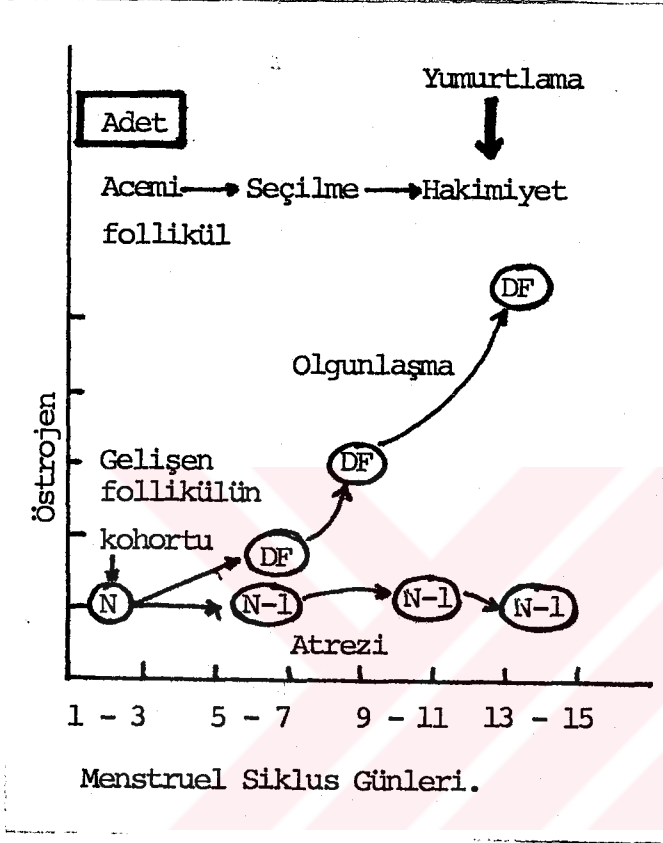
İnsanda 2.5 mHz'lik frekanstaki ses hızı çeşitli dokularda şu şekildedir.

<u>Ortam</u>	<u>Hız (m/sn)</u>
Hava .....	331
Su .....	1525
Kemik .....	3380
Yumuşak doku .....	1540

#### FOLLİKÜL GELİŞİMİ

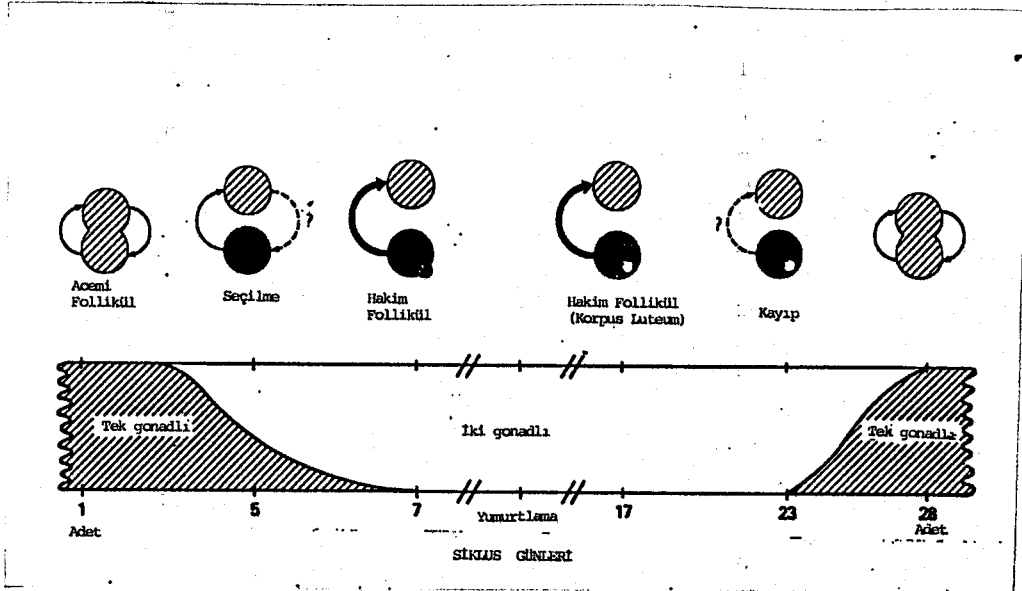
Overler, bir reproduksiyon organı ve integral sekresyon glandı olarak iş görürler. Bunlardan, gametogenetik aktiviteye follükilogenezis, sekretuar aktiviteye de hormonogenezis denilmektedir (9). Overin gametogenetik rolünü direkt olarak etkileyen extra veya intraovaryen faktörler vardır.

Her siklusta primordial folliküller dinlenme havuzundan ayrılarak bilinen büyüme ve gelişmesine başlar. Eş zamanlı olarak büyüyen folliküller grubu kohort olarak adlandırılır. Aynı veya sonraki siklusta bir kohortun birkaç veya sadece bir tane üyesi gelişmeye ve atreziden kurtularak preovulatuvar graff follikülü oluncaya kadar büyümeye devam eder (Şekil- 3).



Şekil: 3 Follikül gelişimin şematik görünümü. (Gray D.Hodgen Clinical Obs.and Gyn.29,127, 1986).

Schwartz follikül büyümesinin bir yol çizdiğini ve bu yolu katetmesi için gonadotropinler gibi bazı ovaryen faktörlerin rehber görevi gördüğünü ifade etmektedir (9). Pedersen'e göre, bir follikül dinlenme primordial havuzu terk ederse ya matür olmak için devam etmelidir, yada atrezi olmalıdır, tekrar istirahat geçmesi mümkün görülmemektedir (9,10). Kohort içinden bir veya birkaç follikül graff follikülü oluşumu için seleksiyona uğrar ve dominans kazanır (Şekil-4). Bu sadece morfolojik olarak değil, fonksiyonel olarak da dominanttır. Heriki overde rekabete giren diğer folliküllerin gelişmesini inhibe eder. Sonuçta, dominant follikül kuvvet bularak büyümeye devam ettiği ortamı kendi için uygun, diğer folliküller için ise uygun olmayan bir ortam haline getirir. 131

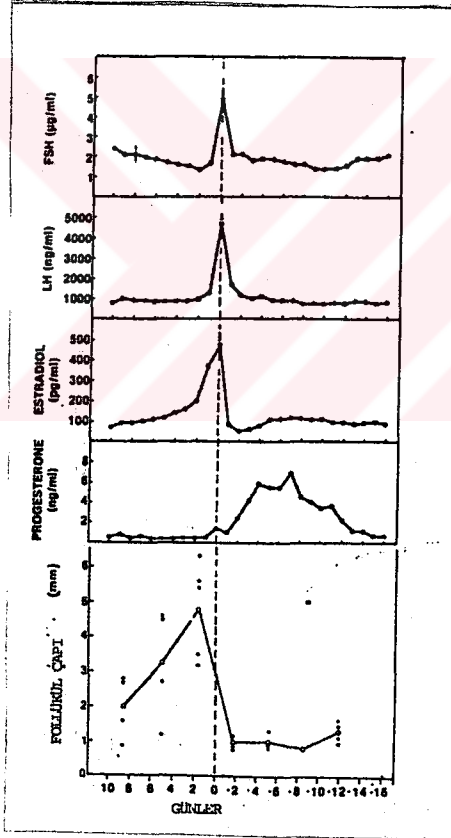


Şekil: 4 Follikül gelişimin şematik görünümü. (Dizerega ve Hodgen 1981).

Bu şartlar altında büyüme, gelişme kapasitesinin dominant follikül tarafından paylaşılmış, daha önceden mevcut, ancak yalnızca dominant follikül tarafından retansiyona uğratılmış bir yeteneğinden mi kaynaklandığı belli değildir (9,10). Hodgen'e göre dominant follikül selektron diye adlandırdıkları bir madde sekrete etmektedir ve bu madde direkt overleri etkileyerek rekabet eden diğer potansiyel folliküllerin gelişmesini inhibe etmektedir (9). Sonuç olarak dominant follikül dominansını ovulasyondan önceki bir hafta süresinde devam ettirmektedir. Follikül nasıl dominans kazanmakta ve bunu nasıl devam ettirmektedir, henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Preovulatuvar follikül için, preovulatuvar period veya geç folliküler faz, hızlı bir gelişimin olduğu devredir ve aşağı yukarı 6 günü kapsar. Helmreich ve ark. bu devreyi plazma hormonal değişime göre 3 farklı devreye ayırmıştır (11). 1. faz; estrojen yükselmesinden, estrojen pikine (-5,-1) kadar olan devre, 2. faz; estrojen pikinden, LH pikine kadar olan devre (-1,0), 3. faz; ise LH pikinden cositin fallop tüplerine atılımına kadar (0,+ 1,5) olan devredir.

Foliküler çap, preovulatar follikülün kalitesini gösteren önemli bir kriterdir. Atretik olan folliküller 16 mm çaptan daha küçüktürler, gerçek preovulatar folliküller ise özellikle 3. fazda, ovulasyondan 36 saat önce folliküler sıvının artması ile bir hayli büyümekte ve 22-25 mm'ye ulaşabilmektedir. 30 mm çapa ulaştıklarında 7 ml kadar follikül sıvıları vardır (11). Birçok araştırmacıya göre ovulasyon sırasında folliküler çap 20-25 mm arasındadır. Garcia ve ark. göre osit aspirasyonu düşünüldüğünde eğer işlem 1 saat sonra yapılacaksa 20-25 mm'lik follikül çapının, şayet 36 saat sonra yapılacaksa 17 mm'lik çap ovulasyonu gösterebilir (11). Byrce ve ark. 20 mm'lik çapa ulaşan follikülde ovulasyonun 1,5-1,2 gün sonra olduğunu göstermişlerdir (Şekil- 5).

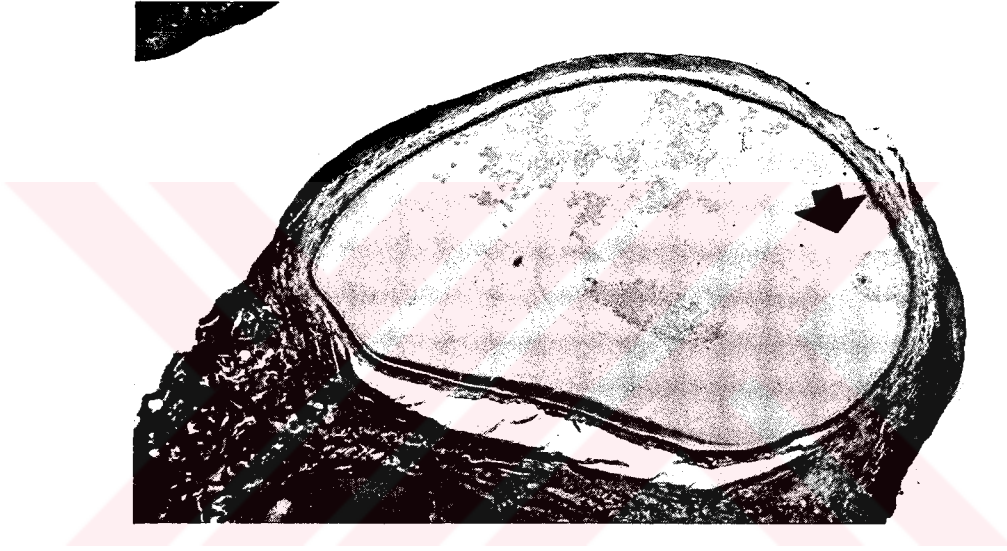


Şekil: 5 Follikül gelişimi ile birlikte olan hormon profili. (Hodgen ve ark.1976).

Granüloza LH pikine maruz kaldığında birçok değişiklik gösterir. Ant-ral follikül organizasyonu progressiv bir şekilde gevşer. 1. fazda granuloza tabakasının dominant follikülde, nukleuslar en eksenterik planda bazal membranın yanındadır. 3. fazda granüloza disorganize olur, bazal tabaka kaybolur.

Bazal membranı görmek güçtür. Hücreler progressiv bir şekilde luteinize olur. Luteal hücre büyüklüğüne erişmeksizin mitotik aktivite LH surgenden önce artar. Ovulasyondan birkaç saat önce genişleyip lakunler meydana gelir. ve kapillerler granülozayı invaze eder, granüloza içinde eritrositler görülür.

Oositi çevreleyen granüloza hücrelerine corona radiata denir ve bir grup halinde antruma doğru bir çıkıntı oluştururlar, buna cumulus ooforus denir (Şekil- 6).

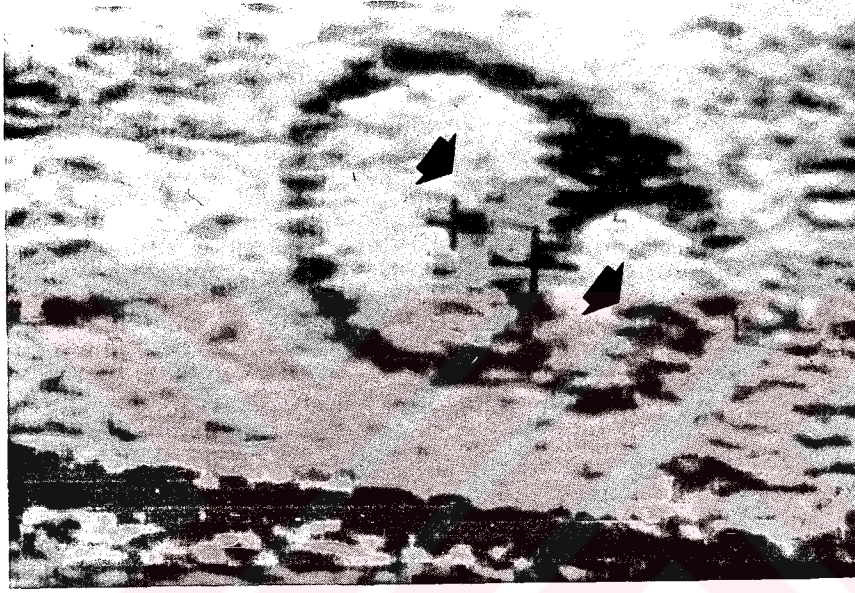


Şekil: 6 Ovulasyondan önce follükül gelişimi ve 7 mm çapında cumulus ooforus. (Fertilization of the Human Egg in Vitro).

