



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA OVULASYON
İNDÜKSİYONU PROTOKOLLERİNDEN AROMATAZ
İNHİBİTÖRÜ LETROZOLÜN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜLEYHA GÜZEL

DANIŞMAN

PROF. DR. ERCAN M. AYGEN

KAYSERİ-2006

Bu çalışmanın planlanması ve yapılmasında emeğini esirgemeyen Prof. Dr. Ercan M. Aygen' e, Biyoist. Bil. Uzm. Ruşen Erez' e, ayrıca emeği geçen tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan eşim Mahmut ve oğlum M. Bilal Güzel' e, aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Züleyha Güzel

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
PKOS' UN PATOFİZYOLOJİSİ	4
PKOS' TA TANIYA YÖNELİK İŞLEMLER	10
PKOS' UN AYIRICI TANISI	12
OVULASYONUN TEMEL FİZYOLOJİSİ	13
ANOVULASYONUN WHO SINIFLAMASI	14
PKOS' TA OVULASYON İNDÜKSİYONU	15
KİLO KAYBI VE EGZERSİZ	15
MEDİKAL OVULASYON İNDÜKSİYONU	16
KLOMİFEN SİTRAT	16
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ	18
METFORMİN	24
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	26
BULGULAR	31
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	49
EK-1: OVULASYON İNDÜKSİYONU TAKİP FORMU	51

KAYNAKLAR	52
TEZ ONAY SAYFASI	60



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA OVULASYON
İNDÜKSİYONU PROTOKOLLERİNDEN AROMATAZ
İNİHİTÖRÜ LETROZOLÜN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜLEYHA GÜZEL

KAYSERİ-2006

KISALTMALAR

3-β OHSD	: 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz
17-β OHSD	: 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
A	: Androstenedion
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Aİ	: Aromataz inhibitörü
AKŞ	: Açlık kan şekeri
DHEA-S	: Dehidroepianrostenedion sülfat
DM	: Diabetes mellitus
E ₁	: Östron
E ₂	: Östradiol
FSH	: Folikül stimülan hormon
Gn	: Gonadotropin
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	: Homeostasis model assessment
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
İÜİ	: İntrauterin inseminasyon
İVF	: İnvitro fertilizasyon
İD	: İnsülin direnci
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KS	: Klomifen sitrat
L	: Letrozol
LH	: Lüteinizan hormon
M	: Metformin
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi

OHSS	: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
PKOS	: Polikistik over sendromu
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
sitP450c17	: Sitokrom P450c17
sT	: Serbest testosteron
T	: Testosteron
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut kütle indeksi
YÜT	:Yardımcı üreme teknikleri

GİRİŞ VE AMAÇ

Son zamanlarda polikistik over sendromunun (PKOS) farklı metabolik ve kardiyovasküler etkilerinin üzerinde durulmasına rağmen bu hastalara olan ilgi primer olarak oligoovulasyon ya da anovulasyon sonucu olan infertilite üzerinedir.

PKOS, doğurganlık yaşındaki kadınlarda %5-10 oranında görülen ve bu yaş grubundaki kadınlarda en sık gözlenen hormonal nedendir (1,2). PKOS'a bağlı infertilitede esas bozukluğun anovulasyon olduğu düşünülmektedir (3). Ovulasyon bozukluğu tüm infertil çiftlerin %15' inde, sadece kadına bağlı infertilite sebeplerinin ise %40' ında primer nedendir (4,5). PKOS ise anovulatuvar infertilitenin %75' inin nedenidir (6,7). Hiperinsülinemi, folikül stimulan hormon (FSH) eksikliği, luteinizan hormon (LH) yüksekliği gibi komponentlerin tümüyle PKOS' lu hastalarda anovulasyonun patolojisinin açıklanmasına çalışılmaktadır (8).

Hiperinsülinizm ve insülin direnci (İD) nonobez PKOS' lu kadınlarda %30, obez PKOS' lu kadınlarda ise %75 oranında görülür. Obezite, İD' yi artırır ve kliniği daha da kötüleştirir. PKOS' lu obez hastalarda %5-10' luk vücut ağırlığı kaybının bile hiperandrojenemiye düzelttiği, İD' yi azalttığı, ovulasyon ve infertiliteyi düzelttiği gösterilmiştir (9).

İD' nin PKOS patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığı ve hiperinsülinemi ile anovulasyon arasındaki ilişki tespit edildikten sonra tedavide insülinin kan konsantrasyonlarının azaltılması önem kazanmıştır. Bu hastalarda hiperinsülinemi ovarian androjenlerin aşırı üretimine, karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretiminin azalmasına ve sonuçta serbest testosteron (sT) konsantrasyonunda artışa yol açar (10). Kilo kaybını başaramayan obez hastalar ya da normal kilolu olup İD olan hastalarda metformin (M) gibi insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir.

Metformin oral antihiperglisemik bir ajan olup uzun yıllardır insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (DM) tedavisinde kullanılmaktadır. Periferik glukoz kullanımını artırarak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek kan glukozunu azaltmaktadır. Bu etkileri ile periferik insülin konsantrasyonunu azaltmakta, glukoz toleransını ve metabolizmasını düzeltmektedir (11). Metformin PKOS' ta yalnız başına kullanıldığı gibi diğer Oİ ajanlarıyla kombine edildiğinde de faydalı olduğu gösterilmiştir (1).

Antiöstrojenik bir ajan olan klomifen sitrat (KS) PKOS' ta Oİ' de ilk tercih edilecek ajandır. PKOS' lu kadınlarda KS kullanımı ile %75-80 oranında ovulasyon olurken bunların yalnızca %30-40' ında gebelik oluşmaktadır (12,13). Gebelik oluşsa bile abortus oranları yüksektir (14). Bununla birlikte PKOS' lu kadınların %20-25' i KS' ye dirençlidir ve ovulasyon olmaz (12,14). Gebelik ve ovulasyon oranları arasındaki büyük farklılığın en muhtemel sebebi KS' nin endometriyum ve servikal mukus üzerine olan antiöstrojenik etkileri olabilir (13).

KS' den sonra Oİ için ikinci basamakta gonadotropin (Gn) preparatları kullanılmaktadır. PKOS' ta overleri Gn stimülasyonuna yüksek hassasiyetinden dolayı Gn' lerle Oİ zordur ve çok sayıda ovulatuvar folikül gelişimini indükler. Bu da çoğul gebelik ve ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini artırır. Ayrıca Gn' lerle tedavi pahalı, kullanımı komplikedir. Bundan dolayı hiperstimülasyon riskinin olmadığı ve minimal takip gerektiren KS' ye alternatif oral bir ajan Oİ' de tercih edilmelidir.

Aromataz enzimi östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eder (15,16). Östrojen üretimi biyosentetik olaylarda terminal basamak olduğundan dolayı seçici inhibisyon için iyi bir hedeftir. Son 20 yıldır çok sayıda aromataz inhibitörü (Aİ) geliştirilmiştir. Bunlardan en başarılı olanları üçüncü kuşak Aİ' lerdir. Oral olarak kullanılırlar. Menstruel siklusun erken döneminde Aİ kullanımı ile

hipotalamopituiter aksta östrojenin negatif feedback etkisi bloke edilebilir. Böylece Gn sentezi artarak ovaryan foliküllerde stimülasyon meydana gelir. KS' den farklı olarak östrojen reseptörlerinde down regülasyon yapmaz. AI' lerin yarı ömürleri KS' den kısa olduğu için vücuttan hızla atılırlar (13,17). Östrojen reseptörlerinde azalma olmadığından dolayı KS' de görülen östrojenin hedef dokulardaki yan etki oluşumu beklenmez. Yine reseptörlerde azalma yapmadığı için normal santral feed back mekanizması sağlam kalır, sonuçta tek dominant folikül ve monoovulasyon meydana gelir. Bu yüzden çok sıkı folikül takibi gerektirmeyebilir. Eğer doğrulanırsa bu avantajlar, AI' lerin gelecekte Oİ için primer tedavi olarak kullanılabilceğini gösterebilir.

Aromataz enzimini inhibe etmede benzer spesifite ve potensler dahil olmak üzere benzer farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere dayanarak üçüncü kuşak AI' lerin Oİ' de etkinlikleri açısından farklılık olmayacağı düşünülmektedir (18). Yapılan çalışmalarda daha çok letrozol (L) kullanılmıştır. L üçüncü kuşak bir aromataz inhibitörüdür. L' nin kısa yarı ömrü ve mükemmel biyoyararlılığı Oİ' de L' yi birinci basamak tedavi için en önemli aday yapmıştır. AI' ler de tek ajan ya da Gn' lere ilave olarak kullanılmıştır. Bir insülin duyarlılığını arttırıcı ajan olan M ile kombine olarak kullanımına yönelik çalışmalar literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada PKOS' lu infertil hastalarda Oİ' de L, KS ya da M + L tedavilerinin ovulasyon ve gebelik oranları üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Yine bu çalışmada gruplar arasında endometriyal kalınlık, human karyonik gonadotropin (hCG) günü, hCG günü folikül sayısı, hCG günü serum LH ve östradiol (E₂) değerleri ve matür folikül başına düşen E₂ oranı arasında farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

PKOS, menstruel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi ve ovaryan değişikliklerle karakterize, insülin direncinin de rol oynadığı, metabolik yönden olumsuz sonuçları olan yaygın ve heterojen bir hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda %5-10 luk insidansla endokrinolojik hastalığın en sık sebebidir (1,2). Aynı zamanda anovulatuvar infertil kadınların %75' inde PKOS vardır (6,7). İlk olarak Stein ve Leventhal 1935' te sendromun orijinal tanımını multipl subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler ve beraberinde amenore ve hirsutizm bulunması şeklinde yapmışlardır (19). PKOS tanısında tartışmalar hala sürmektedir. En son 2003 yılında Rotterdam' da kabul edilen revize edilmiş tanı kriterlerinin kullanılması kararlaştırılmıştır. Buna göre PKOS tanısı için erişkin başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH), hiperprolaktinemi ve androjen sekrete eden tümörler gibi hiperandrojenizmin diğer sebepleri ekarte edildikten sonra şu üç parametreden en az ikisinin olması gereklidir (20):

- 1) Ultrasonografide (USG) polikistik over görünümü
- 2) Klinik hiperandrojenizm (akne, erkek tipi saç dökülmesi, hirsutizm) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 3) Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon

PKOS' UN PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS' un patofizyolojisi çok sayıda klinik laboratuvar ve deneysel verilere rağmen kesinlik kazanmış değildir. Patofizyolojisi multifaktöryel ve poligenik gibi gözükmektedir. Asıl neden bilinmemesine rağmen bu kadınların klinik özellikleriyle bağlantı kurulacak şekilde birtakım hipotezler ortaya konmuştur. Bunlar:

- 1) LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt
- 2) İnsülin salınımı ve etkisindeki bir defekt sonucu gelişen İD ve kompenzatuvar hiperinsülinemi
- 3) Hiperandrojenizm ve adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk
- 4) İntraovaryan faktörler
- 5) Genetik faktörler

Primer nöroendokrin defekt:

PKOS olgularında %75 oranında anormal serum Gn seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleridir. 1970' lerin başlarında Knobil ve ark. (21) menstruel siklusun asıl olarak "gonadotropin releasing hormon (GnRH) puls jeneratör" olarak adlandırılan nöropeptit GnRH' nın pulsatil salınımı ile kontrol edilmekte olduğunu göstermişlerdir.

LH hipersekresyonu PKOS için karakteristik bir özelliktir. Bu artış GnRH puls jeneratörünün en yüksek hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır (22). Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E₂ hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını arttırarak LH' nın pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir (23).

LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. Bu suretle androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. LH konsantrasyonu FSH' ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. PKOS' lu kadınlardaki artmış LH düzeylerinin fazla androjen üretiminden sorumlu olduğu söylenebilir. Bu androjenler granüloza hücrelerinde düşük siklik salınımın sonucu olarak foliküler gelişim duraksadığı için östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilir (24,25). GnRH analogları ya da OKS kullanılarak LH' nın supresyonu dolaşımdaki testosteron (T) ve androstenedionun (A) miktarını azaltır.