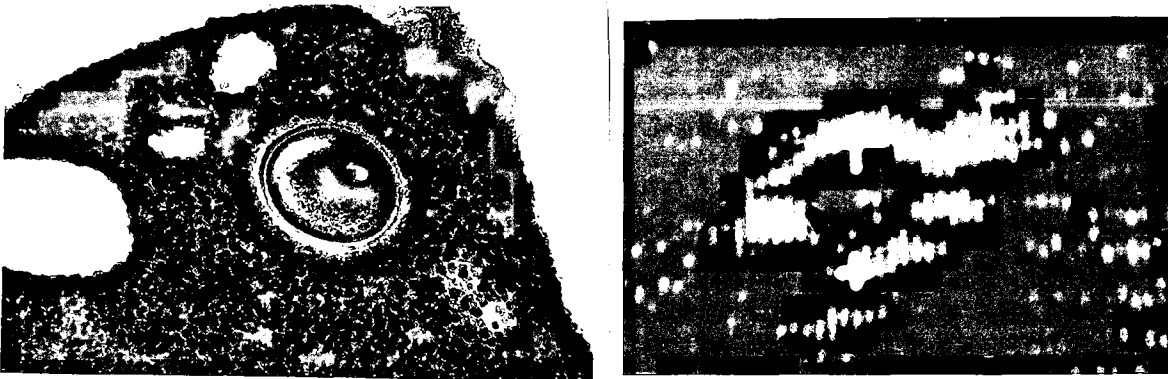
Ovulasyona yakın corona radiata hücreleri uzarlar. Ovulasyondan önceki 20 saat içinde cumulus genişlemesi son derecede fazladır. Aynı zamanda da oosit meiozise başlar, germinal vesikle kaybolur. Kromozomlar profazda görülür ve bundan sonra da metafaz I meydana gelir. Birinci polar cisimcik LH pikinden 25 saat sonra atılır. 36-38 saat sonrada farklılaşmış gümüş renkli cumulus hücre bulutu ile çevrelenmiş yumurta atılır. Hem mural granülaza, hemde cumulus meiosisin yeniden başlaması ile gonadotropinlere cevap vermezler ve özellikle cumulus kompakt kalır, hiçbir spesifik corona görülmez.

Dominant follikülün folliküler formasyonu onun gonadotropinleri alma kabiliyetine bağlıdır. Hem FSH, hemde LH cumulus maturasyonuna sebep olur iken, LH başlıca meiosis başlamasından sorumludur (11).

Cumulus total follikül çapının 1/8'i kadardır, yaklaşık 7 mm civarındadır. Ultrasonografik olarak tespit edilen cumulusun büyüklüğü, morfolojik muayenesinden daha büyüktür (1/5'i) (Şekil-7-8).



Şekil: 7 Siklusun 15.gününde 2 gelişen follikül ve cumulus ooforus. (Fertilization of the Human Egg in Vitro).



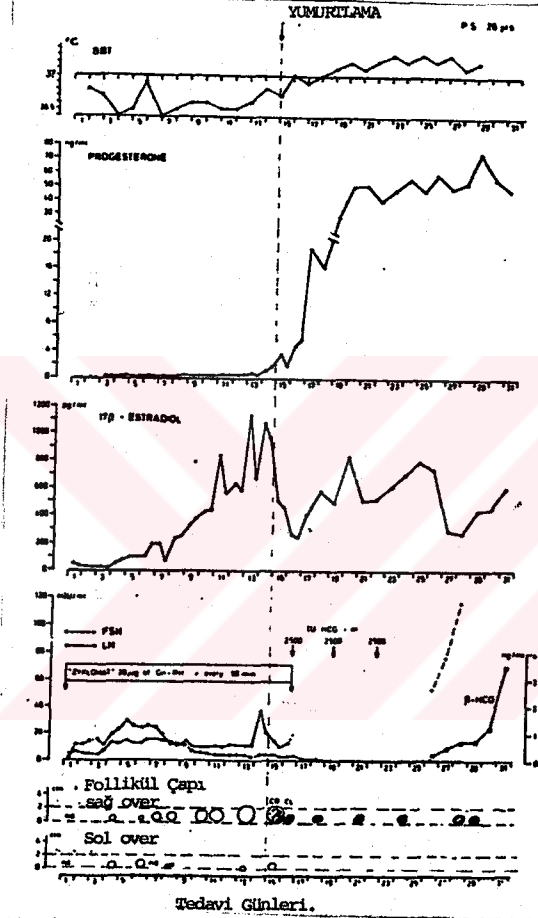
Şekil: 8 Follikül içinde cumulus ve ultrasonografik görüntüsü. (Fertilization of the Human Egg in Vitro).



Bu da Edwards ve ark. göre, sonar observasyon ile pozitif reaktif alanın büyümesi ağ benzeri yapılarla genişlemiş olabilir. LH pikinden 17 saat sonra glikozaminoglikozların varlığı follikül sıvısının özel viskozitesi bu görüntüyü oluşturabilir (11).

Preovulatuvar follikül sıvısındaki estrojen ve progesterin en yüksek değere ulaşır.  $E_2 - 17\beta$  faz 1 ve 2'de en yüksektir. (3800 nmol/lt)

(Şekil- 9).



Şekil: 9 Follikül çapı ile hormon ve gonadotropin konsantrasyonları. (Fertilization of the Human Egg in Vitro).

3 fazda ise konsantrasyon yarıya düşer. Atretik folliküllerde ise az bir  $E_2$  miktarı görülür (11,12).

Olgunlaşmasını tamamlayarak matür hale gelen follikül çatlıyarak ovum etrafındaki granuloza hücreleri ile beraber batın boşluğuna atılır buna ovulasyon denir (13). Ovulasyonun ardından çatlamanın olduğu yerde bir kanama oluşur, bu haldeki folliküle corpus hemorrhajicum denir. Ovulasyondan sonra granuloza hücreleri ve teka hücreleri luteinize olur, bu hücrede artık mitoz durur. Hücre sitoplazmaları eozinofil granülleri ve lipid damla-

cıkları ile dolar, sitoplazma genişler. Lamina basalis arkasında kalan damarlar ve lenfatikler granuloza hücreleri arasına girer, böyle değişime uğrayan yapıya corpus luteum denir. Luteinize olan bu hücreler progesteron salgırlar, bu salgı 21-22 günlerde pik düzeydedir, sonra azalır. Corpus luteumun ömrü 11-12 gündür. Corpus luteum menstruasyondan önce dejenere olmaya başlar ve over yüzeyinde küçük bir iz bırakarak kaybolur, bu oluşuma da, corpus albicans denir. Eğer fekdasyon olursa corpus luteum büyümeye devam eder, buna corpus gravidarum denir. Trofoblastlar tarafından salgılanan HCG ile östrojen ve progesteron salgılanması da devam eder. Bu fonksiyonu gebeliğin 10-12. haftalarında plasenta gelişmesini tamamlayarak üstlenir. Bu devrede corpus gravidarum gerileyerek atrofik bir hal alır (13).

#### OVULASYON İNDÜKSİYONU

Ovulasyon indüksiyonu, infertilite problemi nedeniyle tüm araştırmaların yapıp yalnızca ovulasyon bozukluğu tesbit edilen hastalara, ovulasyonu temin için yapılan bir tedavi şeklidir. Yaklaşık 50 yıldan buyana jinekolojinin infertilite alanında oldukça önemli bir yer işgal etmekte ve başarılı sonuçların alınmasıyla da yeni boyutlar kazanmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu tedavisi, gelişigüzel uygulanabilecek bir tedavi şekli değildir. Tedavi düzeni, kurallara uygun olarak yapılmalı ve tedavinin gidişi iyi kontrolle takip edilmelidir. Ayrıca tedavi sonucunda kesin başarı için eşinin kontrolu yapılmalı ve bu konuda konsepsiyon için koitus veya AI yönünden verilecek karar ile de tedavi bitinleştirilmelidir.

Ovulasyon indüksiyonu uygulamasındaki amaç:

- Yeterli kalitede follikül maturasyonu oluşturmak,
- Ovulasyon meydana getirmek,
- Hiperstimulasyon oluşturmamak,
- IVF-ET için multipl follikül gelişimi elde etmektir (13).

Ovulasyon indüksiyonu özel ve özelliği olan tedavi şeklidir, amaç yalnızca ovulasyon elde etmek olmamalıdır, bu durumda istenmeyen sonuçlar elde edilebilir. Bu yüzden de tüm ovulasyon indüksiyonu tedavisinde ortak bazı kurallar vardır, tedavide bu kurallara uyulmalıdır.

- Her vaka için en uygun indüktör seçilmelidir,
- Kullanılan ilacın dozu ve süresi sonucu etkiler,
- Her ilaca cevap değişik ve kişiseldir,
- Hiperstimulasyon oluşturmamak (13).

Ovulasyon indüksiyonu tedavisi uygulanacak hastaların mutlaka infertilite kardinal tetkiklerinin yapılması gerekir. Bunlar siklus günlerine uygun olarak, HSG, Premenstruel probe küretaj, Postkoital test ve Spermogramı kapsar. Ovulasyon bozukluğu tesbit edilen bu hastalar 3 gruba ayrılabilir.

- Corpus luteum yetersizliği,
- Anovulasyon,
- Amenoreler,

Ovulasyon indüktörlerinin hepsinin etki mekanizmaları ve etki yerleri farklıdır. Bu sebeple ovulasyon bozukluğunun yerinin tam tesbiti ve tedavide etkili olabilecek indüktörün seçiminde LH, FSH,  $E_2$ , PRL gibi kişinin hormonal değerlerinin tesbiti gereklidir. Bu tesbitleri yapmadan uygulanacak tedavinin başarı şansı düşüktür. Buna göre LH ve  $E_2$ 'nin yüksek olduğu ve overlerin büyük olduğu durumlarda clomifen-sitrat gibi antiestrojenik tedavi,  $E_2$ 'nin düşük olduğu olgulardan daha başarılı sonuçlar vermektedir. Aynı şekilde gonadotropinlerin düşük, overlerin stimulusa cevap verecek nitelikte olduğu durumlarda ise gonadotropinlerin uygulanması iyi sonuçlar meydana getirir. Prolaktinin yüksek olduğu vakalarda ise en iyi indüktör bromokriptindir (13).

Kullanılan ilacın dozu ve süresi sonucu etkilemektedir. Yüksek dozda kullanıldıklarında hiperstimülasyon, düşük doz kullanımında ise istenen

sonuç alınamaz. Her ilaç için standart hale gelmiş bir tedavi şeması yoktur. Alınacak cevap, doz ve uygulanım süresi kişiye özeldir. Bu yüzden de ilacın uygulanması ile birlikte, hasta klinik muayene ve tetkik metodları ile kontrol edilmelidir. Bu amaçla, jinekolojik muayene yanında, bazal temperatur, vaginal smear, servikal mukusun tetkiki, plazma estrojen değeri ve ultrasonografi ile follikülün büyüklüğü tayin edilmelidir (13). Servikal mukusun miktarı, uzaması, fern-like testi servikal kanalın açıklığı overyal fonksiyonunun olup olmadığı hakkında yeterli görüntüyü verir. Ancak hiperstimulasyonun erken habercisi değildir. Bugün için hiperstimulasyonun erken tanısı, muhtemel ovulasyonun erken tesbiti ve follikül matürasyonunun takibinde en değerli metodlar, ultrasonografi ve E<sub>2</sub> plazma dozajlarının tesbitidir.

#### Ovulasyon İndüksiyonu Metodları:

Buvat 1985 yılında yaptığı tasnifle bu metodları 2 grupta toplamıştır.

#### 1. ORAL İNDÜKSİYON:

1. Kilonun normale dönüşmesi: a) Obezite: Bazı kadınlarda obezite, ovulasyon ve hiperandrogeniteye sebep olur. Bates, Withworth ve Horlass ile ark. obes olan kadınları % 7-15 oranında zayıflatmakta gebelik elde etmişlerdir (14,15).

b) Zayıflık: Anoreksia nervosada bir amenore ve zayıflık sözkonusudur. Amenore psikonörotik olarak gelişir ve kilo vermede ağıre olur. Bu olaylar gonadotropin uyarımını etkileyerek meydana gelir. Psikoterapi ile kilonun normale döndürülmesi yeterlidir (15).

#### 2. Minör İndüktörler :

a) Cyclophenyl (Fertodur) ve Epimestrol (Stimovul):

Kimyasal yapısı, cyclo-hexylidemetane olan siklofenilin zayıf bir etkisi vardır. Bu etkisini, hipotalama-hipofizer düzeyde estrojenlerin gonadotropinler üzerine olan etkilerini ortadan kaldırıp, fizyolojik dozda gonadotropin salınımını sağlayarak gösterirler (13,15).

Multipl gebelik ve hiperstimulasyon oluşturmamaları en büyük özelliğidir. Bu kontrol grubu içinde etkinliği hiçbir zaman doğrulanmamıştır (15). 600-800 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanıldığında FSH salgısını azaltıp, LH salınımını artırdığından FSH/LH oranının fizyolojik düzeye gelmesini sağlarlar (13). Anovulatuvar olgularda % 32-64 oranında ovulasyon % 25'inde gebelik elde edilebilir. Abortusa rastlanmamaktadır % 0.07 gibi düşük bir oranda multipl gebelik meydana gelir.

b) Bromocriptin (Parlodel): Kuvvetli bir dopaminonimetik aktivitesi olan çavdar alkaloididir. Bromocriptin (BCR) etkisini tuber infundibulodopaminerjik sistem ile hipofizer dopaminerjik reseptör düzeyinde gösterir. Dopaminerjik tonusu hızlandırarak ve restore ederek PRL değerini düşürmektedir (13).

Hiperprolaktinemi ve anovulasyon durumlarında etkisi çok iyi bilinmektedir. Hiperprolaktinemiye bağlı amenorelerin % 70-80'ninde menstrüel siklusu başlatmaktadır, ovulasyon oluşumu ise % 65 kadardır. Hiperprolaktinemide BCR'in etkisi fazla salınan PRL'i normal düzeylere indirmek şeklindedir. Bunu şu şekilde yapar. 1. Artmış PRL düzeylerini bloke ederek, pulsatil LH sekresyonunu devam ettirir, 2. Hiperprolaktinemiden dolayı, hipotalamusta artmış DA dönüşümünü inhibe ederek LH-RH sekresyonunu normale döndürür, 3. Artmış PRL düzeyleri LH sekresyonu üzerinde estrojenin (+) feedback'ini inhibe eder. BCR, LH sekresyonu üzerine estrojenin (+) feedback'ini düzenler, 4. Artmış PRL düzeylerinin inhibisyonu ile gonadlar üzerinde gonadotropinlerin etkilerini düzenler, 5. Progesteronun normal sekresyonunu sağlar.

Birçok yazar, BCR'nin hiperprolaktinemi yanında normoprolaktinematik ögonadik disovulasyonda da eşit derecede etkili olduğunu ifade etmektedirler (15). Bu tip olgularla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda %25-60 oranında gebelik ve ovulasyon elde edildiği bildirilmiştir (16). Yine normoprolaktinematik vakalarda BCR'nin kullanımından 4-5 hafta sonra E<sub>2</sub> düzeyle-

rinde yükselme tesbit etmişlerdir (17,18).

PCOD'da kronik BCR tedavisi, anormal hormon yapımını düzeltir (16). Yükselmiş LH, T, LH/FSH oranı ve eksojen LH-RH'a aşırı LH cevabını önemli oranda düşürmektedir (19). Folliküler matürasyon üzerine ise PRL'nin rolünü söylemek zordur (18).

BCR ile tedavi şekli siklik veya devamlı olabilir. Tedavide 5-7,5 mg/gün'lük dozlar kullanılmaktadır. Hiperprolaktinemiye bağlı olgularda gebelik % 51, düşük oranı % 7,5, multipl gebelik oranı ise % 2,2 kadardır (13).