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi:

Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin invitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD' nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (24,25,26).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sendromun baskın bir özelliğidir ve hiperandrojenizmde patofizyolojik bir rolü vardır. İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan özellikle kas, yağ doku, karaciğer gibi organlarda glukoz alımını uyaran, yağ dokusunda lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülinin etkileri:

1. Direkt olarak ovaryan steroidogenezi uyarır.
2. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjik etki gösterir.
3. Adrenokortikotropik hormona (ACTH) adrenal duyarlılığı artırır.
4. LH sentez ve pulsatilitesini artırır. LH'ya teka hücre duyarlılığını artırır.
5. Adrenal ve ovaryan 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini artırır.
6. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyini azaltır.
7. Ovaryan IGF-1 reseptörlerinde up regülasyon yapar.
8. Hepatik SHBG sentezini inhibe eder.
10. Ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki gösterir (24,25,27,28).

İD, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (27). İnsülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ilk kez 1980' de Burghen ve ark. (29) obez PKOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımladılar.

Nonobez PKOS' lu kadınlarda %30, obez PKOS' lu kadınlarda ise %75 oranında hiperinsülinizm ve İD görülmektedir (2,30). İD' nin patogenezi zayıflarda obezlerden farklıdır. Obez PKOS' lulara insülin duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde artış daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (31,32).

Yeterli pankreas rezervi olduğunda plazma glukoz seviyesinin korunabilmesi için daha yüksek konsantrasyonda insüline ihtiyaç vardır. Dolayısıyla kronik doku direncine kompensatuvar cevap olarak hiperinsülinemi gelişir.

İD' yi açıklamak için, periferik hedef doku rezistansı, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreatik sensitivite gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (22).

PKOS'lularda periferik İD, reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir defekte bağılıdır ki bu da insülin reseptöründe tirozin otofosforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin otofosforilasyonunun azalması serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır ve bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki sitokrom P450c17 (sitP450c17) enzim sisteminde serin fosforilasyonunu artırarak hiperandrojenizme yol açar. Sitokrom P450c17 ovarian ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimidir. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenal bezde sitP450c17α aktivitesini artırarak androjen sentezini uyarır ki bu bazı PKOS'lu hastalarda İD ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (34,35).

Hiperinsülineminin hipotalamus ve/veya hipofiz üzerine serum LH konsantrasyonlarını artırıcı direkt bir etkisi olabilir ve bundan dolayı indirekt olarak LH bağımlı ovaryan androjen biyosentezini artırır (37). Böylece muhtemelen anormal LH ve FSH salınımı ve ardından oligo/amenore olur. Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerinde up regülasyon yapar ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini suprese ederek buna sekonder olarak IGF-1' in biyoyararlılığını artırmak yoluyla hiperandrojenizme yol açabilir (27,38). İlâveten insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırmak suretiyle hiperandrojenemi artırabilir (38, 39).

Hiperinsülinemi direkt olarak folikülogenezi etkileyebilir. Hiperinsülineminin fazlaştırdığı artmış lokal ovaryan androjen üretimi antral foliküllerin büyümesini 5-8 mm çapa ulaştıklarında durdurarak (40) prematür foliküler atrezi ve anovulasyona neden olur.

İnsülin Growth Faktör sistemi (IGF) insülinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur. Overlerde hem insülin hem de IGF-1 reseptörleri vardır. İnsülin overlerdeki kendi ve IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek steroidogenez, aromataz aktivitesi ve ovaryan Gn reseptörlerini artırır. Overler insülinin etkisine dirençli olmasına rağmen hiperinsülinemi halinde IGF-1

reseptörleri ile çapraz reaksiyon oluşturur. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1 LH reseptörlerinin sayısını arttırarak LH' nin bağlanma kapasitesini artırır. IGFBP-1 de insülin ile düzenlenir. IGFBP-1, IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-2' yi (IGF-2) bağlayarak etkisini azaltır. İnsülin IGFBP-1' i baskılayarak hem IGF-1'in hem de IGF-2' nin LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile sitP450c17 α aktivitesi artarak ovaryan androjen salınımı artar.

İnsülin hepatositlerden SHBG ve IGFBP-1' in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest kısmında artış meydana gelir (41). SHBG üretimi insülin ve vücut kütle indeksinde (VKİ) artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Bu da hiperinsülineminin, İD ve obezitenin hirsutizm şiddeti ve gelişimi üzerindeki etkisini açıklar. Östrojen ise zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini arttırır, sT düzeylerini azaltır (42).

Hiperandrojenizm ve artmış periferik kortizol metabolizması:

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25' inde bulunur. PKOS' lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonunun esas olarak overlerden kaynaklandığına dair bilgiler vardır. PKOS' lu olgularda sit450c17 ve 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz (3- β OHSD) enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (17- β OHSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (27). Ayrıca PKOS' lu kadınlarda hem 17 α hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (28,34). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi sitP450c-17 α ' nin anormal regülasyonuna bağlanmıştır.

PKOS' lu hastalarda dominant folikül seçimi bozulmuştur. FSH aktivitesinin insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi gibi intraovaryan inhibitörleri küçük foliküllerin granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin FSH aracılı indüksiyonunun bozulmasından sorumlu olabilir (44). Aromataz aktivitesinin düşük ya da hiç olmamasından dolayı foliküller androjenin hakim olduğu ortamda

kalamazlar. Buna bağı olarak foliküler matürasyon arresi meydana gelir ve daha sonra ovaryan hiperandrojenizm olur (44).

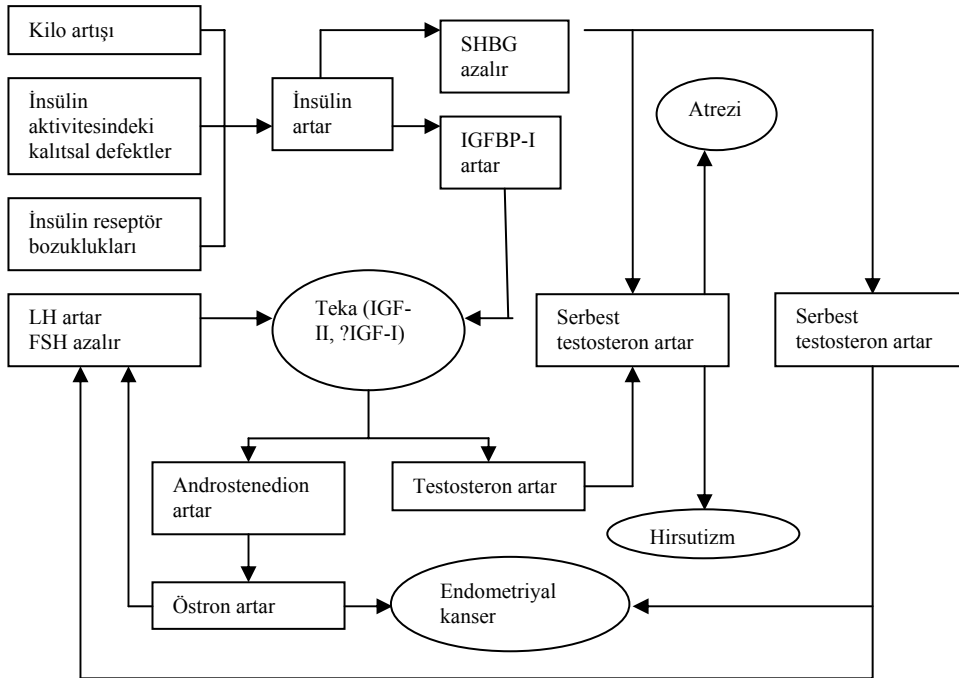
Artan androjenler periferik dokularda östrojene dönüşür, kan östrojen düzeyi yükselir. Kronik östrojen artışına bağı olarak hipofizin GnRH' ya duyarlılığı artarak LH' nin pulsatil salınımı artar, FSH salınımı negatif feedback etki ile azalır (45).

İntraovaryan faktörler:

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Serbest E₂ ve A' nin periferik dönüşümünden oluşan östron (E₁)' un negatif feedback etkisi ile FSH düşer. PKOS' lulara FSH' nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar.

Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile A ve T sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indükler. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (46).

Şekil I. PKOS' un patofizyolojisi (4)



Genetik faktörler:

PKOS' ta ailesel bir eğilimin olduğu kabul edilmiştir. Fakat genetik temeli henüz tartışmalıdır. PKOS genetiğinin çalışılmasında zorluklar vardır; sebebi çeşitli tanımlamaların olması, erkek fenotipinin tam olarak gösterilememesi ve reproduktif yaş süresince ortaya çıkması genel çalışmalarda güçlük oluşturmaktadır. Çevresel faktörler ve bu hastalığa neden olan az sayıdaki genler etkileşmektedir. Tespit edilen genler arasında steroidojenik enzimleri kodlayan genler (CYP 11A, CYP 19, CYP 17), insülin sekresyonu ve etkisindeki genler (VNTR, insülin reseptör geni ve glikojen sentetaz geni dahil olmak üzere insülin genleri) ve follistatini kodlayan genler yer almaktadır (47).

PKOS' TA TANIYA YÖNELİK İŞLEMLER

1. Hikaye ve fizik muayene:

PKOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (25,32,43,48,49,50).

Menstruel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür. Buna rağmen %20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken %30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelmektedir.

Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm PKOS' ta androjen yüksekliği açısından en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür.

PKOS olgularında obezite %50-70 oranında görülebilmekle beraber tanısıl bir değere sahip değildir. Hastaların %30-50' si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki İD sağlıklı, ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır (6). PKOS' taki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış SHBG düzeyini azaltarak sT ve estradiol (E₂) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (4).

PKOS' lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PKOS' taki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülinemi, yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir (8). Ayrıca artmış LH

seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir.

2. Pelvik USG:

Polikistik over (PKO) morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³' ün üzerinde olmasıdır. Ovaryan stromanın dansitesi artmıştır.

PKOS tanısı için ultrasonografik olarak PKO morfolojisinin gösterilmesi gerekli değildir. Çünkü sağlıklı kadınların %20' sinde PKO morfolojisi olmakla birlikte bunların çok azında hiperandrojenemi bulguları vardır (2). Ayrıca PKOS' lu kadınların %80-100' ü PKO morfolojisine sahipken idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir (24,25).

3. Hormon çalışmaları:

PKOS klinik bir tanıdır, az sayıda laboratuvar tahlili gerekir. Tedavi öncesi yapılacak bu tanısal girişimlerle PKOS semptomlarının bazılarını taşıyan hastalıkların ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PKOS' ta serum tT, DHEA-S ve 17-OHP ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir.

T ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryan veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (3). Bu açıdan en iyi gösterge serum tT konsantrasyonudur. 150 ng /dl altındaki T değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda tT' nin 60 ng/dl' nin üzerinde olması PKOS tanısında anlamlıdır. Dehidroepianrostenedion sülfat (DHEA-S) seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir.

SHBG ve plazma sT seviyeleri de faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG' ye daha az androjen bağlanmasından dolayı PKOS' ta biyolojik olarak aktif sT ölçümünün daha faydalı olacağını söyleyenler vardır. Fakat sT ölçümü daha pahalı bir yöntemdir.

Androstenedion (A) tanı açısından total T' ye benzer özelliktedir. Ancak PKOS tanısında A kullanımına yönelik daha az bilgi vardır. A; overler ve adrenal bez tarafından sekrete edilen androjendir. SHBG' ye bağlanmadığı için tahmini total bağlı olmayan androjen sekresyonunu verir (51).

Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken 21 hidrokstilaz eksikliği olan non-klasik KAH' ı ekarte etmek için 17 OHP düzeyine bakılır. Sonuç 3 ng/ml' nin altında ise non-klasik KAH güvenilir Şekilde ekarte edilir (52).

PKOS' lu kadınlarda %35' e varan oranlarda prolaktin (PRL) yüksekliğinden bahsedildiğinden bu hormonun ölçümleri de faydalıdır.

PKOS' lu hastalarda FSH normal ya da düşük, LH tonik olarak yüksektir. LH değerleri PKOS' lu kadınlarda ortalama %40 oranında yüksektir (53). Özellikle zayıf PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranı ikiden büyük olup ŐiŐmanlarda ise bu oran normaldir. LH yüksekliğinin başarılı Oİ' ye zarar verdiği ve düşük insidansını artırdığı düşünülür. Dahası FSH konsantrasyonunun beklenmeyen Şekilde yüksek olması klinikte grlemeyebilen ovaryan rezerv problemini gösterebilir.

4. İnsülin direncinin tespiti:

İD' nin tanısı kolay değildir. İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, glisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve homeostasis model assessment (HOMA)' dır. Pratikte en sık kullanılanlar açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı, OGTT ve HOMA' dır (54,55).

Açlık kan Şekeri (AKŞ) nemli bir göstergedir. Hiperandrojenemik anovulatuvar tüm kadınlara 75 gr OGTT yapılmalıdır. Normal açlık insülin miktarının üst seviyesi çoğu laboratuvarında 10-20 μ U/dl olarak llmŐtir. AKŞ/insülin oranının <4,5 olması PKOS' lu hastalarda insülin rezistansının bir göstergesidir (56).

PKOS' UN AYIRICI TANISI

PKOS hem fonksiyonel hem de neoplastik birçok patoloji ile benzer semptomlar vermektedir. Tedaviye başlamadan önce yapılacak tanısal iŐlemlerle PKOS semptomlarının bazılarını taşıyan hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. AŞağıda PKOS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar liste halinde verilmiştir:

- Androjen sekrete eden tümörler (sertoli-leydig hücreli, granüloza-teka hücreli, adrenal adenom, adrenal karsinom)
- Eksojen androjen alımı (danazol, androjenik oral kontraseptifler)

- Nonklasik kongenital adrenal hiperplazi
- Cushing sendromu, akromegali
- İnsülin salınımında genetik defekt
- Primer hipotalamik amenore, primer ovarian yetmezlik
- Tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi
- İdiyopatik hirsutizm, hipertekozis
- Ciddi insülin rezistansı sendromları (Leprechaunism, konjenital lipoatrofi, lipodistrofi sendromları)

OVULASYONUN TEMEL FİZYOLOJİSİ

Pubertede ovaryan kortekste yüzbinlerce primardiyal folikül vardır. Gn'lerden bağımsız şekilde bilinmeyen sinyallere cevap olarak yüzlerce primordiyal folikül gelişmeye başlar. Erken foliküler gelişim döneminde oosit büyür ve granüloza hücreleri preantral folikül oluşturmak üzere çoğalır. İstirahat halindeki inaktif primordiyal folikülden primer folikül gelişim dönemine (recruitment) kadarki folikülogenez dönemi Gn'lere bağımlı olmamasına rağmen sonraki basamaklar için yeterli Gn uyarısı gereklidir. Yeterli gonadotropik uyarı olmazsa foliküller atreziye gider. Recruitment döneminden sonra foliküllerin %99'undan fazlası atreziye giderken %1'inden azı ovulasyonla sonlanır (57). Recruitmentte giren folikülden ovulatuvar folikül gelişebilmesi için gereken süre, yaklaşık 85 günlük birkaç menstuel siklusu içerir (4,57). Bu aşamada antral foliküller akut bir şekilde gelişimin ileri evreleri için FSH'ya bağımlı hale gelir (58). Menstruasyondan önce doğal siklularda östrojen düzeylerindeki azalma ile santral negatif feed back etki ortadan kalkar ve Gn düzeylerinde artış meydana gelir (59). İki hücre iki Gn teorisine göre insanlardaki preantral ve antral foliküllerde LH reseptörleri yalnız teka hücrelerinde FSH reseptörleri ise yalnız granüloza hücrelerinde bulunmaktadır. Tekal doku LH'ya yanıt olarak androjen üretir. Bu androjenler granüloza hücrelerinde FSH uyarımlı aromatzasyonla östrojenlere dönüştürülür. FSH, granüloza hücre proliferasyonunu ve diferansiasyonunu stimüle ederken daha fazla FSH reseptör oluşumunu ve aromataz üretimini de artırır (59). LH, östrojen sekresyonu için substrat olmak üzere granüloza hücrelerine geçen A'nın teka hücrelerinde üretimini stimüle eder. Bu basamak FSH ile indüklenen aromataz enzimi tarafından katalize edilir. Foliküler gelişim başlamadan önce FSH konsantrasyonları belli bir düzeyin üzerine çıkmalıdır (FSH treshold). Tresholdun geçildiği bu periyot (FSH penceresi), normal siklusta

daha büyük foliküller tarafından üretilen artan östrojen düzeylerinin negatif feed back etkisine bir cevap olarak erken midfoliküler fazda oluşan FSH' daki dereceli azalma ile sınırlandırılır (59). FSH reseptörlerinin daha az sayıda olduğu küçük foliküller FSH tresholdunun altındaki FSH düzeyleri ile daha fazla stimüle edilmez ve atreziye giderler (60). Bundan dolayı her siklusta yüzlerce primordiyal folikülün gelişmeye başlamasına rağmen genellikle tek bir folikül ovulasyon aşamasına ulaşır.

Matür preovulatuvar folikül tarafından üretilen E₂ düzeyinin hızla artması ovulasyonu başlatacak olan midsiklustaki LH pikini kolaylaştırır. Dolaşımdaki E₂' nin düzeyi ve bunun süresi LH pikinin ne zaman oluşacağını belirleyen faktör olarak görülmektedir. E₂' nin maksimum konsantrasyona ulaşmasından 24-36 saat ve LH pikinden yaklaşık 12 saat sonra ovulasyon oluşur (4,61). Granüloza ve teka hücrelerinin anjiogenezis ve luteinizasyonu sonucunda korpus luteum oluşur. Korpus luteumun ömrü ve steroidojenik kapasitesi sürekli tonik LH sekresyonuna bağlıdır (4). Luteinizasyondan sonra P' nin primer steroidal hormon olmasına yol açan steroid hormon üretiminde değişiklik meydana gelir. Korpus luteumda ayrıca östrojen üretme kapasitesi de vardır. İmplantasyon ve gebelikle beraber trofoblastlardan hCG üretimi korpus luteum fonksiyonunun devamlılığını sağlar. Luteal P, plasentanın P üretimini üstleneceği zamana kadar yaklaşık 8 hafta gereklidir. Gebelik oluşmazsa çok seyrek LH pulslarının sonucu olarak LH düzeyleri, korpus luteumun devamlılığını sağlayacak düzeyden çok aşağıda olacaktır (59). Korpus luteum regrese olarak P ve E düzeylerinde azalma meydana gelir ve menstruel kanama oluşur. FSH düzeyleri, E' nin negatif feed back etkisinin olmamasından dolayı yükselir ve tekrar yüzlerce folikül gelişmeye başlar.

ANOVULASYONUN WHO SINIFLAMASI

WHO grup I: Hipotalamo-Pituiter Yetmezlik. Bu grupta hipotalomopituiter düzeyde defekt vardır. FSH ya da PRL düzeyleri normal ya da düşük olmakla beraber östrojen eksikliği mevcuttur. Bunlarda tipik olarak amenore vardır. P challenge testine cevap olarak kanama meydana gelmez. Genellikle ovulasyon için pulsatil GnRH infüzyonları ya da enjektabl Gn' ler gereklidir.

WHO grup II: Hipotalamo-Pituiter Disfonksiyon. Bu kadınlarda östrojen eksikliği yoktur. FSH ve PRL düzeyleri normaldir. Tipik olarak oligomenoreleri vardır. Ancak amenore ya da anovulatuvar sikluslar olabilir. P challenge testine cevap olarak kanama görülür. Bu tip anovulasyon, en sık anovulasyon tipidir ve

PKOS bu grubun içindedir. Bu grup için insülin sensitizanlar, KS ve son zamanlarda AI' ler gibi oral ajanlar OI' de faydalıdır.

WHO grup III: Ovaryan Yetmezlik. Bu kadınlarda da esas olarak bozulmuş ovaryan rezerv ve azalmış ovaryan folikül sayısına bağlı olan primer ovaryan yetmezliğe sekonder olarak artmış Gn düzeyleri vardır. Bunlar çeşitli ovaryan stimülasyon metotlarına dirençlidirler ve bunların infertilitesine en iyi yaklaşım oosit alımıdır (4).

PKOS' TA OVULASYON İNDÜKSİYONU

PKOS' da etyolojinin hala net olmaması ve klinik görünümünün çok çeşitli olması, semptomlara yönelik tedaviyi gündeme getirmiştir. Tedavide amaç endometriumun karşılanmamış östrojenin mitojenik etkilerinden korunması, menstruel siklus, ovulasyon ve fertilitenin düzeltilmesi, hirsutizm, akne, sebore gibi kozmetik problemlerin düzeltilmesi ve hastalığın uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarından koruma sağlanmasıdır.

PKOS' da ovulasyon indüksiyonunda eğer VKİ artmış ise öncelikle kilo kaybı tedavinin ilk basamağıdır. Medikal OI' de ilk basamak tedavi KS ile OI' dir. İD' nin patofizyolojide önemli olduğu için insülin sensitize edici ajanlar tek başına ya da OI' de kullanılan diğer ajanlarla kombine edilebilir. KS' ye cevap vermeyen olgularda Gn' lerle OI uygulanır. Yine gebelik elde edilemezse ovaryan cerrahi veya İVF yapılır. L ile OI, ilk basamakta kullanılan KS' ye alternatif bir yöntemdir.

Kilo kaybı ve egzersiz

PKOS' lu kadınlarda artmış vücut yağ miktarı, İD ve bununla ilişkili klinik sekelleri kolaylaştırır. Santral obezite ve VKİ; İD, hiperinsülinemi ve hiperandrojeneminin majör belirleyicileridir. 1741 PKOS' lu hastanın yer aldığı geniş bir çalışmada VKİ 30 kg/m^2 ' den yüksek olan kadınların infertilite oranı VKİ' si 30 kg/m^2 den düşük olan kadınlara göre %40 daha fazla olduğu görülmüştür (6).

Dolaşımdaki insülin ve androjenlerin düşürülmesi tek başına spontan ovulasyonu sağlayabileceğinden zayıflama tedavisi PKOS' ta ilk seçenek olmalıdır. İdeal zayıflama için VKİ 27 kg/m^2 ' nin altına inmelidir. Bunun için diyet ve egzersiz programları önemlidir. Kardiyovasküler risklerin ve diğer metabolik risklerin azaltılmasında da en önemli komponent zayıflamadır (46).

Ovulasyonu indükleyici ajanlar VKİ $28-30 \text{ kg/m}^2$ ' nin üzerinde olan hastalarda daha az etkilidir (1). Bu nedenle VKİ 26 kg/m^2 ' den yüksek olan hastalarda bütün tedavilerin başlangıcı ve ana komponenti kilo kaybıdır.

Kilo kaybı sonucunda obez PKOS' lularda daha çok obeziteyle ilişkili hiperinsülinemideki düzelmeye bağlı olarak ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmde belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (6,52). Kilo kaybı ile gebelik oranlarında da düzelmeler olur (6). Ayrıca obez infertil kadınlardaki kilo kaybı ile ovulatuvar disfonksiyon devam etse bile tüm infertilite tedavilerinin sonuçlarında daha iyi reproduktif cevaplara yol açar (62).

Clark ve ark. (9) ağırlıkta %5' lik azalmanın bile hiperandrojenemiye düzelttiğini, İD' yi azalttığını, ovulasyon ve infertiliteyi düzelttiğini göstermişlerdir.

Kilo kaybedemeyen obez PKOS' lu kadınlar, hiperinsülinemi ve sonuçlarının olduğu normal ağırlıktaki kadınlar ve kilo kaybının ovulasyonu sağlayamadığı durumlar için medikal ovulasyon indüksiyonu bir sonraki basamaktır (1).

Medikal ovulasyon indüksiyonu

Tedavinin prensibi overleri tek bir matür folikül elde etmek için stimüle etmek, ovulasyonu indüklemek ve doğal ilişki ya da intrauterin inseminasyon (İÜİ) ile fertilizasyon ve gebelik oluşumunu sağlamaktır. Bunun ana basamakları şu şekildedir: Hastanın tanısını koymak için tam ve geniş bir değerlendirme yapılması, eğer altta yatan bir neden varsa onun düzeltilmesi gereklidir. Bir adet matür folikül oluşumunu stimüle etmek için uygun ilacın tespit edilmesi ve ovaryan cevabın tespiti için sıkı ve dikkatli bir monitörizasyon (USG ya da biyokimyasal testler ile) gereklidir. İlacın dozunun kişiye göre ayarlanması ve yan etki ve komplikasyonlarının önlenmesi, folikül uygun boyuta ulaştığı zaman ovulasyon tetikleyicilerinin kullanılması ile ovulasyonun sağlanması, zamanlanmış cinsel ilişki ya da İÜİ yapılması ve gebelik testini içerir.