### 3. Antiöstrojenler :

Cerebral östrojenik reseptörlere bağlanarak endogen östrojenlerin buraya bağlanmasını ve gonadotropin üzerine (+) feed-back'i önlemektedir. Minimal östrojen sekresyonu olan bir hastada LH ve FSH sekresyonlarını yükseltir. Bu devrede verilen antiöstrojenik preparat folliküllerin oluşumunu ve ovulasyonun stimülasyonunu sağlar.

a) Clomifen Citrate (Clomid, Fertilin, Clomiphene, Chloramphene):

Kimyasal yapısı  $\alpha$ -chloro- $\beta$  - [4- (2- diethylaminoethoxy) phenyl]

- isostilbene'dir. Ovulasyon indüksiyonu ve IVF'de multipl follikül gelişimini sağlamak için ilkekez CC, 1979'de Lopata tarafından kullanılmıştır. Normal ovarian follikül seleksiyonu boyunca etki gösterir ve ovum gelişimi için birçok matür follikülü indükler. Menstrüel siklusta, CC'nin erken verilimi atresiye olan sekonder folliküllerin geriye dönüşünü sağlayan geçici serum FSH'nın yükselmesini meydana getirir (20).

Clomifen, clomifen sitrat tuzu şeklinde oral olarak verilir. 50 mg'lık tabletleri vardır. Çeşitli merkezlerde CC kullanımında değişik başlangıç doz ve süre bildirilmiştir. Genelde kullanılan rejim, siklusun 5.-9. günlerinde 100-150 mg/g şeklinde. Antiöstrojenik etkisinden dolayı ilacın düşük doz kullanımına eğilim vardır. Quigley ve ark. bu sebeple 150 mg ve 50 mg'lik dozla tedavi edilen grupları karşılaştırmışlar, ovülasyon gelişim

hızı, fertilizasyon hızı ve herbir fertilize ovum için bölünme hızı arasında önemli bir fark gözlemlenmişlerdir (20). Tek bir dominant follikülün geliştiği vakalarda tedaviye 7. gün başlandığı, 3. gün başlanan tedavide, zayıf bir cevap geliştiği tesbit edilmiştir. Taymor ise, başlama zamanını siklusa göre, dozunu ise kişinin kilosuna göre ayarlaması gerektiğini bildirmiştir (20).

Anovulasyon durumunda % 80-90 oranında ovulasyonu başlatır. Vakaların yalnızca % 40-60'ında gebelik meydana gelmektedir (3, 21, 22). CC'nin devamlı, multipl follikül meydana getiren LH ve FSH'deki geçici artışa izin veren antiestrogenik özelliği ayrıca endometriyal sitozollerdeki estrogen reseptörlerinin konsantrasyonlarının azalması ile endometriumda ve korpus luteum yetersizliği oluşturan follikül düzeyinde zarar verici etkisi sonucunda düşük implantasyon oranına sebep olabilir (%15-25) (20). CC'nin antiestrogenik etkisi endometrium üzerinde maturasyon bozukluğu yanında, servikal mukusta da salgıyı azaltıcı etki gösterebilir. Vakaların % 20'sinde görülebilir. Ovulasyon ve gebelik oranı arasındaki düşüklük LUFSS ve hipo-infertiliteye de bağlanmaktadır (15). % 8-12.8 oranında ikiz gebelik, üçüz ve çok nadir olarak da dördüze rastlamıştır (15). % 2.7 ila 15 oranında artan derecede hiperstimulasyon meydana gelir. Vakaların % 20'sinde de psişik ve nörosensorial bozukluk görülür (23). % 26-40 oranında abortusa sebep olmaktadır. CC, ektopik gebelik ve kongenital malformasyona sebep olmamaktadır (15).

CC'nin insan korpus luteumunda progesteron yapımının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir, bu da insan sikluslarında luteal faz defektlerinin yüksek insidansı ile beraberdir (24). CC tedavisinden sonra 2 kez E<sub>2</sub> piki görülür, biri + 1, diğeri + 8. günlerdedir. Luteal fazdaki bu E<sub>2</sub> pikleri granüloza ve luteal hücrelerden progesteron biosentezini inhibe ettiği çeşitli hayvan deneyleri ile kanıtlamıştır (24).

b) Tamoxifen (Nolvodex, Tomoplex):

Kimyasal yapısı 1- [4- (2-dimethylaminoethoxy) - Phenyl] trans - 1, 2- diphenyl - 1-butene'dir. 10 mg'lık tabletler halinde bulunur. 5 gün süre ile 10-60 mg/gün olarak uygulanır, antiestrojenik etki meydana getirerek ovulasyonu başlatır. Korpus luteum yetersizliğini düzeltir ve gebelik meydana getirir (25). Hiperstimulasyon daha az meydana gelir (15). CC'ye karşı gelişen entolerans, servikal mukus yetersizliği, PCOD'nin ilk tedavisinde hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riskini azaltmak için kullanılır.

## II- Enjektabl İndüksiyon:

1. Menapozal kadın idrarından elde edilen LH ve FSH'in eşit miktarlardaki ekstraları (Humegon, Neopergonal, Induktor veya klasik menotropin): Ampuller halindedir. Her ampulde 75 IU FSH, 75 IU LH bulunur. Anovulatuvar kadınlarda B, CC'ye göre daha düşük abortus hızı olmasından dolayı tercih edilmektedir (26).

Humegon tedavisinde alınan cevap kişiseldir. İlacın uygulanımında doz ve süre, sekonder folliküllerin boyutlarına göre ayarlanır (20), aynı zamanda da E<sub>2</sub> düzeylerindeki artış oranına bağlı olarak da ayarlanmalıdır (20). hMG uygulananlarda E<sub>2</sub> düzeyleri çok daha yüksektir (27).

Humegon tedavisi hCG ile tamamlanmalıdır, tedavinin 13-14. günü 5000 IU hCG 2 kez veya tek doz 10.000 IU yapılabileceği bildirilmişse de 10.000 IU tercih edilmelidir (13). Birçok araştırmacı ise follikül çapına göre hCG zamanını ayarlamaktadır, follikül çapı 20 mm'ye ulaşınca genellikle uygulamaktadırlar (20).

HMG tedavisi ile % 80-88 oranında ovulasyon, % 55 oranında da gebelik meydana geldiği bildirilmektedir (13). Gebeliklerin çoğul fekondasyon fizyolojisine uygun olarak meydana gelmektedir (11). Sanılanın aksine anovulasyon ve ögonadik disovulasyonda tedavi şansı kötüdür (15). Abotus oranı yüksektir. Düşük nedeni muhtemelen korpus luteum defekti ve endo-



metrial cevap ile ilgilidir (24,26). Buradaki korpus luteum yetersizliği, hMG'lu sikluslarda serum PRL düzeyinin yüksek olması sonucu meydana gelebilir ve luteinize granüloza hücrelerinin steroidogenezisini de folliküler sıvıda lokal aktivasyona sebep olur. Diğer bir alternatif yüksek serum E<sub>2</sub> düzeyleri nedeniyle luteolitik etkinin oluşmasından dolayı meydana gelebilir (26,27).

Multipl gebelik görülebilir. Oran % 15-20 şeklindedir (13). % 6-10 oranında da üçüz ve dördüz vakası bildirilmiştir (15). % 4.5 oranında orta hiperstimulasyon, % 1.5 oranında da ciddi hiperstimulasyon meydana gelir. hMG tedavisi sırasında meydana gelen istemeyen yan etkileri azaltmak için iyi bir ultrasonografik ve E<sub>2</sub> takibi gerekir (15).

Tedavide başarısızlık sebebi olarak, multifolliküler gelişmenin fazla oluşu ve hiperstimulasyon nedeni ile tedavinin kesilmesi, siklusların çoğunda hiperprolaktinemi gelişmesi, indüklenen folliküllerin kötü kalitesi, folliküllerin prematür luteinizasyonu, yetersiz doz hMG uygulanması, ögonadik hastalarda meydana gelen LH pik anarşileri kullanılan preparatların biyolojik etkinliği (ör: FSH'in bazik veya asit özelliği LH/FSH oranında önemlidir) sayılabilir (15).

## 2. Purifiye FSH (Metrodin, Urofollitropin):

İçinde zayıf bir LH kontaminasyonu vardır. AED'da insan hipofizinden, Avrupa'da ise menapozdaki kadının idrarından elde edilir (28,29). pFSH kullanımının folliküler matürite ve büyümenin stimülasyonunda daha iyi sonuç verdiğini tesbit etmişlerdir (15). Siebel ve ark. ise pFSH kullanımının PCOD'li vakalarda biokimyasal dengesizliği emniyetli bir şekilde tersine çevirebilecek kapasiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (30). Tedavi için 7 gün 40-50 IU FSH kullanmışlardır. FSH ile spontan ovulasyonlar tesbit edildiğinden hCG'ye de gerek yoktur. pFSH kullanımı ile tek follikül gelişimi meydana gelmekte ve hiperstimulasyon oranı son derece düşüktür (15,30).

### 3. Pulsatil LH-RH (Factrel):

100-500 µg'lık ampulleri vardır. 1971 yılında Schally tarafından sentetik olarak elde edilmiştir (33). Değişmeyen AA zincirleri olan koyun ve porcine hipotalamustan izole edilen bir dekapeptiddir (31).

LH-RH benzeri hormonal aktivitelerin plasenta, gonad ve pancreas gibi ekstra hipotalamik yerlerde bulunmuş, fakat fonksiyonu tayin edilememiştir. Portal kandaki konsantrasyonu insanda 2000 pg'dır. Hipofiz portal sistemine salınımından sonra LH-RH predominant olarak gonadotroplara yerleşip hipofizde bağlanacağı yer olan plazma membran reseptörlerine gider. Bu reseptörlere bağlandıktan sonra hormon reseptör kompleksi hücre içine girer. LH-RH bağlayan uygun reseptör sayısı intermittent olarak artar ve peptidlerin kendi primitif etkilerini gösterir. Bağlanımdan sonra LH-RH, FSH ve LH'in hipofizer salınımını stimüle eder. LH-RH pulslarının frekansının azalması LH'dan çok FSH salınımını uyarır. LH, salınımı için gonadotroplara gerek yoktur. LH-RH'nın yarılanma ömrü 4 dakikadır (31).

LH-RH ve hMG ile ovulasyon indüksiyonu karşılaştırıldığında hMG ile ovulasyon indüksiyonu daha pahalıdır %20-50 multipl gebelik riski, luteal faz defekti ve hiperstimülasyon riski ile beraberdir (31). Oysa LH-RH daha az pahalı, daha fizyolojik ve multipl gebelik ve hiperstimülasyon şansı daha düşüktür (15,31,32).

Oral kullanımı mümkün değildir. Proteolitik enzimlerle dekapeptidlerin indirgemesine hassastır. IV subcutan, IM, nasal, sublingual verilimine karşı gonadotropik cevap karşılaştırılmıştır. LH-RH'nın pulsatil verilimi sözkonusudur. I.V. olarak 90 ila 120 dakika aralıklarla verilmesi LH pulslarının tipik pulsatil şeklini meydana getirmektedir (31). IV. olarak 0,025 µg/kg'lık tekrarlanan dozu LH salınımını başarılı şekilde stimüle eder. Multifoliküler gelişim riski LH-RH'nın verilen dozu ile orantılıdır. İlk etapta bu doz 10 µg/pulsu geçmemelidir (15).

IV verilimde 10-20 Mg/puls'luk dozlar uygulanabilir, ancak 1-5 Mg'lık dozlarla da başarı elde edilmiştir (31,33,34,35,36,37). IV verilim için Autosyring, Zyclomat veya pulsamat isminde birçok pompa modelleri geliştirilmiştir.

LH-RH veriliminin anovulatuvar hastalarda luteal faz devresinde luteal faz defektleri ile beraber olduğu ve prematür mensesler meydana getirdiği görülmüştür. Normal kadınlarda midluteal ve geç luteal faz arasında LH-RH verilmesi P düzeylerinde düşme ve kısa luteal faz meydana getirmektedir (34,35).

LH-RH'nın da bazı istenmeyen etkileri vardır. LH-RH dozu, puls sıklığı ve anovulatuvar hastaların tipi, hiperstimulasyon insidansını etkiler. % 1'den az multipl gebelik riski sözkonusudur (31). Ancak kongenital malformasyon ve spontan abortus konusunda bir yayına rastlanmamıştır (31,33). IV. verilim sırasında enfeksiyon ve hematom oluşumuna rastlanabilir (36). Eksogen kronik LH-RH verilmesi, hasta serumunda anti LH-RH antibodilerin yapımına sebep olmaktadır, bu yalnızca ilaç alımında, kronik alımla değil, eksojen LH-RH aktivitesi ile de ilgilidir (31).

### III- Cerrahi Redüksiyon:

Bu metod yalnızca PCOD durumlarında kullanılmaktadır.

1- Wedge rezeksiyonu (Cuneiform rezeksiyon): Yalnızca volumu artmış PCOD durumları ile ilgilidir. Küçük bir pfannenstiel kesi ile batına girilerek heriki overden kama şeklinde yeterince parça çıkartılır ve over dokusu usulüne uygun olarak dikilir. Overden çıkartılan parça ile hem organizmada akut bir estrogen düşüşü hemde steroidogenesis azalmakta ve böylece estrogenlerin hipotalamo-hipofizer etkisini önlemektedir. Wedge rezeksiyonu ile menstruel sikluslarda %80 düzelme meydana gelmektedir (13). Bu operasyonda perituboovarian adhesion meydana gelebilir, hatta ovarian atrofi meydana getirerek fertilitede daha değişik boyutlara sebep olabilir. Multipl gebelik riski düşüktür (15).

2- Diğer Cerrahi Metodlar: Wedge rezeksiyonunun birçok çeşitleri önerilmiştir. Hiçbirinin üstünlüğü isbat edilememiştir. Gjønness, cölioskopi ile bilateral ve multifokal elektrokoagulasyonu teklif etmektedir (38). Bu teknikle de PCOD'da aynı yükseklikte başarı sağlamıştır.

Buvat'ın sınıflaması içine girmeyen, kombine tedavilerden isim olarak şu şekilde sayabiliriz:

- 1- CC-hMG (20,39,40),
- 2- CC-hMG-hCG (13),
- 3- CC-hCG -deksamethasone (13),
- 4- pFSH-hMG-hCG (29),
- 5- Siklofenil-hMG, (13)

Bu kombinasyonlarla oosit kalitesinin daha iyi olduğu ve korpus luteum fonksiyonunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (29).

## MATERYEL ve METOD

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapılmıştır. 13 hastaya 33 siklus ovulasyon indüksiyonu yapılmış ve ovulasyon indüksiyonu yapılan bu hastalarda follikül gelişimi ultrasonografi ile takip edilmiştir.

Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarımızın yaşları 19 ila 38 arasında değişmekte idi. Infertilite süreleri ise 2 ile 12 yıl gibi farklı süreleri kapsamaktaydı.

13 infertil vakaya, spermogram, postkoital test, premenstrüel probe küretaj, histerosalpingografi ve plazma FSH, LH, E<sub>2</sub>, PRL dozajları yapıldı. Bu 13 vakada öteki kardinal tetkikler normal olduğu halde, ovulasyon mevcut değildi. Vakaların klinik dağılımı, 6 vaka PCOS, 5 vaka ögonadik-ögonadizm, 2 vaka ise hipogonadik hipogonadizm şeklindeydi (Tablo-1).

Vakaların hormonal dengesi gözönüne alınarak, her vaka için en uygun indüktör seçildi. Klinik olarak PCOS'a uyan ve özellikle LH ve E<sub>2</sub> dozajları yüksek olanlarda, antiöstrojenik ajanlar (Klomifen sitrat ve cyclofenil) uygulandı. Böyle olmasına rağmen, PRL seviyesi yüksek olan veya normalin üst sınırında olanlara antiöstrojenik tedaviye ilave olarak, Bromocriptin de ilave edildi.

Adı-Soyadı ve Protokol	Yaşı	Infertilite Süresi	T E T K İ K L E R İ							PMPK	JPKT	S	T A N I
			Hormonlar										
			FSH	LH	E2	PRL							
N.T. 558	28 Y	8 yıl	1.2	1.8	30.0	3.7	1.8	30.0	3.7	Proliferatif endom.	N	N	Hipogonadik hipogona- dizm.
S.U. 856	26 Y	7 yıl	6.8	5.7	21.7	25	5.7	21.7	25	"	N	N	Ögonadik Ögonadizm
F.D. 1187	31 Y	6 yıl	4.2	6	110	13.8	6	110	13.8	Luteal faz yet.	N	N	PCOS
A.B. 1349	19 Y	3 yıl	6.9	10.8	43.5	3.0	10.8	43.5	3.0	Erken luteal faz.	N	N	PCOS
M.K. 65	24 Y	7 yıl	1.8	4.1	119.6	22.3	4.1	119.6	22.3	"	N	N	Hipogonadik hipogona- dizm.
H.A. 2485	30 Y	12 yıl	3.8	4.3	162	5.7	4.3	162	5.7	Proliferatif endom.	N	N	Ögonadik Ögonadizm
G.Y. 101	38 Y	11 yıl	6.8	2.4	78.3	21.3	2.4	78.3	21.3	"	N	N	"
N.Y. 1586	24 Y	5 yıl	3.5	15.1	64.3	9.0	15.1	64.3	9.0	Luteal faz yet.	N	N	PCOS
M.I. 2932	27 Y	5 yıl	5.7	14.3	230	5.5	14.3	230	5.5	Erken luteal faz.	N	N	PCOS
Z.G. 1124	30 Y	7 yıl	4.80	4.20	89	8.10	4.20	89	8.10	Erken Sekresyon	N	N	Ögonadik Ögonadizm
N.K. 350	23 Y	6 yıl	11.4	7.3	89.6	22.4	7.3	89.6	22.4	Erken luteal faz.	N	N	PCOS
H.B. 956	22 Y	2 yıl	5.70	5.90	47	7.5	5.90	47	7.5	Proliferatif endom.	N	N	Ögonadik Ögonadizm
M.S. 2424	25 Y	3 yıl	4.10	12.9	220	6.7	12.9	220	6.7	Luteal faz yet.	N	N	PCOS

Tablo- I Ovulasyon indüksiyonu çalışmasına alınan 13 vakamızın özellikleri.

Bu grupta 3 hastamız vardı. Birine cyclofenil ve Bromocriptine diğer 2'sine kломifen sitrat uygulandı. Cyclofenil siklusun beşinci günü başlanarak günde 800 mg. olarak verildi ve 5. gün devam edildi. Bromocriptin ise başlangıçta düşük olarak verildikten sonra, idame olarak 5 mg'lık dozlar ile devam edildi (Tablo-II).

Diğer 2 hastaya kломifen sitrat siklusun 5-9. günleri, günde 100 mg olarak uygulandı. Antiöstrojenik ajan olan kломifenin servikal mukus üzerine negatif etkisine mani olmak üzere, siklusun 10-14. günleri 0.02 mg estriol-süksinat ilave edildi (13).

Vakalarımızda uyguladığımız bir diğer indüktör de human menapozal gonadotropindir. Bu indüktör E<sub>2</sub> düzeyi düşük olan PCOS'lu vakalarımızda ve gonadotropinleri düşük veya normalin alt seviyesine yakın olan vakalarımızda uygulandı. Tüm vakalarda indüksiyona siklusun 2. gününde başlandı. Amacımız, ovulasyon temin etmek olduğundan, hiçbir vakada standart doz uygulamadık, her vakaya uygulanan human menapozal gonadotropin dozu farklı olduğu gibi, aynı vakada, değişik sikluslardaki dozlar da farklı idi. Bu nedenle bu gruptaki hastalarımıza, siklus başına 8 ila 35 ampul (600 ile 2525 IU) human menapozal gonadotropin uygulandı.

Ayrıca bu vakalara, follikülün yeterli olgunluğa eriştiği tesbit edildikten sonra, ovulasyonu başlatmak amacıyla, tez doz halinde 10.000 IU humon koryonik gonadotropin tatbik edildi. Bu protokol ile indüksiyon yaptığımız hastalarımızın sayısı 8 idi (Tablo-III).

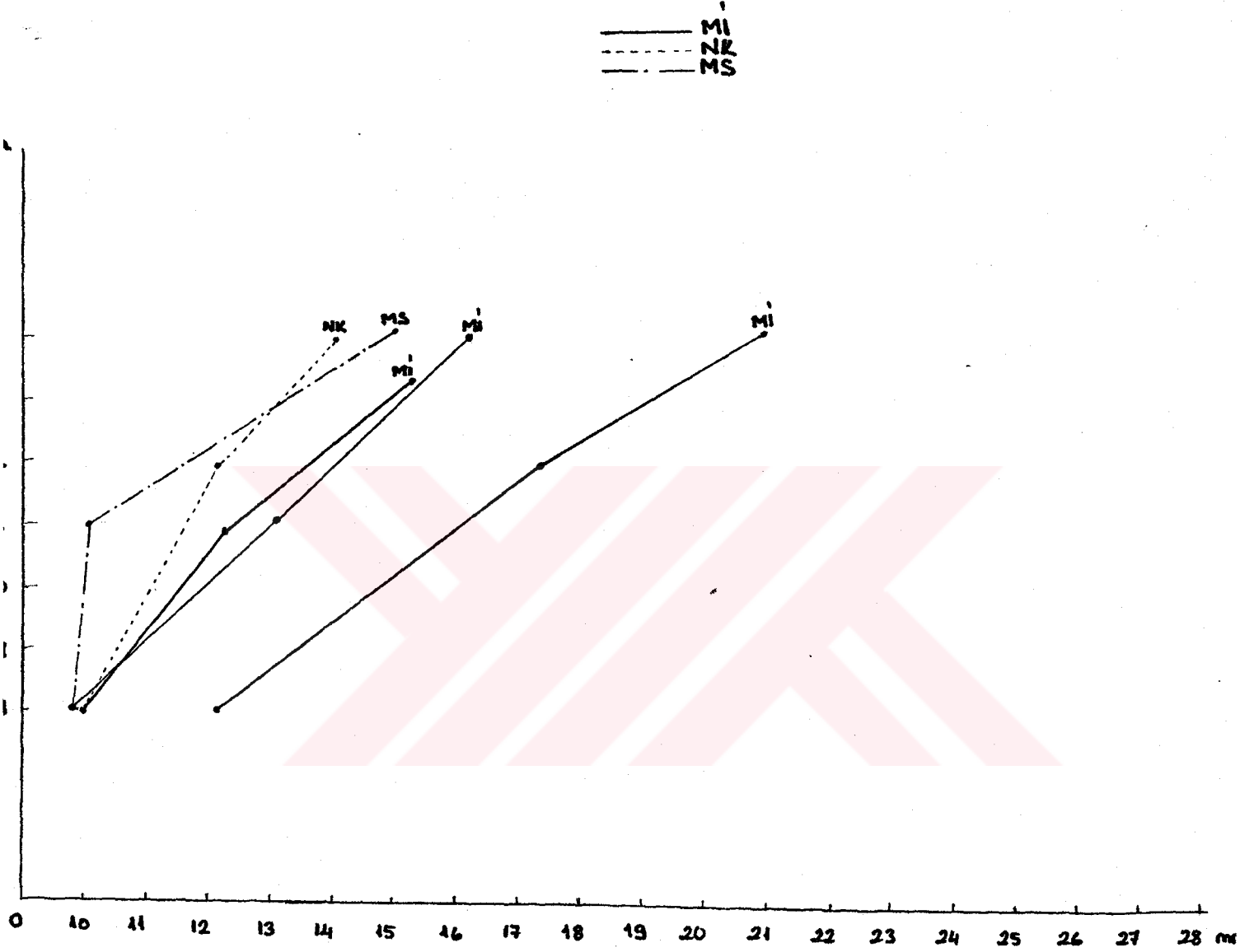
Klinik olarak PCOS olan iki hastamızda E<sub>2</sub> yüksekliği ile birlikte, overleri de büyük olduğundan, ovulasyon indüksiyonu amacıyla Wedge rezeksiyonu yapıldı.

Wedge rezeksiyonu ve medikal indüksiyona tabi tuttuğumuz tüm vakalarda bir yandan klinik muayene, servikal kanal ve mukusun takibi yapılırken, diğer taraftan follikülün gelişiminin takibi ultrasonografik inceleme

Adı-Soyadı ve Protokol	T a n ı	Tedavi Planı	U l t r a s o n o g r a f i k T e t k i k		
			8. Gün	12. Gün	13 veya 14. Gün
N.K. 350	PCOS	Cyclofonil + Bromocriptin 5-9/800 mg/gün-5 mg/gün	R: 10 mm. L: - R: 5 mm L: 9 mm	R: 12 mm L: - R: 6,4 mm L: 10,6,6 mm	R:19 mm (14) L: 10 ll R: 6.4 mm L: 15,5,4 mm
M.S. 1/2423	PCOS	Clomifen-sitrat 5-9/100 mg/gün + E <sub>2</sub> 10-14/0.02 mg/gün	1.Sik.R:7.9 mm 2.Sik.R:12 mm L: 10 mm	1.Sik.R:12.13mm 2.Sik.R:17 mm L:	1.Sik.R:16 5 mm 2.Sik.R:21 mm L:15,11 mm
M.i. 2932	PCOS	Clomifen-sitrat 5-9/100 mg/gün + E <sub>2</sub> 10-14/0.02 mg/gün			

Tablo-II. a. Antiöstrojenik tedavi uygulanan hastalarımızda tedavi şekli ve ultrasonografik değerlendirmesi.

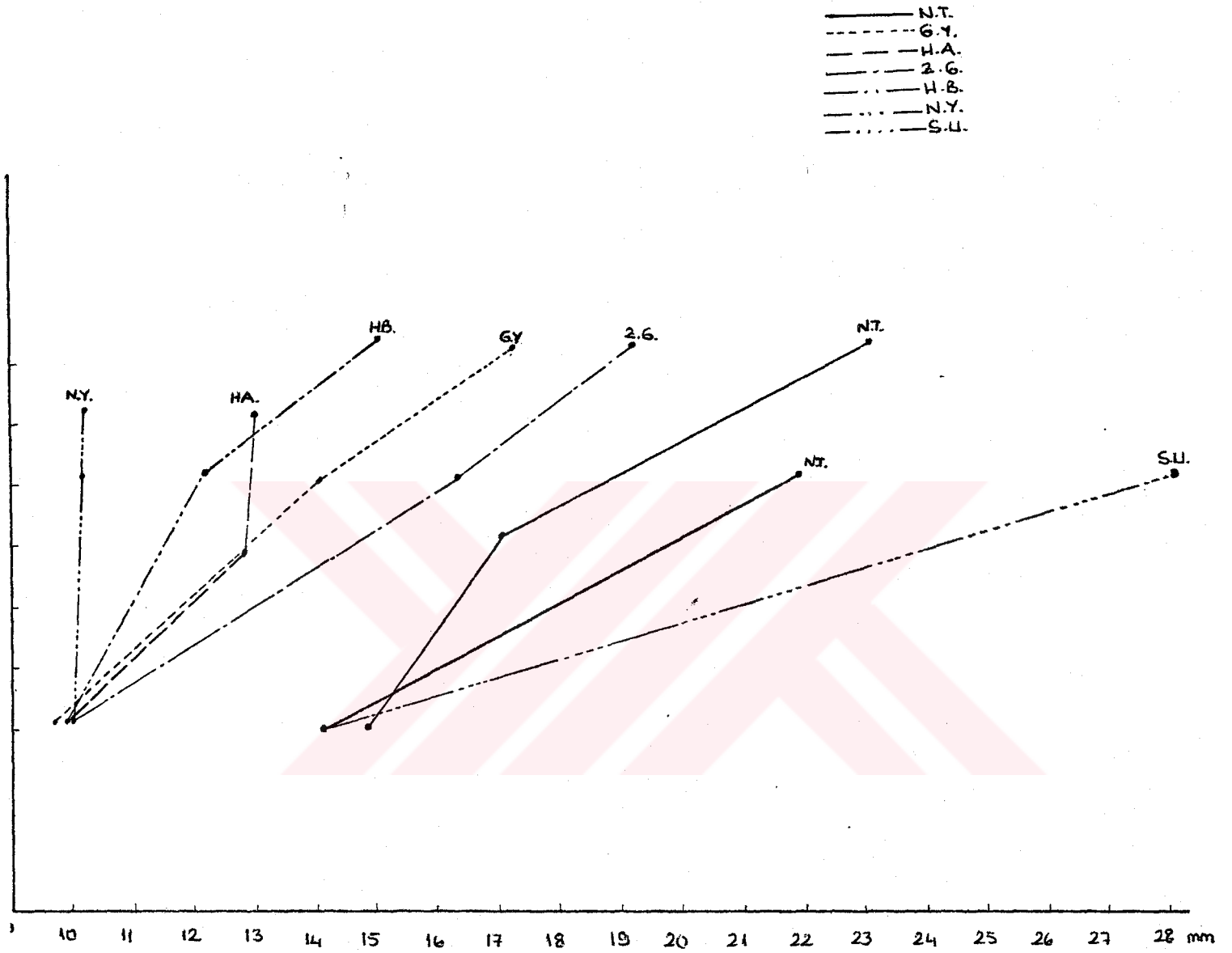




Tablo-II.b. Antiöstrojenik tedavi uygulanan hastaların ultrasonografik olarak tesbit edilen follikül gelişimleri.