- **Klomifen sitrat (KS):**

KS kırk yılı aşkın süredir Oİ için kullanılan bir nonsteroidal trifeniletilen derivativesidir (17,63). Özellikle PKOS olmak üzere östrojeni normal olan kadınlardaki ovulatuvar bozuklukların tedavisinde ilk seçenektir. KS iki farklı stereoizomerin rasemik karışımıdır: Enklomifen ve zuklomifen. Enklomifen daha potent bir izomerdir ve primer olarak KS' nin ovulasyon indükleyici etkilerinden sorumludur (63). Enklomifen düzeyleri kanda hızlıca temizlenirken zuklomifen çok daha yavaş bir hızla temizlenir (64). Bu daha az aktif olan izomerin düzeyleri tedaviden sonraki bir aydan daha fazla sürede dolaşımda tespit edilebilir ve diğer tedavi sikluslarında birikebilir.

KS' nin östrojenik ve antiöstrojenik etkileri vardır. Östrojen reseptörlerine bağlanarak etki eder. Östrojenden farklı olarak daha uzun bir süre östrojen reseptörlerine bağlanır (doğal östrojenin reseptörlere bağlı kaldığı süre saatler sürerken KS' ninki haftalarca devam eder). Bu uzun süreli bağlanmadan dolayı östrojen reseptör yenilenme mekanizması ile etkileşerek bu reseptörlerin konsantrasyonunu azaltır (59,63). Ovulasyon indüksiyonundaki rolü hipotalamo-hipofizer seviyede östrojenin negatif feedback etkisini önlemesine bağlanmıştır (52). Ayrıca normal östrojen reseptörleri ile oluşan feed back mekanizmalar uzamış östrojen reseptör azalmasının sonucu olarak bloke olur. Bu normal negatif feed back mekanizmasının bozulması sonucu FSH penceresi genişleyerek multipl foliküler gelişim ve multipl gebeliğe neden olur.

Başlangıç tedavisi olarak spontan ya da P ile indüklenmiş siklusun 2-5. gününde (64) başlanıp, 5 gün 50 mg/gün kullanılır. Eğer ovulasyon olmazsa takip eden sikluslarda doz her siklus 50 mg/gün artırılıp 5 gün 150–200 mg/gün' e çıkılabilir (52). Eğer 3–4 siklusta yüksek doza (150 mg/gün KS) rağmen ovulasyon olmazsa KS' ye dirençli kabul edilir (5,6). PKOS' lu anovulatuvar kadınların %20-25'i KS' ye cevap vermez. Bu hastalar KS' ye cevap verenlere göre daha obez, daha hiperandrojenik ve insülin rezistandır (8,53,65).

Başarısız tedavi sikluslarından sonra sıkça oluşan fonksiyonel ovaryan kistlerdir. Gebeliğin olduğu sikluslarda bile OHSS nadirdir. Diğer yan etkiler vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları, mizaç değişiklikleridir. Nadiren görme problemleri oluşabilir, geri dönüşümlüdür ve oluşursa tedavi kesilip alternatif tedavilere geçilir.

Multipl gebelik oranları %5-10 arasındadır (63,64). Bunların büyük çoğunluğunu ikiz gebelikler oluşturur. Bunlardan %1' inde üçüz ya da daha fazla sayıda çoğul gebelik oluşur (52).

KS' nin gelişen fetus üzerine teratojenik etkilerinin olduğuna yönelik teorilerin olmasına rağmen fetusun KS ve metabolitlerine maruz kalmasıyla yüksek spontan abortus ve doğum defekti arasındaki ilişkiyi açıklayan zayıf deliller vardır (52). KS' nin gebelik riskinin kategori X olduğu varsayılır (17). Bu durum KS' nin yarı ömrünün 5 gün–3 hafta kadar uzun olduğu ve vücut yağında depolandığı göz önüne alındığında önemlidir.

50 mg/gün KS ile %50 oranında ovulasyon elde edilmiştir (52). KS tedavisi sonrası PKOS' lu hastaların %70-80' inde ovulasyon elde edilirken bunların sadece

%40' ında gebelik oluşur, aynı çalışmalardaki abortus oranları %13-25' tir (8,12,13). Ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki büyük farklılığın ve yüksek abortus oranlarının en muhtemel sebebi, KS' nin uzun yarı ömrüne bağlı östrojen reseptörlerinde yaptığı down regülasyon sonucunda periferik hedef dokularda özellikle servikal mukus üretimi ve endometriyum üzerine istenmeyen antiöstrojenik etkileri olabilir (13,52). Gonen ve ark. (66) açıklanamamış infertilite nedeniyle KS kullanan kadınların %30' unda implantasyon için yeterli kalınlıktan daha az endometriyal kalınlık tespit ettiler. Ovulasyon sırasında endometriyal kalınlık 8 mm' den az ise konsepsiyon için kötü prognoz göstergesidir (64). Ayrıca erken luteal fazda ve periimplantasyon evresinde azalmış uterin kan akımı bir kısım hastada bile olsa zayıf KS tedavisi sonuçlarını açıklayabilir (13,67). Diğer vakalarda luteal faz yetmezliği oluşabilir (52).

KS tedavisinin sonuçların iyileştirilmesi için yapılan tedavilerin (ilave östrojen kullanımı, tedaviye menstruel siklusun daha erken döneminde başlanması gibi) hiçbiri KS' nin periferik antiöstrojenik etkilerinden kaçınmada tam olarak başarılı olamamıştır.

- **Aromataz inhibitörleri:**

KS ovulasyonu başarılı bir şekilde indüklemesine rağmen endometriyumda ve servikal mukusta gebeliği önleyebilecek antiöstrojenik yan etkilere sahiptir. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanların dezavantaj ve problemleri; yaşamı tehdit edebilen OHSS riski, yüksek çoğul gebelik riski, yüksek ovulasyon oranına rağmen düşük gebelik oranları (özellikle KS' de), kötü obstetrik sonuç, özellikle FSH tedavisinde yoğun monitorizasyon ihtiyacı ve yine özellikle FSH' da yüksek maliyettir.

Bu yan etkilerin olmadığı yeni bir oral, düşük maliyetli, yalnız ya da diğer infertilite tedavi yöntemleri ile beraber kullanıldığında minimal stimülasyonla gebelik oranlarını artıran Oİ metodunu bulmaya yönelik çalışmalar yapıldı. Aromatazın östrojenin santral negatif feedback etkisini suprese etmede önemli bir hedef olduğu belirlenmiştir ve yeni spesifik aromataz inhibitörlerinin bulunmasıyla bu ilaçlarla çalışmalar başlamıştır. Aİ' ler oral olarak kullanılırlar, kullanımları kolaydır, rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptirler. Yaygın olarak kullanılan Aİ, L' dir.

Aromataz, A ve T' nin sırasıyla E₁ ve E₂' ye dönüşmesi gibi östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden sit P450 hemoprotein içeren mikrozomal bir enzimdir (P450 arom, CYP19 geninin ürünüdür) (69,70).

Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, KC, meme dokusu ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda mevcuttur (15,70). Dolaşımdaki E₂' nin ana kaynağı premenopozal kadında overler, postmenopozal kadında yağ dokusudur (67). Aİ' ler geniş bir hastalık spektrumunda kullanılabilirler. Hastalardaki ciddi rahatsızlıklar klinik özellikleri oluşturmak için E₂' ye gereksinim duyarlar. Bu seks steroidlerinin etkilerinin ortadan kaldırılması belirti ve bulguları düzeltmektedir. Bu hastalıklar arasında; meme ve endometriyum hiperplazi ve neoplazisi, jinekomasti, prematür telarş, erken ya da geç puberte, mastodiniya, oligo ya da anovulasyon, myoma uteri ve endometriyozis yer almaktadır (16).

Aromataz östrojen üretiminin biyosentezindeki terminal bir basamak olmasından dolayı selektif inhibisyon için iyi bir hedefdir. Son 20 yıldır çok sayıda aromataz inhibitörü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunlardan en başarılı olan 3. kuşak aromataz inhibitörleridir. Aİ' ler esas olarak postmenopozal kadınlarda meme ca tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Aİ' ler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır: 1, 2 ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid; reverzibl ve irreverzibl (16,18,67). Aİ' lerin sınıflandırılması tablo 1' de gösterilmiştir. Letrozol, triazol derivativesidir, oldukça potent, selektif, kompetitif ve geri dönüşümlü bir Aİ' dir (69).

Tablo I: Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması (18)

Jenerasyon	Nonsteroidal (reverzibl, tip II)	Steroid (irreverzibl, tip I)
I		Aminoglutethimide
II	Rogletimide Fadrozole	Formestane
III	Anastrozole Letrozole Vorozole	Exemestane

Birinci kuşak Aİ aminoglutetimiddir. Medikal adrenektomiye neden olan nonspesifik steroid inhibitördür. Yan etkileri letarji, bulantı, döküntü ve ateştir (15). Formestan ikinci kuşak Aİ' dir, daha selektif ve yan etkileri daha azdır.

Bununla birlikte intramüsküler uygulanır ve birçok hastada lokal reaksiyonlar olmaktadır (15).

İlk iki kuşak Aİ' lerin başarısızlığı esas olarak var olan önemli yan etkileri ve aromataz enzimini inhibe etmede potensleri ya da spesifitelerinin yeterli görülmemesine bağlıdır.

3. kuşak aromataz inhibitörleri:

Bu grupta nonsteroidal ajan olarak anastrozole ve letrozole, steroidal ajan olarak exemestane yer alır.

Anastrozole [ZN 1033 (Arimidex; Astra Zeneca, USA)] ve letrozole [CGS 20267 (Femara; Novartis, USA)] potent, selektif, reverzibl, kompetitif aromataz inhibitörleridir. 1-5 mg/gün kullanımında östrojen düzeylerini %97-99' dan daha fazla azaltarak birçok sensitif yöntemle ölçülemeyecek düzeye düşürürler (5,15). Oral kullanımdan sonra tamamen abzorbe olurlar (13). Ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 45 saattir (30-60 saat arasında değişir) (17). Sistemik dolaşımdan esas olarak karaciğer yoluyla temizlenir. Ilımlı gastrointestinal bozukluklar yan etkilerinin çoğunluğunu oluşturur. Ancak bunlar nadiren tedaviyi etkilerler. Diğer yan etkiler asteni, sıcak basması, baş ağrısı ve bel ağrısıdır (15).

Exemestane (Aromasin) steroidal yapıda, aromatazın suisit inhibitörüdür (aromataz inaktivatörü). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Ancak irreversible olduğundan dolayı aromatazı inhibe edici etkisi potansiyel olarak daha uzundur (71).

3. kuşak Aİ' lerin avantajları aşağıda listelenmiştir (18):

- Aromataz enzimini oldukça potent şekilde inhibe ederler.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimini çok spesifik olarak inhibe ederler.
- Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları %100' dür.
- Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar (yarı ömürleri yaklaşık 45 saattir), ilaç ve metabolitleri vücutta birikmez. Belirgin aktif bir metaboliti yoktur.
- Günlük kullanımı yıllarca tolere edilebilir, az sayıda orta dereceli yan etkilere ilaveten yüksek toleransı vardır.
- Önemli bir kontrendikasyonu yoktur, güvenlidir, diğerlerine oranla ucuzdur.

Aİ' lerle Oİ' nin hipotezi ve mekanizması:

Hem dolaşımdaki östrojen (esas olarak ovaryan foliküllerden ve yağ ve diğer dokularda androjenlerin periferde dönüştürülmesiyle elde edilir) hem de lokal olarak (beyinde) üretilen östrojen, Gn salınmasına negatif feed back etki yapar (12). Oİ' de aromataz inhibisyonunun başarısı KS' ye benzer şekilde endojen östrojenin Gn salınımına tonik negatif feedback etkisinin yeterli miktarda olmasına bağlıdır (WHO tip II anovulatuvar infertil kadınlar). Hipotalamik anovulasyon ya da ovaryan yetmezliği olan kadınlarda (WHO tip I ve III anovulatuvar infertil kadınlar) Gn salınımını inhibe edecek yeterli miktarda östrojen olmadığı için Aİ' lardan fayda görmezler. Menstruel siklusun erken döneminde Aİ kullanılmasıyla KS' de görülen östrojen reseptör azalması olmadan östrojenin negatif feed back etkisi bloke edilebilir. Östrojen reseptörü sayısı azalmadığı için hedef dokularda yan etki oluşumu beklenmemektedir (18).