Adı Soyadı	T a n ı	Tedavi Planı	U l t r a s o n o g r a f i k			T e t k i k
			8. Gün	12. Gün	13 veya 14.Gün	
N.T. 558	Hipogonadik Hipogonadizm	HMG + HCG 24-35 amp/siklus+ 10.000 IU+Bromocriptin, (sonra)	1.Sik.R: 18 mm L: 15 mm 2.Sik.R: 9 mm 3.Sik.R: 14 mm L: 12 mm 4.Sik.R: 15 mm L: 10 mm	1.Sik.R: 18 mm L: 15 mm 2.Sik.R: 15 mm 3.Sik.R: 22 mm L: 16 mm 4.Sik.R: 17 mm L: 10 mm	13 veya 14.Gün	4. Sik.R: 23,16 mm L: 15 mm
S.Ü. 858	Ögonadik Ögonadizm	HMG + HCG 14-13 amp/siklus+ 10.000 IU.	1.Sik. 24 mm L: 2. Sik. -	2.Sik. -		2.Sik.R: 13 mm
M.K. 65	Hipogonadik Hipogonadizm	HMG + HCG 8-10 amp/siklus+ 10.000 IU.	1. Sik. - 2.Sik.R: 14 mm L: 14 mm	1.Sik.R: 20 mm L: 20 mm 2.Sik.R: 29 mm L: 20 mm		
H.A. 2485	Ögonadik Ögonadizm	HMG + HCG 20-28 amp/siklus+ 10.000 IU+Bromocriptine (sonra)	1.Sik.L: 13 mm 2.Sik.R: 12 mm L: 9 mm 3.Sik.R: 10 mm L: 9.7 mm 4.Sik.R: 10 mm	1.Sik.L: 17 mm 2.Sik.R: 14 mm L: 11 mm 3.Sik.R: 15 mm L: 10 mm 4.Sik. 13 mm		4.Sik. 13 mm
G.Y. 101	Ögonadik Ögodanizm	HMG + HCG 10-20 amp/siklus+ 10.000 IU.	1.Sik. - 2.Sik.R: 8 mm L: 10 mm	1.Sik.R: 18 mm 2.Sik.L: 14,12 mm R: 10 mm		1.Sik.20 mm R 2.Sik.L:17,12 mm R: 10 mm
N.Y. 1586	PCOS	HMG + HCG 27 amp/siklus+10.000 IU	1.Sik.R: 10 mm	1.Sik.R: 10 mm		1.Sik. 10 mm
Z.G. 1124	Ögonadik Ögonadizm	HMG + HCG 25-27 amp/siklus+ 10.000 IU.	1.Sik.R:14,15 mm 2.Sik.L: 8,10 mm 3.Sik.L: 20 mm	1.Sik.14,15 mR L: 15 mm 2.Sik.R:16,15 mm 3.Sik.L: 23-17mm		2.Sik.L: 19,15 mm R: 12 mm
H.B. 956	Ögonadik Ögonadizm	HMG + HCG 14 amp/siklus+10.000 IU	1.Sik.R: 10 mm	1.Sik. 12 mm		1.Sik. 15 mm

Tablo: III.a. HMG induksiyonu yapılan hastalarımızda, tedavi şekli ve ultrasonografik değerlendirmesi.



Tablo- III. b. HMG indüksiyonu yapılan hastaların ultrasonografik olarak tesbit edilen follikül gelişimleri.

ile yapıldı. (Tablo-IV).

Amacımız, genelde ovulasyonun temini olmakla beraber, temel hedefin ovulasyon zamanının önceden tesbiti olduğundan, hastalarımızı bu temel hedefle gözleme aldık. Overlerde olabilecek kistik büyümeleri tesbit amacıyla klinik muayeneleri, siklusun 6-7, günlerinde başlayarak gınaşırı yaptık. Servikal mukusu ve servikal kanalın muayenesi ise 8. günden başlanarak, önce gınaşırı daha sonrada hergün yaptık.

Ovulasyon zamanının, erken habercileri olan  $E_2$  ve LH plazma değerleri ülkemizde günlük çalışmalarda yapılamadığından bu parametreleri yapamadık. Fakat, çalışmamızda temelini tesbit eden ultrasonografik inceleme ile, siklusun 8. ve 12. günleri, bazı vakalarımızda da 13 ve 14. günlerinde olmak üzere folliküllerin gelişme hızına göre yaptık.

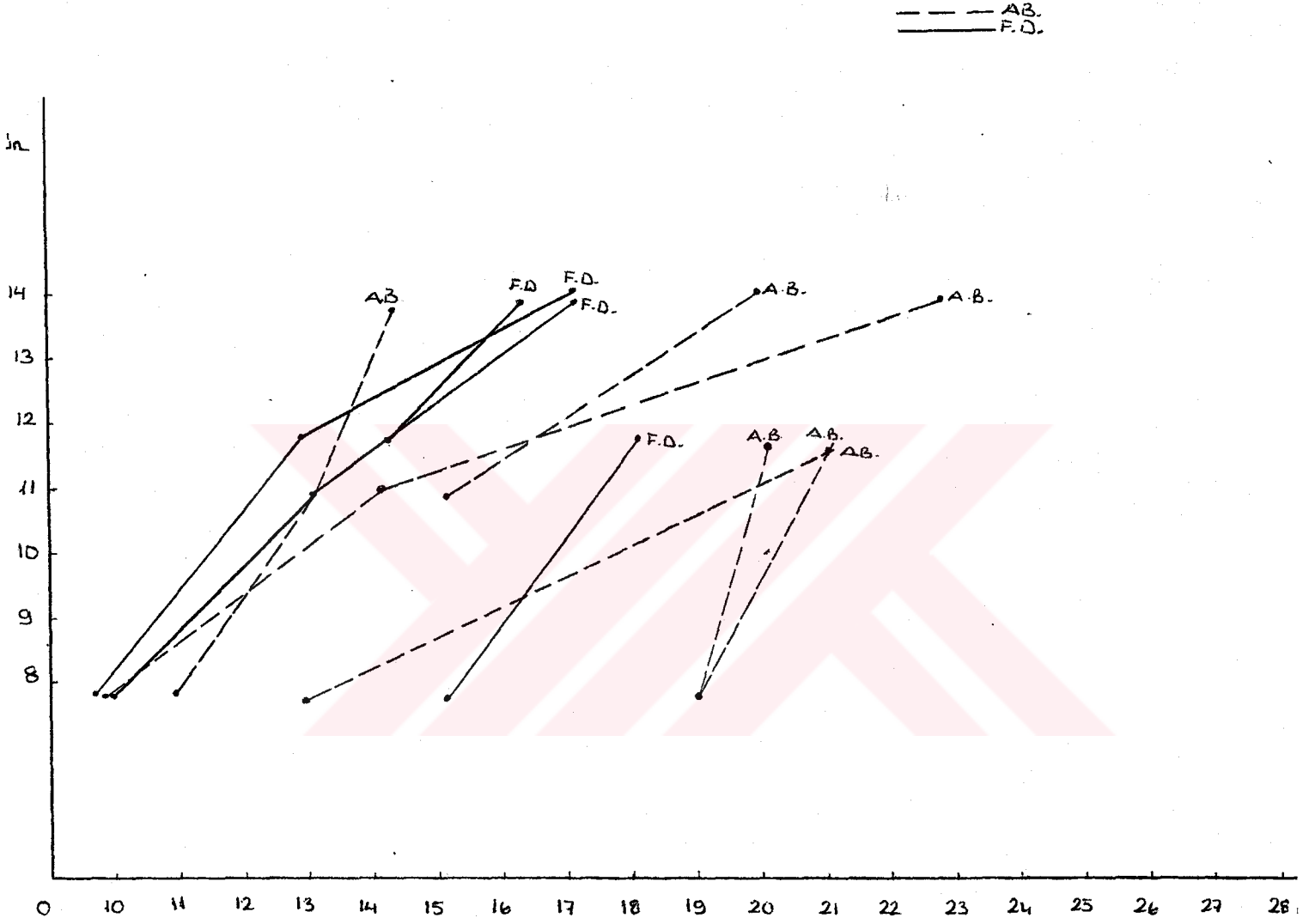
Bu şekilde indüksiyona tabi tutulan ve takip edilen vakaların tanısı, bir siklus takip edildiği halde, bazıları 3-5 siklus takip edildi. Bu çalışmanın amacı, ovulasyon ve ovulasyon zamanının tesbiti idiye de, daha ilk siklusta gebe kalan hastalarımız olduğundan, bu vakalar, diğer sikluslarda takip edilmedi. Buna mukabil, bazı vakalarımızda, ilk siklusta gebelik olmadığından, onlarda indüksiyon ve takip devam eden sikluslarda da devam edildi.

Follikül gelişimini takip ettiğimiz sonografik alet Toshiba Sound 30, Probu 3,5 mega Herz'lik. Follikül ölçümleri dolu mesane tekniği ile 3-3,5 mHerz'lik dozlarla yapıldı.

Follikül gelişimini, siklusun 8. ve 12. günleri yaptık. Follikül gelişimine göre bazı vakalarda 13. ve 14. günlerde yapıldı. Hastalarımız su içirilerek ve idrar yapmamaları tembih ediledek, mesaneleri dolu olarak tetkike alındı. Bu şekilde uterus ve overlerin görülmesi mümkün olmaktadır. Uterus sefal-kandal lokalizasyonda sağından soluna, önden arkaya değişebilen pozisyonda, overlerden farklı morfolojik özellikte tesbit edilmektedir.

Adı-Soyadı ve Protokol	T a n ı	Tedavi Planı	U l t r a s o n o g r a f i k T e t k i k		
			8. Gün	12. Gün	13 veya 14. Gün
F.D. 1187	POOS	Wedge rezeksiyonu  Bromocriptine	1.Silk.R:30 mm 2.Silk.R:15 mm L:10 mm 3.Silk.R:- 4.Silk.R:10 mm 5.Silk.R: 8 mm L: -	1.Silk.R: 34 mm 2.Silk.R: 18 mm L: 11 mm 3.Silk.R: 14 mm 4.Silk.R: 13 mm 5.Silk.R: 13 mm L: 10 mm	3. Silk. 16 mm 4.Silk. 17 mm 5.Silk. 17 mm L: 12 mm
A.B. 1349		Wedge rezeksiyonu  Bromocriptine	1.Silk.R: - L: mm 2.Silk.L: 19mm 3.Silk.L: 9, 7mm 4.Silk.R:11 mm 5.Silk.R: 13 mm L: mm	1.Silk.R: 15 mm L: 23 mm 2.Silk.L: 20 mm 3.Silk.L: 14 mm 4.Silk.R: 13 mm 5.Silk.R: 20 mm L: 21 mm	1.Silk.R: 20 mm L: 23 mm  3.Silk.L: 23 mm 4.Silk. 14 mm

Tablo-IV. a. Wedge rezeksiyonu yapılan hastalarımızda tedavi şekli ve ultrasonografik değerlendirilme.



Tablo-IV.b. Wedge rezeksiyonu yapılan hastaların ultrasonografik olarak tesbit edilen follikül gelişimleri.

Overler, uterus ve pelvis yan duvarlarına fleksibl adneksiyal yapılar ile tutulmuştur. Orta hattın her iki tarafında yapılan scanlerle tesbit edilen overler genellikle hem longitudinal, hemde transvers, sectionlarda tesbit edilmektedir. Normal over, elipsoid biçimli olup, volumu 6 cm<sup>3</sup>'den küçüktür. Volum yaklaşık olarak basit bir formülle elde edilir (1/2 x derinlik x kalınlık x boy). Folliküller düşük amplitüdü eko gösteren over dokusu ile ayrılabilen kistik yapı olarak tesbit edilmektedir. 1-3 mm. boyundaki kistik yapılar bu doku içinde seçilebilmektedir. Internal elektronik çap pergelleri ile follikülün maksimum çapları, hem longitudinal, hemde transvers planlarda ölçülebilir. Overin arteri ve veni ayrıca infundibulopelvik ligamentten over içine girerken ayırt edilebilir.

Follikül gelişimini ultrasonografik olarak takip ederken, aşağıdaki kriterlerden faydalandık:

- Her overde kaç follikülün gelişmeye başladığı arandı,
- Follikül içinde kumulus ooforusun tesbiti,
- Over damarlarının durumu,
- Bir sonraki ultrasonografik kontrolde, follikül çapının artıp artmadığı,
- Follikül kenarında çift konturun tesbiti.

Özet olarak, tüm vakalarda follikül gelişiminin takibinde büyümekte olan follikül sayısı, çapı ve matürasyon belirtileri kriter olarak alındı. Ovulasyon indüksiyonu tedavisinin takibi çok zor olduğundan vaka sayısını az tutmak zorunda kaldık. Bu nedenle de bazı vakaların istatistikî sonuçlarını yapamadık. İstatistikî değerlendirme yaptıklarımız ise "Bayes ihtimaller hesabı"na göre yapıldı.

Bayes formülü  $P(A) = \sum_{i=1}^k P(B_i) \cdot P(A/B_i)$   
P(A): gebelik ihtimali, P(B<sub>i</sub>) = ovulasyon ihtimali, P(A/B<sub>i</sub>) ovulasyonun gebeliğe dönüşme ihtimali.

## B U L G U L A R I M I Z

Vakalarımızı, antiöstrojenik uygulananlar, gonadotropin uygulananlar ve Wedge rezeksiyonu yapılanlar olmak üzere 3 grupta topladık.

1. grup: Antiöstrojenik alanlar: Bu grupta 3 vakamız vardı. Birine siklofenil, diğer ikisine klonifen sitrat tedavisi uygulanmıştır.

Siklusun 5-9. günleri, klasik 800 mg/gün olarak siklofenil uygulanan vakamızın ultrasonografi ile yapılan follikül kontrollerinde 8. gün bir overde 10 mm çapında gelişmekte olan bir adet follikül tesbit edildi. Bu follikül adetın 12. günü 12 mm, 14. günü ise 19 mm'lik bir çapa ulaştı. Bu vakamızda, bu siklusta gebelik teşekkül etti (% 33 ).

Siklusun 5-9. günleri 100 mg/gün olarak klonifen sitrat tedavisine alınan diğer iki vakamızın birinde follikül gelişimi 8. gün ultrasonografik tetkik ile sağ overde 5 mm, sol overde 9 mm birer adet follikül tesbit edildi. 12. gün ise, sağ over 6, 4 mm, sol overde ise 10,6,6 mm çaplarında folliküller tesbit edildi. 14. gün ise, sağ overde 6, 4 mm, sol overde 15, 4,4 mm çaplarında folliküller tesbit edildi. Klinik takibimizde bu vakada ovulasyon olmasına rağmen gebelik meydana gelmedi. Bu vaka indüksiyon tekrarı için gelmedi.

Klonifen sitrat uyguladığımız 2. vakada 1. siklusta 8. gün sağ overde 7,9 mm, 12. gün 12,13 mm, 14. gün 16,5 mm çaplarında folliküller



tesbit edildi. Aynı vakada 2. siklusta ise, 8. gün sağ overde 12 mm, sol overde 10 mm, 12. gün sağ overde 12,13 mm, 14. gün sağ overde 21 mm, sol overde 15,11 mm çaplarında folliküller tesbit edildi.

II. grup: Gonadotropin uygulanan vakalar: Bu gruptaki 8 vakamız gonadotropin ile indüksiyona tabi tutuldu. Buna ilave olarak, 2 vakada sonraki sikluslarda gonadotropin uygulamasına klasik doz ile bromokriptin ilave edildi. Gonadotropin miktarı, siklus başına 8-35 amp. hMG düşmekte idi. Siklusun 8. gününde follikül matürasyonu ultrasonografi ile kontrol edildiğinde (Tablo-3) follikül çapları, 8 ila 18 mm arasında değişmekteydi. 12. gün ise, 10-23 mm arasında tesbit edildi. Siklusun 14. günü yapılan tetkikte 10 ila 23 mm arasında idi. İki vaka dışında (% 25 ) tüm vakalarda klinik tetkik ile ovulasyon olduğu tesbit edildi (% 75). Fakat sadece 2 vakada gebelik meydana geldi (% 25). İki vaka 1 siklus, 2 vaka 2 siklus, bir vaka 3 siklus, 2 vaka 4 siklus takip edildi.

Bazı sikluslarda, 8. gün ile 12. gün arasındaki follikül çapı aynı olduğu veya çok az farklı bulunduğu halde, bazılarında çok büyük farklar meydana gelmekteydi. Gonadotropin miktarı az oldukça, follikül büyümesi belli bir hızla gittiği halde, miktarlar arttıkça, folliküldeki büyüme de o nisbette artmaktaydı.

III. grup: Wedge rezeksiyonu uygulananlar: İki vakaya Wedge rezeksiyonu yapıldı. Bu vakalarda 3 siklus ilaçsız, onu takiben 2 siklusta bromokriptin uygulanarak, follikül gelişimi, ultrasonografik olarak takip edildi. Bromokriptinsiz ve bromokriptinli sikluslarda, 8. gün ile 12. gün arasında tesbit edilen follikül çapları belli bir düzen içinde idi. İki vakada her siklusta ovulasyonun meydana geldiği klinik olarak tesbit edilmesine rağmen, gebelik, ancak 5. sikluslarda meydana geldi (%100).

## T A R T I Ő M A

Modern infertilitede, ovulasyon indüksiyonunun önemi son derece büyüktür. Yakın zamana kadar, ovulasyon olsunda, nasıl olursa olsun düşüncesinden hareket ederek, ovulasyon sağlamak amacıyla herhangi bir indüktör verilirdi. Hatta etki mekanizması ve yeri dahi bilinmeden, bazen fiyatı ucuz ilaçlar kullanılır, bazen de daha iyi hekim imajı verilmek amacıyla fiyatı pahalı ilaçlar kullanılmaktaydı. Hatta zaman zaman bazı moda ilaçlar çıkartılır, her hastaya uygulanır, yeterli başarı sağlanamadığıncanda, ilaç suçlanırdı.

Buna ilave olarak, klinik tetkik metodları ilede, şayet ovulasyonun olduğu tesbit edilirse, hekim büyük bir iş başarmanın mutluluğunu yaşardı. Oysa pekçok infertilite tetkiklerinin rutin uygulanır hale gelmesi ve detaya yönelik yeni tetkik ve teşhis metodlarının da ortaya çıkartılması, bu konuda pekçok değişikliğe ve yeniliğe yolaçmıştır. Ayrıca, infertilite tetkik ve tedavilerinin çok pahalı olması, yeni ve doğru bir düşünce biçimini ortaya çıkarmıştır.

Günümüzde ovulasyon indüksiyonundaki amaç, ilk etapta ovulasyon temini isede ana gaye, hazırlanan ovumun döllenesidir. Bunun içinde, ovulasyon olduğunun tesbitinden ziyade, ovulasyon olacaktıdır?, olacaksa ne zaman olacağıının önceden bilinmesinde sayısız fayda vardır. Eğer doğruya yakın bir ihtimalle, ovulasyon zamanını ve saatlerini önceden tesbit ede-

bilirse, koitus, inseminasyon, ovum aspirasyonu gibi, gebeliğin oluşmasında önemli olan uygulamalar yapılabilir. Aksi takdirde, binbir güçlük ve büyük maddi külfetlerle hazırlanan ovumun, bir çırpıda heba edilmesi içten bile değildir.

Bu arada hemen şunuda belirtelimki, ovulasyon olacağı günde ovumun optimum olgunluğa erişmesi gerekmektedir (9,10,11). Şayet tam olgunluğa erişmeden ovulasyon sağlanırsa, veya olgunluğa erişmiş ovumda ovulasyon geciktirilirse, ovulasyon olsa bile, ovumun döllenebilir özelliği son derece düşük olacaktır. Burada ikinci önemli bir nokta ortaya çıkmaktadır. Hem önceden ovulasyon zamanının tesbit edilmesi, hemde ovumda optimum olgunluğu sağlayacak şartların hazırlaması gerekmektedir (11).

Tedavinin ilk başlangıcında, yani ilk sikluslarda gebeliğin oluşması, doğru bir teşhis ve tedavinin olduğunu göstermediği gibi, maddi yönden de daha karlı bir sonuç ortaya çıkartmaktadır.

O halde evvelce de belirttiğimiz gibi, ovulasyon indüksiyonu özel ve özelliği olan bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır (13). İyi bir tetkik ve ciddi bir takip, başarının anahtarı olacaktır. Bu iki temel prensip, tüm vakalarda uygulamalıdır.

Özellikle hormonlara yönelik detaylı bir araştırmaya yapılarak ve öteki klinik muayene ve takiplerle de uterus ve overlerin durumu tesbit edilerek, vakaya hangi indüktörün faydalı olacağı belirlenmelidir. Çünkü, bir indüktör her vakaya uygulanamayacağı, pekçok araştırmacı tarafından ifade edilmiştir (13,15,20). Ancak bazı vakalarda endikasyon olduğu zaman birden fazla indüktör uygulanabilir (13,20,29,39,40). Fakat temel prensip, isabetli indüktörün seçimi ve enaz indüktör uygulama olmalıdır.

Biz 6 vakamızda PCOS tesbit etmemize rağmen, bunlardan 3'ünde antiöstrojenik tedavi uyguladık. Bu vakalarda östrojen dozajları yüksek olması, antiöstrojenik tedaviyi seçmemize neden oldu (13).

Böyle olmasına rağmen bu gruptaki bir vakada, FSH/LH oranı ters döndüğünden, bu oranı düzeltmek amacıyla, antiöstrojenik ajan olarak, siklofenili seçtik. Bu hastamızda gebelik teşekkül etmesi, ne kadar isabetli bir yaklaşımla indüktör seçtiğimizi göstermektedir. Antiöstrojenik tedavi uyguladığımız diğer iki vaka, ovulasyon temin edilmesine rağmen gebelik tesbit etmedik. Ancak iki siklus takip edebildiğimiz bu vakalar daha sonra kontrole gelmediler. Antiöstrojenik tedavi uygulanan vakalarda gebelikler, tedavi esnasında meydana gelebildiği gibi, tedaviyi takip eden, fakat ilaç uygulanmayan 3-4 ay içinde de olabileceği pekçok araştırmacı tarafından ifade edilmektedir (13).

Bu gruptaki vakalarda, follikül gelişimleri, ultrasonografik tetkik ile yapıldığında, follikül büyümesinin belli bir hızla ancak, hiperstimulusa gitmeyen bir gelişim gösterdiği tesbit edildi (Tablo-II.a). Bu gelişme, indüksiyon yapılmayan normal gelişmesini sürdüren sikluslarda tesbit edilen follikül büyüme ve çaplarına çok yakın olarak bulundu.

İkinci gruptaki vakalarımıza, hormonal değerler gözönüne alınarak, gonadotropin tedavisi uyguladık. Siklus başına 8-35 ampul gibi değişik bir tedavi şeması uyguladık. 2 vaka dışında tüm vakalarda ovulasyon olduğunu klinik tetkik ve teşhis metodları ile tesbit ettik (%75). Follikül gelişimi ultrasonografik tetkiki ile takip edildiğinde, follikül büyümesi lineer bir gelişim gösterdiyse de, değişik günlerde yapılan tesbitler arasında enteresan gelişmeler tesbit ettik (Tablo-2.b.3.b.4.b). Her vakanın gonadotropinlere cevabı değişikti. Hatta, her vaka, gonadotropin miktarıyla ilgili olarak değişik cevaplar vermekteydi. 8 vakanın 6'sında ovulasyon (% 75), olmasına rağmen 2'sinde (% 25) gebelik elde ettik. Gebeliklerin olduğu vakalarda, follikül gelişimi, indüksiyon olmayan vakalardakine benzer bir büyüme hızı göstermekteydi, diğerlerinde ise, follikül çapındaki büyüme oranı ya hızlı olmakta, yada hiç değişiklik göstermemekteydi.

Genelde siklusun ilk 8. gününde follükül çapları 8-18 mm arasında değişmekteydi. Yüksek doz ilaç uygulandığında, follükül çapında, çok daha hızlı bir büyüme tesbit ettik. Antiöstrojenik tedaviye göre, follükül sayısı da daha fazla idi. İlacın dozu düştükçe, follükül sayısında bir azalma ve normal siklusa yakın ve benzer iyi büyüme meydana geldi. Ayrıca yüksek doz ilacın kullanılması halinde, follükül çapları büyük boyutlara ulaşırken, yeni stimüle yapılmış gibi, sanki siklusun ilk günlerindeki benzer yeni follükül gelişmeleri oldukça ilginç idi. Burada hiçde beklemediğimiz bir inkoordine indüksiyon ortaya çıktı. Yani gelişmekte olan follükülün, öteki follükülleri baskı altına alması sözkonusu değildi. İlacı bağlı olarak, yeni follükül gelişmeleri başlıyordu. Buda uygulanan ilacın yüksek doz olduğunun bir kanıtıydı (41).

Üçüncü gruptaki, PCOS tesbit ettiğimiz 2 vakamıza overlerin büyük olması nedeniyle Wedge rezeksiyonu yaptık. Follükülün büyüme hızlarında, anomal bir gelişme söz konusu değildi. Normal siklusa benzemektedir. Bu vakalarda nomoprolaktinemi olmasına rağmen, daha sonraki sikluslarda bromokriptin tedavisi yapıldı. Bromokriptin tedavisinden sonrada, follükül gelişim çaplarında bariz bir değişiklik olmadı. Follükül gelişimi normal siklusa benzemektedir. Bu iki vakamızda da gebelik meydana geldi.

Sonuç olarak, 33 siklus takip ettiğimiz 13 vakada 11'inde ovulasyon temin ettiğimiz halde (% 85 ), sadece 5'inde gebelik meydana geldi (%43 ).

Eğer, vakalar iyi tetkik edilir ve uygun indüktör seçilirse, ovulasyon temini hiçde zor değildir. Ancak ovulasyon zamanının önceden tesbiti ve döllenebilir matür bir ovumun hazırlanması hiçde kolay bir mesele değildir. Follükül gelişimi ve çapı takip edilerek ovulasyon zamanının tahmini önceden yapılabilirse, bir sonraki tetkikte follükül çapının ne olacağını tesbit etmek son derece güçtür. Ultrasonografi, sadece, o andaki follükül

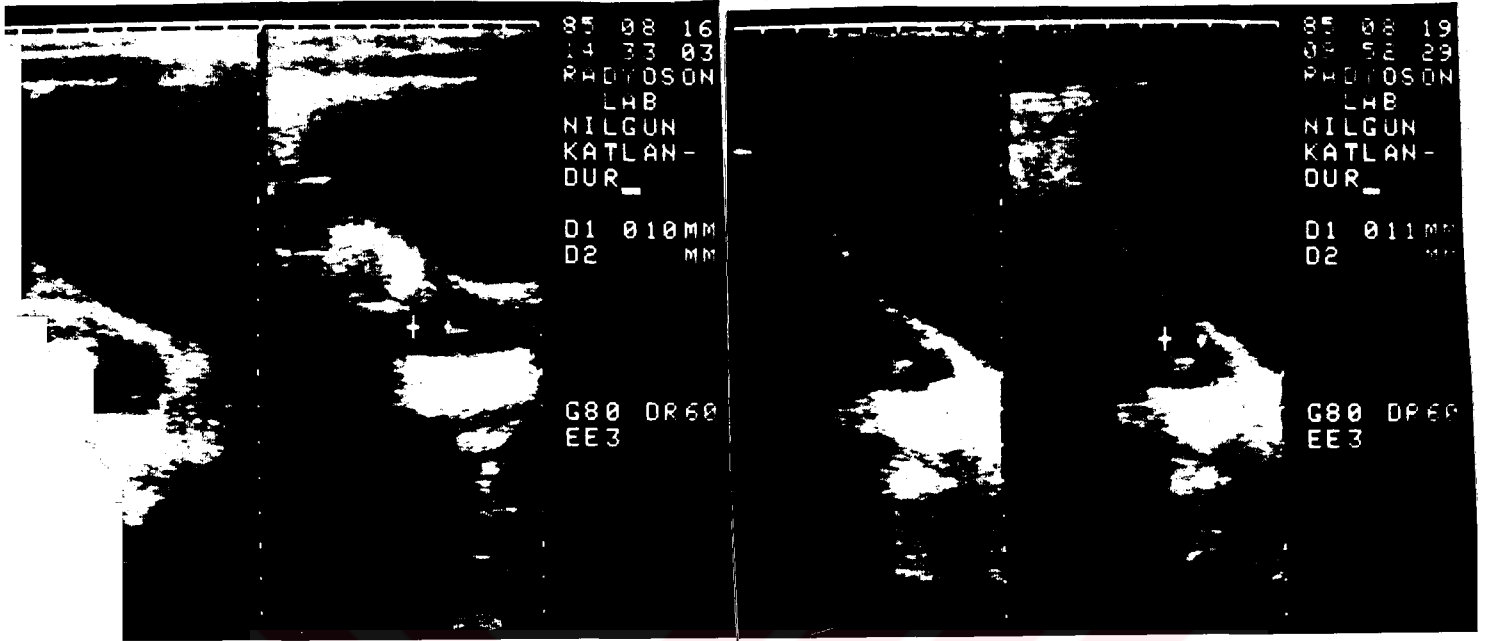
sayısı, ve çapının büyüklüğünü vermektedir. Şu kadar gün sonra şu kadar çapa erişebileceğinin hesabını yapamamaktadır. O halde bu hesap ve tedavinin düzenlenmesi ve hatta, follikül çapının daha sonra ne kadar olabileceği hekimin bilgi birikimine kalmaktadır.

Antiöstrojenik ajanlar ve Wedge rezeksiyon ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda, follikül gelişiminde çok fazla bir tutarsızlık sözkonusu değildir. Tam olmamakla birlikte, indüksiyon yapılmayan normal sikluslardakine benzer bir gelişme göstermektedir.