Santral hipotez: Hipotezimize göre aromatazasyonun inhibisyonuyla tüm dokulardan östrojen üretiminin bloke edilmesiyle hipotalamopituitar aks östrojenin negatif feed back etkisinden kurtulur, böylece Gn sentezi artarak ovaryan foliküllerde stimülasyon meydana gelir. Östrojenin santralde yoksunluğu hipofiz bezi dahil olmak üzere birçok dokuda üretilen aktiviteelerde artışa yol açar ve gonadotrop hücrelerde direkt bir etkiyle FSH sentezini stimüle eder (59). Selektif nonsteroidal Aİ' lerin yarı ömürleri (45 saat) KS' ye oranla daha kısadır ve vücuttan hızlı elimine edildiğinden dolayı bu amaç için idealdirler (13,17).

Aİ' ler KS' de olduğu gibi östrojen reseptörlerinde azalmaya neden olmadığından dolayı normal santral feedback mekanizması sağlam kalır. Dominant folikül büyüdükçe ve östrojen düzeyleri arttıkça normal negatif feedback mekanizması santral olarak meydana gelir ve FSH supresyonu ve daha küçük foliküllerde atreziye yol açar. Tek bir dominant folikül ve monoovulasyon birçok vakada oluşur (72). Monoovulasyon Oİ' de Aİ kullanımının büyük bir avantajıdır. PKOS' lu hastalarda monoovulasyona neden olan bir ilaç özellikle istenir.

PKOS' lu kadınlarda FSH' nin rölatif aşırı supresyonu overde üretilen ve beyinde aromatazasyonla östrojene dönüşen aşırı androjen sonucu olabilir (18). Aİ' ler hem overlerde hem beyinde östrojen üretimini suprese ederler. Bundan dolayı PKOS varlığında Aİ' ler FSH salınımında rebound artışa yol açarak folikül stimülasyonuna ve ovulasyona yol açar. FSH' nin doğal salınımı PKOS' lu hastalarda aromataz inhibisyonuyla değişmeyen dolaşımdaki yüksek inhibin

düzeyleri ile inhibe edilir, bu durum aromataz inhibisyonu ile değişmez (18). Buna ilaveten aromataz inhibisyonu beyinde östrojen reseptörlerini antagonize etmez, folikül gelişiminin başlaması ile artan E₂ ve inhibinin FSH cevabını sınırlayan normal negatif feed back mekanizmayla sonuçlanır. FSH cevabının sınırlandırılması sonucu çok fazla sayıda ovulasyon ve OHSS riski önlenir.

Periferik hipotez: Bu ikinci hipoteze göre AI' ler aynı zamanda intrafoliküler FSH sensitivitesini artırır. Bu durum AI' lerle bloke edilen androjenin östrojene dönüşümünün engellenmesiyle ortaya çıkan intraovaryan androjenlerin artışına bağlı olabilir (12,15). Son bilgilere göre primatlarda erken foliküler büyümede androjenlerin stimülatör rolü desteklenmektedir (73). Testesteronun primatlarda foliküler FSH reseptör ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Böylece gelişen foliküllerin FSH' ya duyarlılığında artışa yol açar. Buna göre androjenler indirekt olarak FSH' nin etkilerini arttırarak foliküler büyüme ve östrojen biyosentezini başlattığı söylenebilir (59).

Aynı zamanda foliküllerdeki androjen birikimi FSH' nin folikülogenezisi başlatma etkisi ile sinerjistik etkisi olan IGF-1' i stimüle edebilir (59). PKOS' lu kadınlarda intraovaryan androjen artışına neden olan ovaryan rölatif bir aromataz yetmezliği vardır. İntraovaryan androjen artışı overlerde polikistik morfolojiden sorumlu olan çok sayıda küçük foliküllerin gelişimine neden olabilmektedir.

Yukarıda açıklandığı gibi androjenler FSH reseptör ekspresyonunu arttırarak foliküllerin FSH' ya duyarlılığını arttırlar. Böylece PKOS' ta overler FSH' daki bir artışa oldukça sensitif olurlar. Bu artış eksojen Gn uygulaması ya da aromataz inhibisyonu ile azalan santral östrojen feedback etkisinin sonucu olarak endojen FSH' da artış yoluyla olabilir. İkinci durumda normal östrojen feedback mekanizmasından dolayı FSH' daki küçük bir rölatif artış genellikle monofoliküler ovulasyona yol açar böylece OHSS riski önlenmiş olur.

Periferik hipotezin başka bir elemanı endometriyumdaki östrojen reseptörleridir. Dolaşımda ve periferik hedef dokulardaki östrojen konsantrasyonunun supresyonuna yol açan aromataz inhibisyonu, endometriyumdaki östrojen sekresyonunun düzelmesiyle hızlı bir endometriyal büyümeye yol açan östrojen reseptörü up regülasyonuna neden olur. Ayrıca östrojen kendi reseptörlerinin sayısını, ubikuitinasyonunu stimüle ederek azaltır. Böylece reseptörlerde hızlı bir azalma meydana gelir. Östrojenin olmadığı durumlarda ubikuitinasyon azalarak östrojen reseptörleri artar ve ardından yapılacak östrojen

uygulanmasına sensitivite artar (59). Her iki mekanizma da endometriyumun östrojene sensitivitesini arttırabilir. Buna bağlı olarak östrojene endometriyal sensitivite artabilir ve endometriyal epitelyum ve stromada hızlı bir çoğalma ve uterus ve endometriyumun kan akımında bir artış meydana gelir (18). Sonuç olarak normal endometriyal büyüme ve kalınlık foliküler matürasyonla eş zamanlı olur.

Aİ' lerin Oİ' ndaki endikasyonları:

Yalnız başına ya da diğer ilaçlarla beraber adjuvan olarak kullanılabilir. Aİ' lerin yalnız kullanılmasındaki büyük bir avantaj sağlam bir östrojen negatif feedback etkisinin sonucu olarak PKOS gibi anovulatuvar infertilitede monofoliküler ovulasyon elde edilebilmesidir.

Multipl ovulasyon elde etmek için Aİ' ler gelişen preovulatuvar folikül sayısını arttırmak ve tedavinin sonuçlarını iyileştirmek amacıyla FSH enjeksiyonları ile beraber kullanılabilir. Aİ' ler FSH' ya ovaryan cevabı arttırarak beraber kullanımında gerekli FSH miktarında anlamlı derecede azalmaya neden olurlar (74). Aynı zamanda FSH' ya zayıf cevabı olanlarda stimülasyona anlamlı derecede daha iyi cevap alındığı bildirilmiştir (75). FSH enjeksiyonlarının maliyeti özellikle YÜT' de olmak üzere infertilite tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Optimum ovaryan stimülasyon için gerekli FSH dozu, Aİ ile beraber kullanımında azalacağından dolayı infertilite tedavisinin maliyeti de azalacaktır. Böylece YÜT daha geniş bir grup infertil çift için ulaşılabilir olacaktır.

Aİ' lerinin Oİ' deki kullanım dozları:

Optimal doz ve rejim henüz belli değildir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında Oİ için kullanılan Aİ, L' dir. Kullanım şekli genellikle siklusun 3-7. günlerinde 2,5 mg/gün şeklindedir. 2,5 mg' lık doz meme kanserinin hormonal tedavisinde L' nin günlük dozundan, 5 günlük tedavi ise KS tedavisinden uyarlanmıştır. 3-7. günlerde kullanılması L' nin vücuttan atılması ve ovulasyon zamanında kalan miktarın ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar. Birkaç çalışmada anastrozol de 3-7. günlerde 1 mg/gün şeklinde kullanılmıştır (76). Mevcut bilgilere göre L ve anastrozolun özellikle Oİ' deki etkisizlikleri olmak üzere klinik olarak önemli farmakolojik farklılıklarının olup olmadığı belli değildir.

Tek doz rejimi tek uygulamadan dolayı kolaydır. Tek doz rejiminin iki amacı vardır. Birincisi istendiği zaman menstruel siklusun erken döneminde en yüksek östrojen supresyonunun sağlanması, ikincisi Aİ' lerin en yüksek güvenilirliğinin

sağlanması ve fertilizasyon embriyogenezinin kritik son aşamasından önce Aİ'lerin klirensinin sağlanmasıdır (77). Tek doz uygulamanın güvenli olmasının yanında hastalar tarafından da daha kolay uygulanır. Aİ'lerin terapötik ve toksik dozları arasındaki farkın çok olmasından dolayı güvenilirliğine bağlı olarak ciddi bir problem olmadan yüksek dozda kullanılabilirdiği düşünülür. 60 mg kadar tek doz anastrozol ve L herhangi bir yan etki olmadan kullanılabilir (18).

Aİ'lerin yan etkileri ve buna yönelik endişeler:

Klinikte nonsteroidal Aİ'ler genellikle iyi tolere edilir. Ana yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, GİS hadiseleri (bulantı, kusma, vb) ve baş ağrısıdır. Bu yan etkiler aylarca günlük olarak Aİ kullanmış ileri evre meme kanserli yaşlı kadınlarda görülmektedir. Oİ amacıyla kısa süreli Aİ kullanmış sağlıklı genç kadınlarda yan etkiler daha az beklenmektedir. Buna ilaveten sıcak basması ve premenstruel sendrom tipi semptomlar gibi az sayıdaki yan etkiler KS'ye oranla Aİ'lerde daha sık görülmektedir.

Gebelikte istenmeyerek uygulanmış letrozolün teratojenik etkileri olduğuna yönelik endişeler olmasına rağmen son olarak yapılmış güvenli çalışmalarda hayvan embriyo gelişimi üzerine anastrozolün teratojenik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (59). Aİ'lerin yarı ömrünün kısa olmasından dolayı implantasyondan önce erken foliküler fazda elimine olurlar. Oİ için Aİ'lerin kullanımından sonraki gebelik sonuçlarına yönelik temel bilgiler bu endikasyon için bu ilaçların güvenli olarak kullanılabilirdiğini desteklemektedir. Bu ilaçların Oİ amacıyla kullanımından önce tüm hastalarda gebeliğin olmadığı gösterilmelidir.

• **Metformin:**

PKOS' da hiperinsülineminin hiperandrojenizmin ortaya çıkması ve folikülogenezisin durmasındaki rolüne dayanarak insülin duyarlılaştırıcı ilaçların bu hastalıkta normal endokrinolojik ve klinik özellikleri düzeltmede faydalı olabileceği söylenebilir. En sık tercih edilen insülin duyarlılaştırıcı ajanlar metformin ve thiazolidinedionlardır (rosiglitazon, troglitazon ve pioglitazon) (24,29).

Metformin, biguanid grubu bir oral antihiperglisemik ajandır, FDA'ya göre kategori B olup tip 2 DM tedavisinde kullanılır. Glukozun hepatik çıkışını baskılar, intestinal emilimini azaltır, periferik dokularda insülin aracılı kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (36,78). Hipergliseminin tedavisinde kullanılırken normoglisemik hastalarda

hipoglisemiye yol açmaz. Kilo kaybını başaramayan obez hastalar ya da normal kilolu olup İD olan hastalarda M gibi insülin sensitizan ajanlar kullanılabilir.

Hedef dozu 1500 mg' dan 2550 mg' a kadar değişebilir (78). Metformin kullanımıyla ovulasyonun dönmesi, konsepsiyon, hirsutizmin düzelmesi ya da vücut ağırlığı ve kompozisyonunun ideal hale gelmesi gibi artmış insülin sensitivitesinin klinik sonuçlarının ortaya çıkması için 2-9 ay gereklidir (79).

Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını arttırıp, bunun sonucunda dolaşımdaki sT seviyelerini azaltarak sağlar. Aynı zamanda sitokrom P450c17a aktivitesinin etkisini kısıtlayarak, adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (78,80). Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG seviyesi, menstruel siklusta düzelmeye, kılınmada azalma, kilo kaybı, ovulasyonu sağlayarak gebeliğin gerçekleşmesini kolaylaştırıcı etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve gestasyonel diabetes insidansında azalma sağlar. Uzun dönemde ise; DM insidansında azalma, trigliserit ve LDL kolesterolde azalma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde artma, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve lipoprotein-a düzeyinde azalma sağlamıştır (81). Bazal insülin direnci düşükse metformin gibi bir insülin sensitizan ilaçtan yarar beklenmemelidir.

En sık yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, şişkinlik, hazımsızlık ve karında rahatsızlık hissidir. Metformin kullanımından önce hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olmalıdır. Metformin kullananlarda nadir görülen bir yan etki de laktik asidozdur. Ovulasyon indüksiyonunda metformin yalnız başına ya da klomifen veya Gn' lere ilaveten kullanılmıştır. Aromataz inhibitörü ile beraber kullanımına yönelik çok kısıtlı sayıda çalışma vardır.

GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2004 - Nisan 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite polikliniğine infertilite şikayeti ile müracaat eden PKOS' lu 32 gönüllü hasta üzerinde yapıldı.

Hastalar müracaat sıralarına göre randomize edilerek 3 gruba ayrıldı. Grup I' e metformin (Glukofen Retard 850 mg, İlsan İltaş) + letrozol (Femara tb 2.5 mg, Novartis), grup II' ye letrozol, grup III' e klomifen sitrat (Klomen tb 50 mg, Koçak) ile Oİ yapıldı. Çalışma öncesi EÜTF' den etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahliller hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi yapılan muayene, tetkik, tedavi ve izlem verilerinin kaydedileceği takip formları hazırlandı. Çalışma öncesi hastaların yaşları, tıbbi öyküleri, daha önce geçirdiği operasyonlar, daha önce aldığı tedaviler, infertilite öyküleri, boyları, kiloları, adet düzenleri, hirsutizm skorları, jinekolojik muayeneleri ve aile anamnezleri infertil hasta takip formlarına kaydedildi.

Hastalara PKOS tanısı '2003 Rotterdam Concensus Conference on PCO' (ESHRE ASRM) kriterlerine göre koyuldu. Bu kriterler;

1. Menstruel düzensizlik (oligo/amenore, oligo/anovulasyon)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
 - Klinik hiperandrojenizm: Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı, kliteromegali)

- Biyokimyasal hiperandrojenizm: Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin ve birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması (DHEAS > 6300 ng/ml, A > 3 ng/ml, sT > 3,9 pg/ml, tT > 80 ng/dl)
3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi (Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³' ün üzerinde olması)

İki adet arası süre 35 gün ve üzeri olan hastalar oligomenoreik kabul edildi. 6 aydan daha uzun süre adet görmeyen hastalar ise amenoreik kabul edildi. Anovulasyon ise 21. gün serum P değerinin <5ng/ml olması şeklinde değerlendirildi.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek kg/m² cinsinden vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Hirsütizm değerlendirmesi için dokuz vücut bölgesine (çene, üst dudak, göğüs, sırt, bel, üst kol, bacak, alt ve üst karın) bakılarak her bölgeye 1-4 arası puan verip modifiye Ferriman - Gallwey skoru (FGS) yapıldı. FGS sekiz ve üzerinde olan hastalarda hirsütizm olduğu kabul edildi.

İlk başvuruda tüm hastalar aynı kişi tarafından Tv-USG ile değerlendirildi. Değerlendirme Shimadzu SDU 350 A 4.5MHz marka ultrason cihazı ile yapıldı. USG' de uterusun şekil ve boyutu endometriyum kalınlığı ve over volümleri değerlendirildi. Over hacimleri Orsini ve ark. (82) tariflerine göre yapıldı: Uzunluk ve derinlik ölçümü parasagittal olarak, genişlik ölçümü transvers kesitte yapıldı. Hacim hesabı ise 0,523 x boy x en x derinlik formülüne göre yapıldı. Her iki over volümü hesaplanarak iki değer ortalaması alındı. Endometriyal kalınlık uterusun longitudinal aksındaki düzlemde tespit edilen en yüksek kalınlık olarak ölçüldü (66).

Tüm hastalar infertildi ve menstruel düzensizlikleri (oligomenore, amenore) mevcuttu. Hastalarda PKOS' a bağlı anovulasyon dışında herhangi bir bilinen infertilite sebebi saptanmadı.

Tüm hastalar ötroid idi ve çalışmadan önceki üç ay içinde herhangi bir hormon ilacı almamışlardı. Hastaların son üç ay içinde yapılan tam kan sayımı ve kan biyokimyası normaldi.

İlk başvuruda tüm hastaların eşlerine ürolojik muayene ve spermioqram yapıldı. Hepsinde spermioqram sonuçları WHO kriterlerine göre normaldi. Ürolojik muayeneleri normaldi.

Başlangıçta tüm hastalara histerosalpingografi (HSG) çekildi. Endometrial kavitesi düzenli her iki tubal pasajı açık olanlar normal kabul edildi. HSG' de şüphesi olanlarda laparoskopi (L/S)–histeroskopi (H/S) planlandı. Fakat çalışmadaki hastaların HSG' leri normal olduğu için L/S-H/S operasyonları yapılmadı. Konjenital uterin anomali, spesifik endokrin anormallikler ve erkek faktörden kaynaklanan durumlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tedavi öncesi hastaların erken foliküler döneminde (spontan veya günde iki kez 5 mg 10 günlük MPA ile indüklenen adetlerinin 3-5. günleri) bazal hormon düzeyleri ölçüldü.

Tüm hastaların tedavi öncesi siklusun 21-22. günlerindeki serum P değerleri ölçüldü. 5ng/ml ve üzerindeki serum P düzeyleri spontan ovulasyon olarak kabul edildi.

Tüm bu testlerden sonra üç gruba randomize edilen hastalardan Grup I' deki hastalara başlangıç testlerinden sonra altı ay sadece günde 3 kez 850 mg dozunda metformin(M) başlandı. Hastaların iki ayda bir karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Bu altı ay sonunda kandan β hCG bakılarak gebelik olmayan hastalara metformine ilaveten spontan veya MPA (Farlutal tb 5 mg, Dilpa) ile indüklenmiş menstruel sikluslarının 3-7. günleri arasında 2.5 mg letrozol ile en fazla altı siklus Oİ uygulandı.

Grup II' deki hastalara letrozol ile Oİ uygulandı. Hastalar letrozolü spontan veya MPA (Farlutal tb 5 mg, Dilpa) ile indüklenmiş menstruel sikluslarının 3-7. günleri arasında 2.5 mg/gün şeklinde kullandılar.

Grup III' te bulunan hastalara klomifen sitrat ile Oİ uygulandı. Hastalar KS' yi spontan veya MPA ile indüklenmiş menstruel sikluslarının 3-7. günleri arasında 100 mg/gün olacak şekilde kullandılar.

Siklusun takibi Tv-USG ile yapıldı. Tüm hastalara siklusun 3. günü bazal USG bakıldı. USG de uterus, endometrium ve overler değerlendirildi. Eğer overlerde 10 mm' den büyük folikül varsa o siklus iptal edildi. Takiplerde 9. gün yine Tv-USG ile endometrial kalınlık ve 10 mm' den büyük folikül sayısı kaydedildi. Daha sonraki takip sıklığı ise dominant folikül (18 mm ve üzeri çapında) gelişinceye kadar iki-üç günde bir olacak şekilde hastaya göre karar verildi.

Takiplerde 18 mm ve üzeri en az bir dominant folikül tespit edildiğinde ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG (Pregnyl 5000 IU/amp. 1x2, Organon) i.m. olarak yapıldı. 14 mm ve üzeri dört ve daha fazla folikül varlığında OHSS

riskinden dolayı hCG yapılmadı, o siklus iptal edildi. Bu hastalara risk anlatılarak bariyer yöntemi ile korunmaları söylendi. Ayrıca midluteal döneme kadar her iki overdeki folikül boyutları 14 mm ve altında olanlarda da hCG yapılmadı, o siklus iptal edildi. Hastalara hCG uygulamasını takiben 24-36. saatten itibaren üç kez güneşirni koitus yapmaları söylendi. Çalışmamızda luteal faz rutin olarak hCG gününden itibaren oral mikronize P (Progesteran kapsül 100mg, 2x1, Koçak) ile desteklendi. Tüm hastaların hCG günü LH ve E₂ seviyeleri ölçülerek, 14 mm ve üzeri folikül sayısı ile endometriyum kalınlıkları kaydedildi. hCG uygulamasından 7-8 gün sonra serum P seviyesine bakılarak 5ng/ml ve üzerinde ise ovulasyon olarak kabul edildi.

hCG uygulama gününü takiben 14. günde beklenen menstruel kanama olmadığında serum β hCG değeri ölçüldü. 10 IU üzerinde β hCG değeri olan hastalar haftalık USG takibine alınarak izlendi. Endometriyal kavitede gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan vakalar klinik gebelik olarak değerlendirildi. Gebelik gelişmeyen hastalarda spontan mensi ya da MPA ile indüklenen adet kanamasını takiben bir sonraki siklusa geçildi. Gruplara ait Oİ takip bilgileri, Oİ takip formuna kaydedildi.

Tedavi süresince hastalar başka hormonal, anti-enflamatuar veya ovulasyonu etkileyecek başka ilaç kullanmadılar.

Bu çalışmadaki hormon ölçümleri EÜTF Nükleer Tıp Ünitesi' nde yapıldı.

- tT (Biosource, Nivelles, Belgium)
- sT (DSL-4900, Texas, USA)
- 11-DOC (MP Biomedicals, LLC, Ohio, USA)
- 17-OHP (DSL-5000, Texas, USA)
- DHEA-S (Biosource, Nivelles, Belgium)
- A (Biosource, Nivelles, Belgium)
- sT₄ (RK-34CT, Izotop, Budapest, Hungary)
- sT₃ (RK-33CT, Izotop, Budapest, Hungary)

hormonları RIA yöntemi ile çalışılırken

- SHBG (Zentech, Angleur, Belgium)
- TSH (RK-1CT5, Izotop, Budapest, Hungary)

hormonları IRMA yöntemi ile çalışıldı. LH, FSH, P, PRL, E₂ (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle çalışıldı. Çalışmadaki tüm biyokimyasal tetkikler ise EÜTF hastanesi Merkez Laboratuvarı' nda yapıldı.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama \pm standart deviasyon ($\bar{x}\pm s.d.$) olarak tanımlandı. Dağılımın normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirilirken normal dağılan gruplar arasındaki farklılık One - way Anova testi ile değerlendirildi. Hangi grubun farklı olduğu ise Scheffe prosedürü kullanılarak saptandı. Normal dağılıma uymayan verilerde ise gruplar arasındaki farklılık Kruskal – Wallis Varyans analizi kullanılarak belirlendi. Hangi grubun farklı olduğu ise Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Nitel verilerin dağılımı ise yüzde olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa Chi - Square (χ^2) testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Oİ takip formu ek-1' de gösterilmiştir.