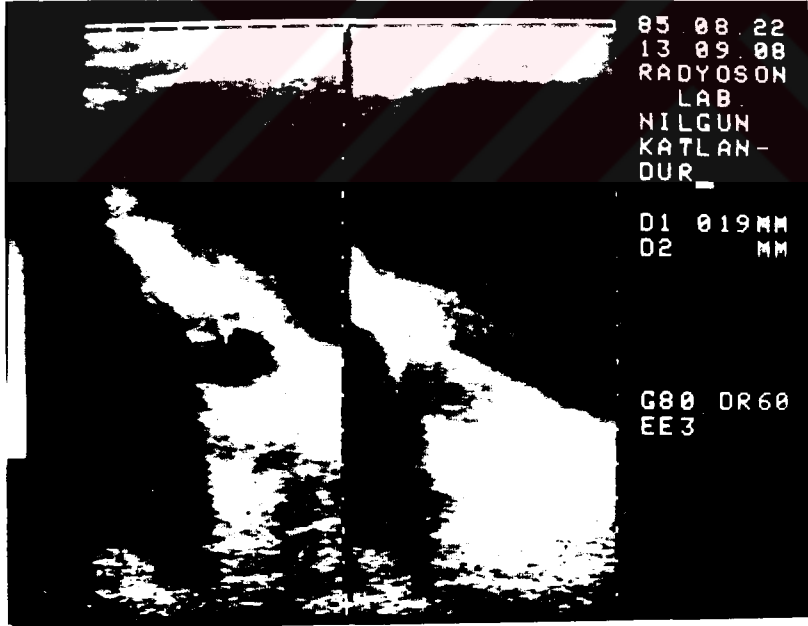
Oysa gonadotropin indüksiyonunda, follikül gelişmesinin ne yönde olacağını önceden kestirmek son derece güçtür. Tüm vakalar için geçerli, uygulanabilir bir doz olmadığı gibi, her vaka için de uygulanabilen tesbit edilebilir bir doz yoktur (19,20). Her vakanın, değişik sikluslarda değişik dozlar uygulanmalıdır. Bu doz en azından başlatılmak, vakanın vereceği cevaba göre artırılmalıdır.

Bu tedavide hedef, follikül çapının, 18-28 mm olan ovulatuvar çapa erişmesi için bir indüksiyon düşünülüyorsa, siklusun ileri günlerinde, indüktör dozu fazla geldiğinde, yaşlı ovuma doğru bir gelişme ortaya çıkmaktadır. Bize göre, uygun indüktör seçilmesi kadar, uygulanan dozda önemlidir. Ayrıca follikül gelişmesi için bir zamanda tanımalıdır. Biz vakalarımızda uyguladığımız, fakat çalışmalarımızın neticelerinden tahmin ettiğimiz bir görüşümüzü de belirtmek isteriz: follikül çapı, 8-10 mm'ye eriştiğinde, ilaç kesilmeli veya follikül kendi haline bırakılmalıdır (41). Bu şekilde hem, kaliteli bir ovumun oluşmasını engelleyen folliküldeki hızlı büyüme olmayacak, hemde ovumun gelişmesi için gerekli zaman tanınmış olacaktır.

VAKALARIMIZA AIT BAZI ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLER<sup>x</sup>.

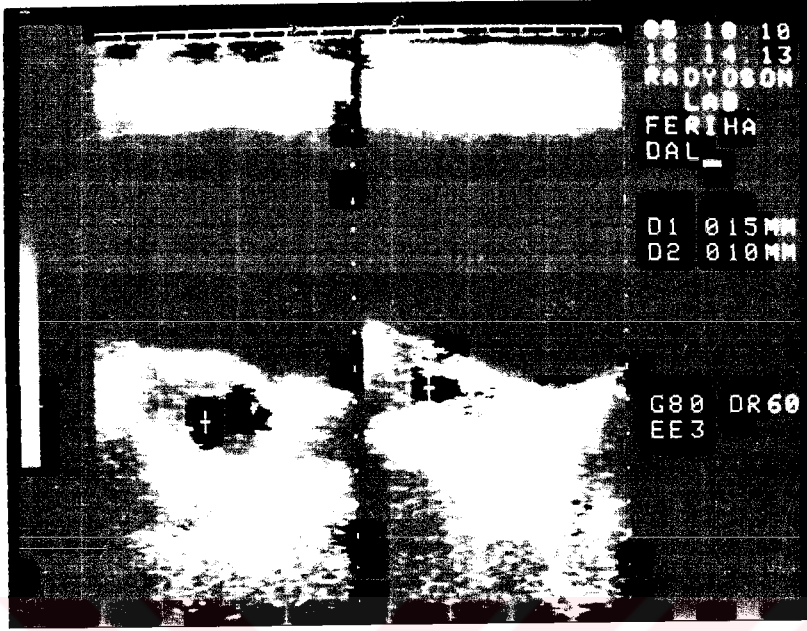


Resim: l.a.N.K. Siklusun 8.günü 10 mm ve 12.günü sağ overde 11 mm. follikül çapı olan tek follikül.

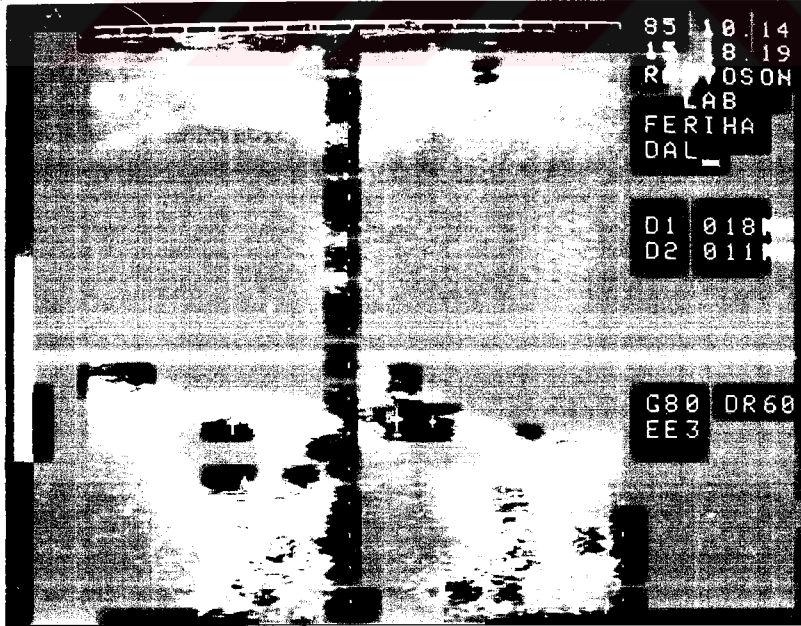


Resim: l.b.N.K.Siklusun 14. günü sağ overde 19 mm'lik follikül çapı olan tek follikül.

<sup>x</sup>Vakaların hepsine ait resimler konduğunda sayfa adedi fazla olacağından ancak birkaç tanesini koymakla yetindik.

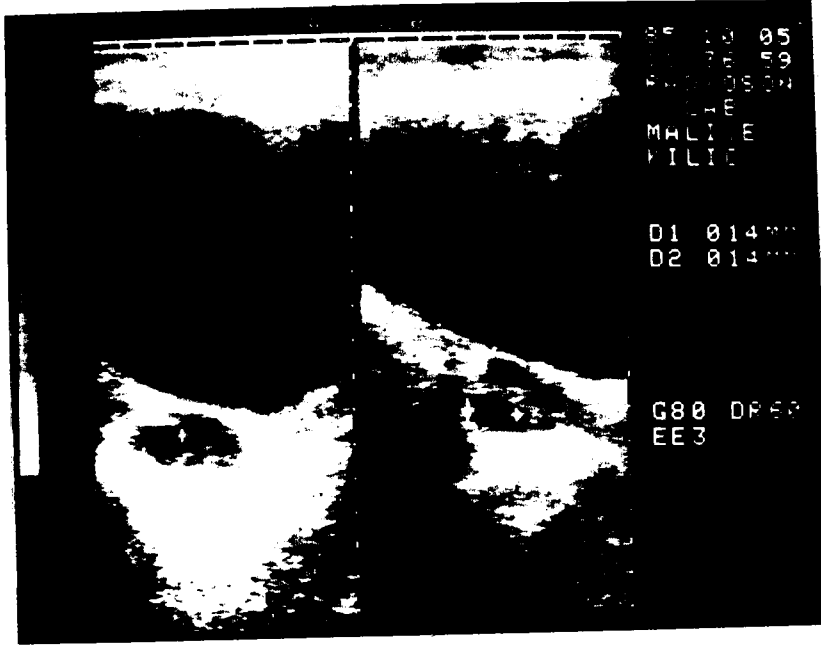


Resim: 2.a.F.D. Siklusun 12.günü sağda 15 mm.solda 10 mm çaplarında 2 adet follikül.

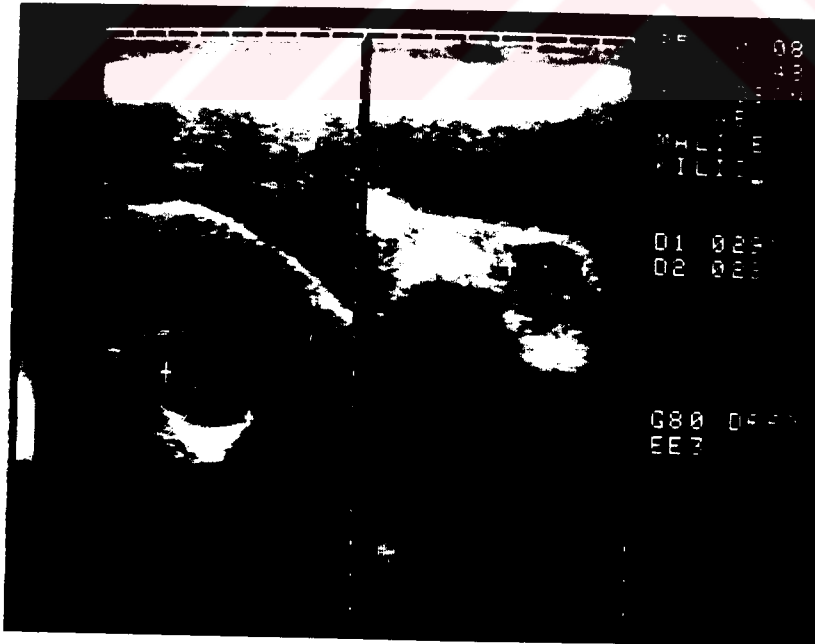


Resim: 2.b.F.D. Siklusun 14.günü sağda 18 mm. solda 11 mm çaplarında 2 adet follikül.





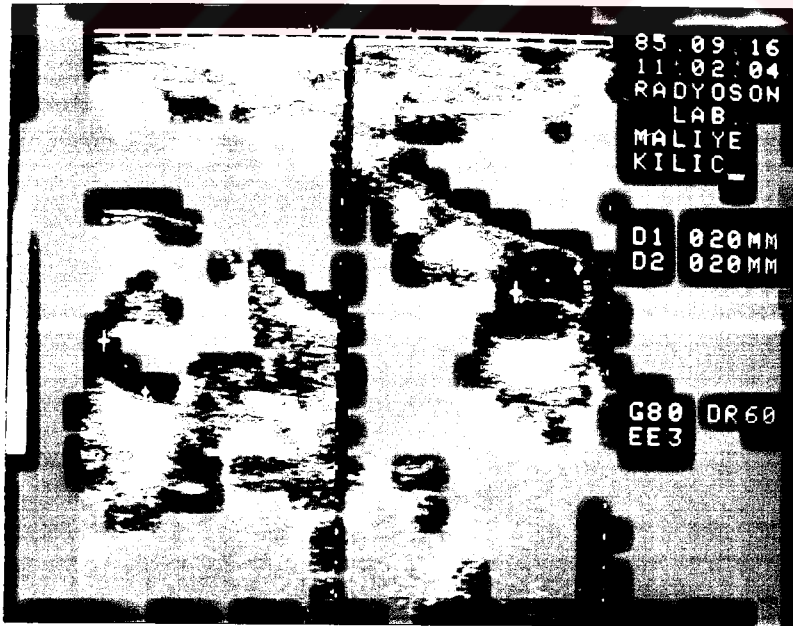
Resim: 3.a.M.K. Siklusun 8.günü sağda ve solda 14'er mm'lik 2 adet follükül.



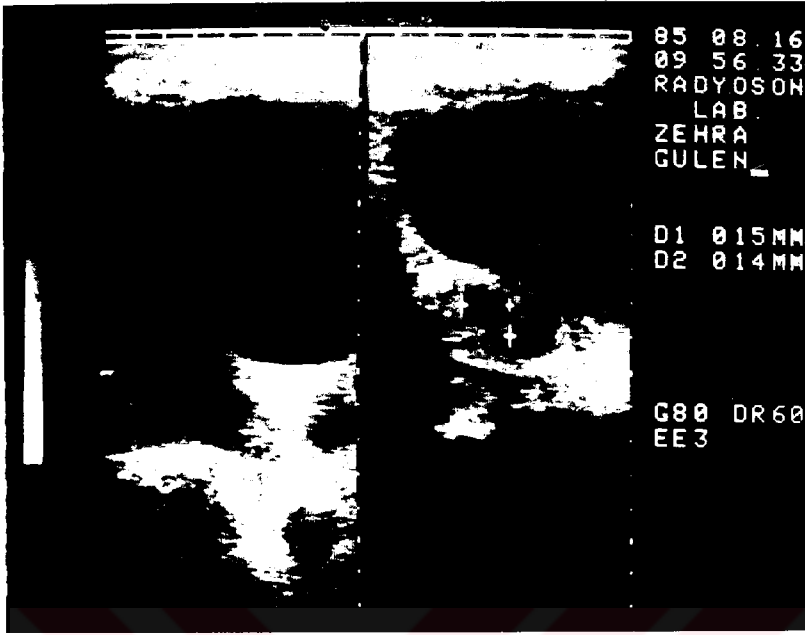
Resim: 3.b.M.K. Siklusun 12.günü sağda 29mm, solda 22 mm'lik 2 adet follükül.



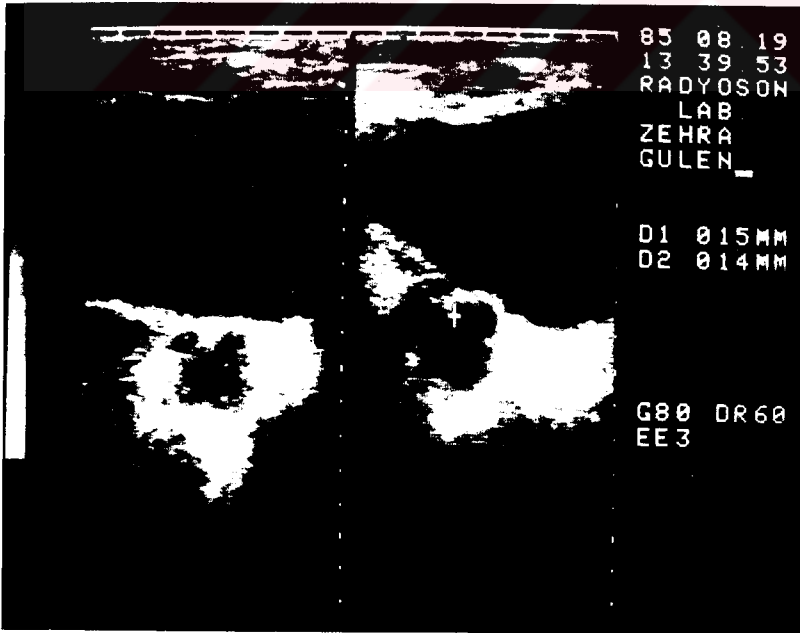
Resim: 4.a.M.K. Siklusun 8.günü her iki overde follikül yok.