BULGULAR

Metformin + letrozol (grup I), letrozol (grupII) ve klomifen sitrat (grup III) olarak üç gruba randomize edilen 32 hastanın klinik özellikleri, serbest androjen indeksi (SAİ) ve over volümleri tablo II' de özetlenmiştir. Hastaların klinik özellikleri üç grup arasında benzerlik göstermekte olup yaş, infertilite süresi, VKİ ve FGS' lerinin ortalamaları ve over volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). SAİ' leri karşılaştırıldığında grup III' te ortalama SAİ daha yüksek olmasına rağmen, yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo II. Grupların klinik özellikleri, SAİ ve over volümlerinin karşılaştırılması

	Gruplar			F	P
	Grup I n=10 x ± s.d.	Grup II n=10 x ± s.d.	Grup III n=12 x ± s.d.		
Yaş (yıl)	26.3 ± 4.7	25.7 ± 4.7	24.1 ± 3.7	0.7	0.50
İnfertilite süresi (yıl)	2.9 ± 2.1	4.8 ± 2.3	4.7 ± 3.1	1.7	0.18
VKİ (kg/m ²)	27.9 ± 4.4	26.0 ± 3.9	28.9 ± 6.7	0.8	0.43
Over volümü (cm ³)	15.8 ± 4.2	18.8 ± 7.8	16.9 ± 5.1	0.6	0.52
SAİ (sTx100/SHBG)	11.4 ± 6.2	8.7 ± 6.7	14.3 ± 9.3	1.4	0.25
FGS	9.0 ± 2.3	7.9 ± 3.3	9.2 ± 3.6	0.5	0.59

Her üç gruba ait bazal endokrinolojik verilerin karşılaştırılması tablo III' te gösterilmiş olup gruplar arasında sadece 11-DOC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p<0.05$). Grup III' teki hastaların 11-DOC değerleri grup I ve II' ye göre istatistiksel olarak farklıydı. Diğer bazal endokrinolojik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo III. Grupların bazal endokrinolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar			F	P
	Grup I n=10 x ± s.d.	Grup II n=10 x ± s.d.	Grup III n=12 x ± s.d.		
FSH (mIU/ml)	5.4 ± 1.18	4.9 ± 1.19	4.9 ± 2.16	0.29	0.75
LH (Miu/ml)	11.1 ± 5.0	10.4 ± 4.5	10.8 ± 4.6	0.54	0.94
E ₂ (pg/ml)	61.0 ± 23.9	74.5 ± 72.0	76.1 ± 41.0	0.29	0.74
sT (pg/ml)	2.98 ± 1.03	2.34 ± 1.19	2.68 ± 1.54	0.60	0.55
tT (ng/dl)	91.4 ± 31.4	62.2 ± 21.3	70.1 ± 34.7	2.53	0.09
A (ng/ml)	2.79 ± 0.56	3.12 ± 2.01	3.0 ± 0.81	0.16	0.84
SHBG (nmol/L)	31.1 ± 14.1	34.3 ± 17.5	21.9 ± 7.2	2.60	0.09
DHEA-S (ng/ml)	3510.0 ± 1798.1	3114.7 ± 1562.9	2603.7 ± 1000.0	1.06	0.35
PRL (ng/ml)	13.21 ± 3.40	14.48 ± 4.21	13.03 ± 6.76	0.24	0.78
17-OH-P (ng/ml)	1.37 ± 0.71	1.42 ± 0.37	1.61 ± 0.60	0.52	0.59
11-DOC (ng/ml)	1.92 ± 0.52 ^c	1.78 ± 0.42 ^c	3.08 ± 0.80 ^{a,b}	14.77	0.00
sT ₃ (pg/ml)	2.66 ± 0.56	2.8 ± 0.6	3.1 ± 0.8	1.49	0.24
sT ₄ (pg/ml)	11.4 ± 1.4	11.6 ± 1.6	10.4 ± 4.8	0.42	0.65
TSH (μIU/ml)	1.0 ± 0.5	2.0 ± 1.7	1.3 ± 1.2	1.66	0.27

a: I. gruba göre farklı olan grubu, b: II. gruba göre farklı olan grubu, c: III. gruba göre farklı olan grubu gösterir.

Grupların folikül gelişimi olan tedavi sikluslarındaki hipofizer, ovaryan ve endometriyal yanıtları açısından değerlendirilmesi tablo IV' te özetlenmiştir. 9. gün 10 mm' den büyük folikül sayısı Grup III' te grup I' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). hCG günü 18 mm' den büyük folikül sayısı grup III' te grup I ve II' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.05$), grup I ve II arasında fark yoktu. hCG günü endometriyum kalınlıkları açısından karşılaştırıldıklarında grup III' teki endometriyum kalınlığı grup I ve II' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde ince bulunurken ($p<0.05$), grup I ve II

arasında fark yoktu. hCG günü serum E₂ ve matür folikül başına düşen E₂ miktarı ise grup III' te grup I ve II' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken (p<0.05), grup I ve II arasında fark yoktu. hCG günü, 14 mm' den büyük folikül sayısı, serum LH değeri ve 20-22. gün serum P değeri açısından gruplar arasında fark yoktu (p> 0.05).

Tablo IV. Folikül gelişen sikluslar sırasında görülen hipofizer, ovaryan ve endometriyal cevaplar

	Gruplar						F	P
	N	Grup I x ± s.d.	N	Grup II X ± s.d.	n	Grup III x ± s.d.		
9. gün 10 mm' den büyük folikül sayısı	24	1.12± 0.33 °	28	1.39 ± 0.49	35	1.57 ± 0.65 ^a		0.01
hCG günü	27	14.9 ± 1.14	28	14.2 ± 2.56	33	13.7 ± 1.87	2.66	0.07
hCG günü 14 mm' den ≥ folikül sayısı	27	1.18 ± 0.39	28	1.21 ± 0.41	33	1.45 ± 0.61		0.11
hCG günü 18 mm' den ≥ folikül sayısı	27	1.03 ± 0.19 °	28	1.03 ± 0.18 °	33	1.32 ± 0.59 ^{ab}		0.00
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	27	9.9 ± 1.4 ^c	28	10.1 ± 1.5 ^c	33	7.2 ± 1.5 ^{ab}	37.2 6	0.00
hCG günü serum LH değeri (mIU/ml)	27	18.5 ± 5.2	28	17.1 ± 9.8	33	14.3 ± 5.3	2.83	0.06
hCG günü serum E ₂ değeri (pg/ml)	27	185.6±56.3 ^c	28	186 ± 59.7 ^c	33	395.0±214.2 ^{ab}		0.00
20-22. gün serum P değeri (ng/ml)	27	23.2 ± 6.3	28	27.7 ± 8	33	27.5 ± 12.3	1.92	0.15
Matür folikül başına düşen E ₂ miktarı (pg/ml)	27	181.7±58.2 ^c	28	180.7±55.1 ^c	33	288.6±55.3 ^{ab}	37.7	0.00

a: I. gruba göre farklı olan grubu, b: II. gruba göre farklı olan grubu, c: III. gruba göre farklı olan grubu gösterir.

Grupların ovulasyon oranları açısından karşılaştırılması Tablo V' te verilmiştir. Uygulanan toplam 134 siklusun 88' inde (%65.7) ovulasyon varken 46 (%34.3) siklusta ovulasyon yoktu. Grup I' de 38 siklusun 27' sinde (%71.1), grup II' de 48 siklusun 28' inde (%58.3), grup III' te 48 siklusun 33' ünde (%68.8) ovulasyon vardı. Gruplar arasında ovulasyon oranları açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu (p>0.05).

Tablo V. Tedavi grupları arasındaki ovulasyon oranlarının karşılaştırılması

	Ovulasyon		Toplam	
	Var	Yok		
Grup I	n	27	11	38
	%	71.1	28.9	100
Grup II	n	28	20	48
	%	58,3	41.7	100
Grup III	n	33	15	48
	%	68.8	31.3	100
Toplam	n	88	46	134
	%	65.7	34.3	100

$$X^2 = 1.8 \quad P = 0.39$$

Tedavi sikluslarındaki mono ve multifoliküler gelişimin değerlendirilmesi, Tablo VI' da verilmiştir. Her iki grubun toplamında 134 tedavi siklusunun 88' inde (%65.7) foliküler gelişim sağlanmıştır. Foliküler gelişim olan siklusların 78' inde (%88.6) monofoliküler, 10' unda (%11.4) multifoliküler gelişim izlenmiştir. Grup I' de %96.3, grup II' de %96.4, grup III' te %75.8 oranında tek folikül gelişmiştir. Monofoliküler gelişim açısından grup I ve II arasında fark yoktu. Grup III' te ise grup I ve II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az monofoliküler gelişim izlendi ($p < 0.05$).

Tablo VI. Tedavi gruplarında monofoliküler ve multifoliküler gelişim oranlarının karşılaştırılması

	Foliküler Gelişim		Toplam	
	Monofoliküler	Multifoliküler		
Grup I	N	26	1	27
	%	96.3	3.7	100
Grup II	N	27	1	28
	%	96.4	3.6	100
Grup III	N	25	8	33
	%	75.8	24.2	100
Toplam	N	78	10	88
	%	88.6	11.4	100

$$X^2 = 8.6 \quad P = 0.01$$

Tedavi sikluslarında, siklus başı gebelik oranları tablo VII' de verilmiştir. Toplam 134 tedavi siklusundan 12' sinde (% 9) gebelik oluştu. Oluşan gebeliklerin 4' ü (%33.3) grup I' de, 4' ü (%33.3) grup II' de, 4' ü ise (%33.3) grup III' te idi. Grup I' de %10.5, grup II' de %8.3, grup III' te %8.3 oranında gebelik oluştu. Siklus başına düşen gebelik oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Yine ovulatuvar sikluslar değerlendirildiğinde (tablo VIII), gebelik oranlarında istatistiksel bir fark ortaya çıkmadı ($p>0.05$).

Tablo VII. Tedavi gruplarında siklus başına düşen gebelik oranları

		Gebelik		Toplam
		Var	Yok	
Grup I	n	4	34	38
	%	10.5	89.5	100
Grup II	n	4	44	48
	%	8.3	91.7	100
Grup III	n	4	44	48
	%	8.3	91.7	100
Toplam	n	12	122	134
	%	9	91	100

$$X^2 = 0.16 \quad P = 0.92$$

Tablo VIII. Ovulatuvar siklus başına düşen gebelik oranları

		Gebelik		Toplam
		Var	Yok	
Grup I	N	4	23	27
	%	14.8	85.2	100
Grup II	N	4	24	28
	%	14.3	85.7	100
Grup III	N	4	29	33
	%	12.1	87.9	100
Toplam	N	12	76	88
	%	13.6	86.4	100

$$X^2 = 0.10 \quad P = 0.94$$

Çalışmaya alınan hasta sayılarına göre gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup I' deki 10 hastanın 4' ünde (%40),

grup II' deki 10 hastanın 4' ünde (%40) ve grup III' deki 12 hastanın 4' ünde (%33.3) gebelik oluştu (Tablo IX).

Tablo IX. Hasta başına düşen gebelik oranları

		Gebelik		Toplam
		Var	Yok	
Grup I	n	4	6	10
	%	40	60	100
Grup II	n	4	6	10
	%	40	60	100
Grup III	n	4	8	12
	%	33.3	66.7	100
Toplam	n	12	20	32
	%	37.5	62.5	100

$$X^2 = 0.14$$

$$P = 0.92$$

Oluşan 12 gebeliğin iki tanesi 12. haftadan önce abortusla sonuçlandı. Abortusla sonuçlanan gebeliklerin bir tanesi grup I' de, diğeri grup III' te idi. Gruplar arasında abortus oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup I' de ikisi sezaryen, biri normal yolla olan üç doğum gerçekleşti. Grup II' de ikisi sezaryen, ikisi normal yolla olmak üzere dört doğum olurken, grup III' te elde edilen üç gebelikten biri ikiz gebelik 25. haftada preterm doğum şeklinde sonlandı. Her iki bebek de doğumdan birkaç saat sonra eksitus oldu. Diğer iki gebelik ise normal doğumla sonuçlandı. Bebeklerin hiçbirinde konjenital anomaliye rastlanmadı. Eve giden bebek ve erken doğum oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Tedavi sikluslarında gebeliklerin sonlanma şekilleri

	Gebeliğin sonlanma şekli			Toplam
	Abortus	Erken doğum	Eve canlı bebek götüren hasta sayısı	
Grup I				
n	1	0	3	4
%	25	0	75	100
Grup II				
n	0	0	4	4
%	0	0	100	100
Grup III				
n	1	1	2	4
%	25	25	50	100
Toplam				
n	2	1	9	12
%	16.7	8.3	75	100

$$X^2 = 3.6$$

$$P = 0.45$$

TARTIŞMA

PKOS doğurganlık yaşındaki kadınların %5-10' unu etkilemekte olup, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. Bu yaş grubundaki kadınlarda anovulatuvar infertilite ve menstruel düzensizliğin en sık nedenidir. PKOS' taki anovulasyon, normogonadotropik ve normoöstrojenemik olup (WHO class 2), %75 gibi bir oranla anovulasyonun en sık nedenidir. Genel olarak tüm infertil çiftlerde Oİ' de tedavinin amacı herhangi bir komplikasyonun olmadığı tekiz gebelikten sonra sağlıklı bir bebeğin doğmasıdır.