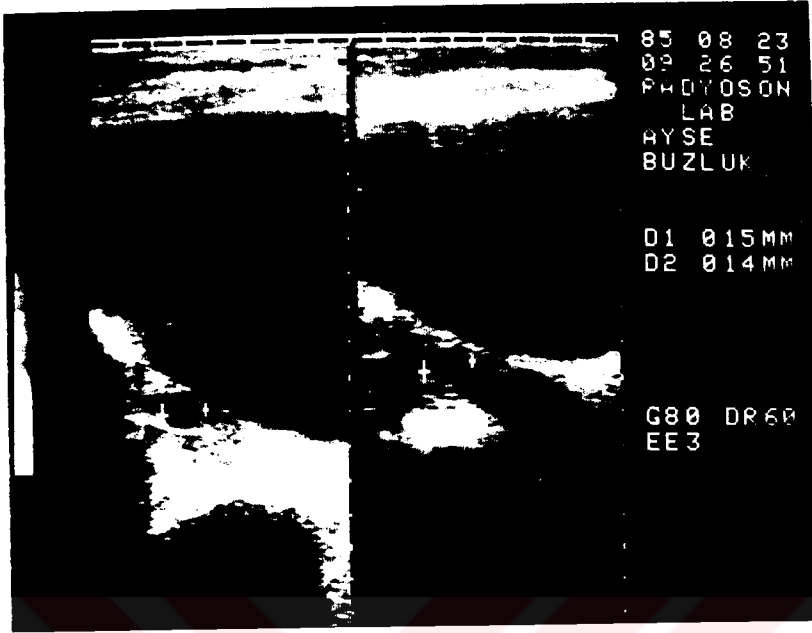
Resim: 4.b.M.K. Siklusun 12.günü her iki overde 20'şer mm'lik 2 adet follikül.



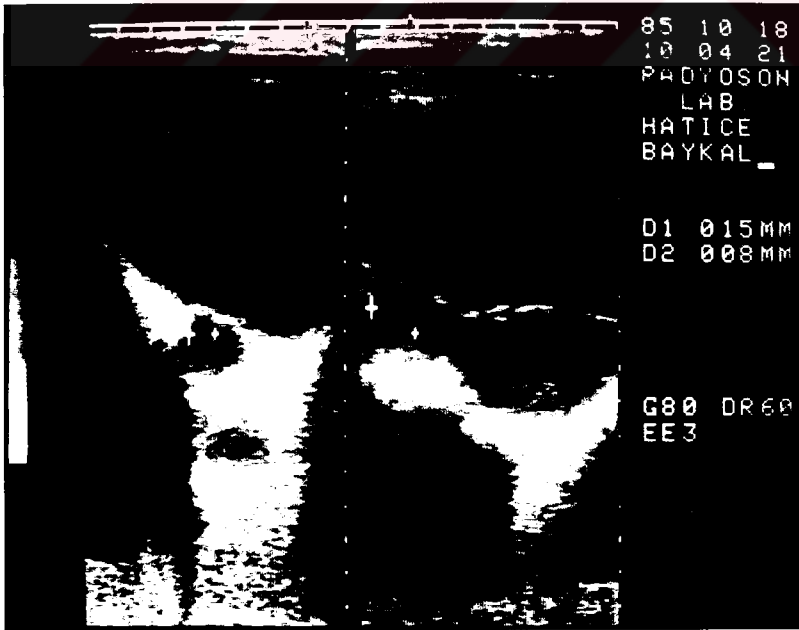
Resim: 5.a.Z.G. Siklusun 8. günü sağda 15 mm. solda 14 mm'lik 2 adet follikül.



Resim: 5.b.Z.G. Siklusun 12. günü sağda 15 mm, solda 14 mm'lik 2 adet follikül tesbit ettik.



Resim: 6.A.B. Siklusun 8. günü sağda 15 mm, solda 14 mm'lik 2 adet follikül.



Resim: 7.H.B. Siklusun 8. günü sağda 15 mm, solda 8 mm'lik 2 adet follikül.

## Ö Z E T

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yaptığımız bu çalışmada, ovulasyon indüksiyonu tedavisinde folliküler gelişimi ultrasonografik olarak takip ettik. Bu amaçla, 13 hastayı 33 siklus izledik.

Hastalarımızı, yapılan ovulasyon indüksiyonu tedavisine göre 3 grupta topladık. Antiöstrojenik tedavi uygulanan 1. grupta 3 hasta vardı. Birine Cyclophenil, 2'sine Clomiphen citrate tedavisi uygulandı. 3 hastada ovulasyon sağlandı, 1 hastada gebelik elde edildi.

2. grupta 8 hasta vardı ve bunlara hMG +hCG tedavisi uygulandı. 6 hastada ovulasyon, 2 hastada da gebelik elde ettik. 2 hastanın oluşturduğu 3. gruba Wedge rezeksiyonu yapıldı. Bu hastalar bir süre izlendikten sonra tedaviye bromocriptine ilavesinden sonra her ikisinde de gebelik meydana geldi.

Ovulasyon indüksiyonu özel ve özelliği olan bir konu olduğundan her vaka dikkatli bir şekilde tetkik edilerek uygun indüktör seçilmelidir. Ayrıca indüktörün dozu ve uygulama süresi sonucu etkilemektedir. Herneka-  
dar ultrasonografi ile ovulasyon günü önceden tahmin edilirse de, bize göre, follikül çapı 8-10 mm'ye eriştikten sonra, indüksiyonun kesilmesinde fayda vardır. Bu şekilde disindüksiyon ve inkoordine follikül gelişiminin önleneyeceği inancındayız.

## S U M M A R Y

Follicular development in ovulation induction therapy has been followed by ultrasonography at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Gazi School of Medicine. In this study 13 patients have been examined in 33 cycles.

Patients having ovulation induction therapy have been divided into 3 groups. The first group applied antiestrogenic therapy included 3 patients, 1 of whom took ceyclophenly and the other two patients had clomiphene citrate. However, ovulation has taken place in 3 patients with only one pregnancy. The second group which includes 8 patients was given hMG+HCG. In the second group ovulation in 6 patients, pregnancy in 2 patients took place. Wedge resection was performed in two patients in the third group. In these two patients, pregnancy took place following therapy with bromocriptine.

Special attention should be paid to each case to be able to select the appropriate induction as the ovulation induction has been a special and a particular subject. Furthermore, the dose of the inductor and the application duration affect the outcome.

At it is possible to predict the ovulation day by the use of ultrasonography, we think that it would be beneficial to interrupt the induction after the diameter of the follicle reaches 8-10 mm. We believe that this will prevent the disinduction and the incoordinated follicular development.

K A Y N A K L A R

- 1- Leader A., Wiseman D., Taylor P.J.: The prediction of ovulation: a comparison of the basal body temperature graph, cervical mucus score, and real time pelvic ultrasonography. *Fertil Steril.* 43: 385-388, 1985.
- 2- Thorner M.O., Besser G.M.: Hyperprolactinaemia and gonadal function results of bromocriptine treatment: *Prolactin and Human Reproduction* 285-301, 1977.
- 3- Testard J., Insem U., Thebault A., Frydman R.: Premature ovulation after ovarion ultrasonography. *Br.Jour. Obstet. Gynaecol* 89: 694-700, 1982.
- 4- Ritchie W.G.M.: Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. *Fertil Steril.* 43: 167-181, 1985.
- 5- Plachot M., Maldelbaum J., Cohen J.J., Debache C., Pigeau F., Junco A. M.: Sequential use of clomiphene citrate, human menopausal gonodotropin and human chorionic gonodotropin in human in vitro fertilization. I. follicular growth and cocyte suitability. *Fertil Steril.* 43: 255-262, 1985.
- 6- Hackelöer B.J., Hansmann M.: Ultrasound diagnosis of follicle growth and ovulation. *Fertilization of the human egg in vitro.* 83-94, 1983.
- 7- Menteş S., Göksu M.: *Obstetrik ve Jinekolojik ultrasonografi*, 1986.
- 8- Goldberg B.B., Wells P.N.T.: *Ultrasonics in clinical diagnosis*, 1983.
- 9- Hodgen G.D.: Ovarian function for multipl follicle maturation. *Clinical obstet and Gynecol.* 29: 127-140, 1986.

- 10- Hodgen G.D., Goddman A.L., Stouffer R.L., Williams R.F., Dizerega G.S., Kreitmann O.L., Marut E.L., Schenker R.S.: Selection and maturation of the dominant follicle and its ovum in the menstrual cycle. Fertilization of the human egg in vitro. 57-69, 1983.
- 11- Helmreich O.B.: The preovulatory human oocyte and its microenvironment. Fertilization of the human egg in vitro. 19-34, 1983.
- 12- Tsafiriri A., Bar-Ami S., Linden H.R.: Control of the development of meiotic competence and of oocyte maturation in mammals. Fertilization of the human egg in vitro. 3-17, 1983.
- 13- Yıldırım, M.: Kadın İnfertilitesi ve Mikroşirürji, 1983.
- 14- Bates G.W., Whitworth N.S.: Effects of body weight reduction on plasma androgens, in obese infertile women. Fertil. Steril. 38:406-409, 1982.
- 15- Buvat J., Buvat-Herbaut M.: L'induction de l'ovulation en 1985. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 14: 899-913, 1985.
- 16- Pepperell R.J., Evans J.H., Brown J.B., Smith M.A., Healy D., Burger H.G.: Serum prolactin levels and the value of bromocriptine in the treatment of anovulatory infertility. Br.J. Obstet Gynaec. 84:58-66, 1977.
- 17- Kato K., Nijbe T., Watanabe H., Mori T., Ohya H., Masaoka K., Ohkura T., Kumasaka T.: The effect of bromocriptine on estradiol-17 $\beta$  in amenorrhoeic patients with normal and high prolactin levels. 7<sup>th</sup> Asian and oceanic congress of Obstetrics and Gynaecology. Melbourne 1981. 242, 1982.
- 18- Wolf A.S., Musch K., Del Pozo E.: Conversion of clomiphene response by bromocriptine therapy in normoprolactinemic amenorrhoea. Acta Endocr. (Kbh). 91: 186, 1979.
- 19- Buvat J., Buvat-Herbaut M., Marcolin G., Racadot A., Fourlinnie J.C., Fossati P.: Acute effects of bromocriptine on gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 44: 356-360, 1985.



- 20- Yee B., Varygas J.M.: Multipl follicle development utilizing combinations of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropins. Clin. Obstet and Gynecol. 29: 141-147, 1986.
- 21- Glander H.J., Baier D., Haake K.W.: Die anwendung der ultrasonographischen follikulometrie und der LH- Bestimmung bei der artefiziellen donogenen insemination. 261. Gynakol 106: 827-833, 1984.
- 22- Daly D.C., Soto-Albors C., Walters C., Ying Y., Riddick H.D.: Ultrasonographic assessment of luteinized unruptured follicle syndrome in unexplained infertility. Fertil Steril. 43: 62-65, 1985.
- 23- Koyuncuoğlu H.: Farmokoloji Dersleri. 508-590, 1975.
- 24- Dlugi A.M., Laufer N., Botero-Ruiz W., DeCherney A.H., Polon M.L., Haseltine F.P., Mezer H.C., Behrman H.R.: Altered follicular development in clomiphene citrate versus human menopausal gonadotropin-stimulated cycles for in vitro fertilization. Fertil Steril. 43:40-47, 1985.
- 25- Fukushima T., Tajima C., Fukuma K., Maeyama M.: Tamoxifen in the treatment of infertility associated with luteal phase deficiency. Fertil Steril. 37: 755-761, 1982.
- 26- Laufer N., DeCherney A.H., Haseltine F.P., Polon M.L., Mezer H.C., Dlugi A.M., Sweeney D., Nero F., Naftolin F.: The use of high-dose human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. Fertil Steril. 40: 734-741, 1983.
- 27- Cabau A., Bessis R.: Monitoring of ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin by ultrasound. Fertil Steril. 36: 178-182, 1981.
- 28- Bernardus R.E., Jones G.S., Acosta A.A., Garcia J.E., Liu H.G., Jones D.L., Rosenwarks Z.: The significance of the ratio in follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in induction of multiple follicular growth. Fertil. Steril. 43: 373-378, 1985.

- 29- Muasher S.J., Gorcia J.E., Rosenwaks Z.: The combination of follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 44: 62-69, 1985.
- 30- Seibel M.M., McArdle C., Smith D., Taymor M.L.: Ovulation induction in polycystic ovary syndrome with urinary follicle stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 43: 703-308, 1985.
- 31- Zacur H.A.: Ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril.* 44: 435-448, 1985.
- 32- Berger N.G., Zacur H.A.: Exogenous progesterone for luteal support following gonadotropin-releasing hormone ovulation induction: case report. *Fertil. Steril.* 44: 133-135, 1985.
- 33- Mason P., Adams J., Morris D.V., Tucker M., Price J., Voulgaris Z., Vander Spuy Z.M., Sutherland I., Chambers G.R., White S., Wheeler M.J., Jacobs H.S.: Induction of ovulation with pulsatile luteinizing hormone releasing hormone. *British Medical Journal* 288:181-185, 1984.
- 34- Reindollar R.H., Moretuzzo, R.é., Ellegood J.O., Mahesh V.B., McDonough P.G.: The effects of single-dose luteinizing hormone-releasing hormone on ovulatory menstrual function: support for a single luteinizing hormone-and follicle stimulating hormone-releasing factor. *Fertil Steril.* 43: 185-195, 1985.
- 35- Monroe S.E., Henzl M.R., Martin M.C., Schriock E., Lewis V., Nerenberg C., Jaffe R.B.: Ablation of folliculogenesis in women by a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist: significance of time in cycle. *Fertil Steril.* 43: 361-368, 1985.
- 36- Molloy E.G., Hancock K.W., Glass M.R.: Ovulation induction in clomiphene nonresponsive patients: the place of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in clinical practice. *Fertil Steril.* 43: 26-33, 1985.
- 37- Ory S.J., London S.N., Tyrey L., Hammond C.B.: Ovulation induction with pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 43:20-25, 1985.

- 38- Gjörnaess H.: Polycystic ovarion syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. Fertil Steril. 41: 20-25, 1984.
- 39- Kerin J.F., Warnes G.M.: Monitoring of ovarian response to stimulation in invitro fertilization cycles. Clinical Obst. and Gynecol. 29:158-170, 1986.
- 40- Rakoff J.S., DiMarzo S.J.: In vitro fertilization. Post graduate Med. 78: 167-182, 1985.
- 41- Yıldırım, M.: Özel Görüşmeler.