İD' nin PKOS patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığı ve hiperinsülinemi ile anovulasyon arasındaki ilişki tespit edildikten sonra tedavide insülinin kan konsantrasyonlarının azaltılması önem kazanmıştır. İnsülin hassaslaştırıcı ilaçların bu hastalıkta endokrinolojik ve klinik özellikleri düzeltmede faydalı olabileceği söylenebilir. M, troglitazon, rosiglitazon ve diazoksit gibi antihiperglisemikler bu amaçla kullanılan ajanlardır. Ovaryan androjen üretimi ve serum sT konsantrasyonlarını azaltmaktadır. Bu tedavi rejimlerinin ovulatuvar foksiyonlarda iyileşme sağlayıp sağlamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Gebeler için B grubu bir ilaç olup bazı kliniklerde gebe diyabetlilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Periferik glukoz kullanımını arttırarak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek, glukozun intestinal emilimini azaltarak kanda insülin ve glukoz düzeyini düşürmektedir. Postreseptör seviyede insülin hassasiyetini arttırmaktadır. Ayrıca yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (36,78). PKOS' lu hastalarda M kullanımı hiperinsülinemiyi azalttığı gibi LH ve ovaryan androjen üretimlerini de azaltabilir (83).

Artmış VKİ olan PKOS' lu hastalarda zayıflama, infertilite ile sonuçlanan anovulasyonun tedavisinde ilk basamak gibi gözükmemektedir. Zayıflamanın başarısız olduğu durumlarda ise antiöstrojenik bir ilaç olan KS, PKOS' a bağlı infertilite tedavisinde Oİ amacıyla kullanılan primer tedavi seçeneğidir. Geniş serili çalışmalar göstermiştir ki KS ile %80 oranında ovulasyon sağlanmasına rağmen sadece %40 oranında gebelik elde edilmektedir (8,12,13). Dahası KS tedavisinden sonra oluşan gebeliklerde beklenenden daha çok abortus oranı vardır. Bu durumun KS' nin başta servikal mukus ve endometriyum üzerine olan periferik antiöstrojenik etkilerine bağlı olduğu düşünülür. KS tedavisinde ovulasyon ve gebelik oranlarının farklı olmasına ilaveten anovulatuvar kadınların %20-25' i KS' ye rezistandır ve 200 mg/gün ilaç kullanmakla dahi ovulasyon meydana gelmez.

KS' nin yetmediği durumlarda Gn' ler Oİ' de ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Bununla birlikte Gn tedavisinde PKOS' lu kadınlarda overlerin Gn stimülasyonuna aşırı duyarlılığından dolayı çoğul gebelik ve OHSS riski daha yüksektir. KS tedavisinin yetmediği durumlarda ayrıca alternatif olarak bromokriptin, deksametazon, overe cerrahi uygulama ve İVF gibi kombinasyonlar sıklıkla önerilmektedir. Ancak bunlarla ciddi yan etkiler oluşabilmekte ve tedavi oldukça güçleşip yüksek maliyetlere sebep olmaktadır. Araştırmalar düşük maliyetli, düşük riskli ve uygulama kolaylığı olan tedavi rejimleri üzerine yönelmektedir.

Oİ' de L' nin etkisinin bildirilmesi ile birlikte infertil hastaların yönetiminde yeni bir pencere açılmıştır. L, östrojen sentezini baskılayan potent, spesifik, reverzibl, nonsteroidal üçüncü kuşak bir Aİ' dir. Aromataz enzimi östrojen üretimindeki son basamağı katalize ettiğinden dolayı selektif inhibisyon için iyi bir hedefdir. Oral yoldan kullanılırlar ve maliyetleri düşüktür.

Metformin tedavisi şimdiye kadar yapılan çalışmalarda 4-26 hafta gibi farklı sürelerde ve günlük 1500-2250 mg' lık dozlar halinde iki ya da üçe bölünmüş olarak uygulanmıştır. Biz de çalışmamızda M' yi günlük 2550 mg ve üç doz halinde kullandık. Çalışmamızda L (2.5 mg/gün) ve KS (100 mg/gün) sabit dozlarda kullanıldı.

Çalışmamızdaki hastaların demografik özellikleri üç grup arasında benzerlik göstermekte olup yaş, VKİ, infertilite süresi, FGS, over hacimleri ve SAİ açısından fark yoktu. Her üç gruba ait bazal endokrinolojik veriler arasında 11-DOC değerleri dışında fark yoktu. 11-DOC değerleri L grubundaki hastalarda L+M ve KS gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti.

Çalışmamızda hCG günü endometriyum kalınlığı KS grubunda L+M ve yalnız L grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha inceydi (sırasıyla 7.2 ± 1.5 , 9.9 ± 1.4 , 10.1 ± 1.5). L grubu ile L+M grubunun endometriyal kalınlıkları benzerdi. Bu sonuç şimdiye kadar L ile yapılmış çalışmaların çoğunluğuyla uyumluluk göstermekteydi (14,68,72). KS grubundaki hiçbir hastanın endometriyum kalınlığı 5 mm' den ince değildi. L grubunda endometriyal kalınlığın fazla olmasının nedeni vaskülarizasyonun desteklenmiş olması olabilir. İlâveten L ile östrojen reseptörlerinde down regülasyon olmadığı için KS tedavisinde görülen servikal mukus ve endometriyum üzerinde istenmeyen yan etkiler görülmez (14). Ayrıca yeni Aİ' lerin kısa yarı ömürlü olmalarından dolayı aromataz enzimi inhibisyonundaki geri dönüşebilirlik geç foliküler fazda östrojen üretiminin daha fizyolojik konsantrasyonda olmasını sağlar. Östrojendeki bu normal artış periferik östrojene duyarlı genital dokularla beraber (endometriyum ve serviks) foliküllerin de sağlıklı bir şekilde gelişimine izin verir verir. Diğer çalışmalar göstermiştir ki KS tedavisi normal ovulasyona rağmen %15-50 hastada midsiklusta endometriyumda nontrilaminer paternle beraber yetersiz endometriyal kalınlıkla sonuçlanabilir ve servikal ve endometriyal mukoza üzerine nitelik ve nicelik olarak negatif etkileri vardır (68).

Mitwally ve Casper' ın (14) yaptıkları bir çalışmada daha önce KS' ye yetersiz cevap veren (ovulasyonun olmaması ve/veya endometriyum kalınlığının ≤ 0.5 cm olması) anovulatuvar PKOS' lu 12 hasta ve ovulatuvar ama infertil 10 hastaya bir siklus menstruasyonun 3-7. günlerinde 2.5 mg/gün L verilmiş. PKOS' lu ilk grupta hCG günü endometriyum kalınlığı KS tedavisinde 0.61 cm iken L tedavisinde 0.81 cm bulunmuş. İkinci gruptaki ovulatuvar infertil hastalarda ise KS tedavisi ile tüm sikluslarda endometriyum kalınlığı ≤ 0.5 cm iken bu hastalara uygulanan L tedavisi ile hCG günü endometriyum kalınlığı 0.89 cm olmuş.

Yine çift kör randomize kontrollü açıklanamamış infertiliteli 49 kadında ovaryan stimülasyon için Aİ ile KS' yi karşılaştıran bir çalışmada (84) Aİ kullanan hastalarda KS kullananlara oranla endometriyal kalınlığın arttığı bulunmuştur. Yine Atay ve ark. (72) PKOS' lu infertil kadınlarda L ve KS' nin kullanımını karşılaştırdıkları randomize bir çalışmada L grubunda endometriyal kalınlığı anlamlı derece daha kalın bulmuşlar.

Fisher ve ark. (68) gebelik istemeyen 19 normal, sağlıklı ovulatuvar kadının yer aldığı randomize bir çalışma yapmışlar. 9 hasta 2.5 mg/gün L ya da 10 hasta 50

mg/gün KS' yi 5-9. günlerde kullanacak şekilde randomize etmişler. Sonuçlar aynı hastaların tedavi verilmemiş siklus sonuçları ile karşılaştırılmış. Endometriyal kalınlığın tedavi edilmiş ve edilmemiş sikluslarda karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu görmüşler.

Cortinez ve ark. (13) yaptıkları bir çalışmada ovulatuvar infertil hastalarda L ile Oİ yapılan sikluslarda hormonal profil ve endometriyal morfolojiyi değerlendirmişler. Hastalara bir kontrol siklusunun ardından sonraki siklusa 3-7. günlerde 5 mg/gün L vermişler. Endometriyal kalınlık benzer bulunurken implantasyon dönemindeki endometriyal morfoloji doğal sikluslardaki gibi olup, elektron mikroskopunda pinopot ekspresyonu saptanmıştır. Bunlar endometriyal duyarlılığın iyi göstergeleri olarak kabul edilen kriterlerdi.

Bayar ve ark. (69) yaptıkları bir çalışmada ovulatuvar infertil hastalarda KS ve L' nin etkilerini karşılaştırmışlar. 27 hastaya (67 siklus) 100 mg/gün KS, 21 hastaya (52 siklus) 2.5 mg/gün L verilmiş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hCG günü endometriyum kalınlığı iki grup arasında farklı olmamasına rağmen altı KS siklusunda endometriyum 5 mm' den daha ince iken L grubunun hiçbirisinde 5 mm' den ince bulunmamış.

AI' lerin Oİ' de kullanımı ile ilgili optimum doz ve rejim henüz belli değildir. Bizde çalışmamızda L' yi literatürde en fazla rastlanılan şekilde yani siklusun 3-7. günlerinde 2.5 mg/gün şeklinde kullandık. L' nin kullanıldığı diğer çalışmalarda ilaç 2.5-7.5 mg/gün 5 gün ya da 20 mg tek doz şeklinde kullanılmıştır. 3-7. günlerde kullanılması L' nin vücuttan atılması ve ovulasyon zamanında kalan miktarın ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar.

Biljan ve ark. (85) açıklanamamış infertiliteli kadınlarda 2.5 ve 5 mg/gün L' yi karşılaştırmak amacıyla yaptıkları randomize bir çalışmada yüksek dozun daha fazla sayıda folikül gelişimine yol açtığını belirtmişler. Bununla birlikte belirgin avantaj olduğunu gösterecek kadar geniş bir çalışma değildi.

Son zamanlarda Al-Fadhli ve ark. (86) ovulatur infertil hastalarda yaptıkları bir çalışmada da bu sonuç desteklenmiştir. 34 hastayı 2.5 mg/gün ve 38 hasta da 5 mg/gün 5 gün süreyle L kullanacak şekilde randomize etmişler. 5 mg kullanan grupta gelişen folikül sayısı ve gebelik oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Endometriyal kalınlık açısından fark tespit edilmemiştir.

Mitwally ve ark. (74) yaptıkları bir çalışmada ise 2.5 ve 5 mg arasında gebelik oranları ve sonuçlarında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tek doz rejimi tek uygulamadan dolayı kolaydır. Tek doz rejiminin iki amacı vardır. Birincisi istendiği zaman menstruel siklusun erken döneminde en yüksek östrojen supresyonunun sağlanması, ikincisi AI' lerin en yüksek güvenilirliğinin sağlanması ve fertilizasyon embriyogenezisin kritik son aşamasından önce AI' lerin klirensinin sağlanmasıdır.

Mitwally ve Casper (77) ovulasyon stimülasyonu için L' nin tek doz kullanıldığı pilot bir çalışma yapmışlar. 7 infertil hastanın (3' ü PKOS' lu, 4' ü açıklanamayan infertiliteli) yer aldığı bir seride L tedavisini 9 siklusta menstrüel siklusun 3. gününde 20 mg vermişler. Ovulasyon bu 9 siklusun 8'inde meydana gelmiş ve 1 hastada gebelik oluşmuş. Bu sonuç daha önce menstrüel siklusun 3-7. günlerinde 2.5 mg/gün L kullanan 33 PKOS' lu (42 siklus) ve 51 açıklanamayan infertiliteli (63 siklus) hastanın yer aldığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tek doz tedavisinden siklus özelliklerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş.

Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında Oİ için kullanılan AI, L' dir. Birkaç çalışmada anastrozol de 3-7. günlerde 1 mg/gün şeklinde kullanılmıştır (76). Mevcut bilgilere göre L ve anastrozolun özellikle Oİ' deki efikasiteleri olmak üzere klinik olarak önemli farmakolojik farklılıklarının olup olmadığı belli değildir. Al-Omari ve ark. (76) KS rezistan PKOS' lu hastaları siklusun 3-7. günleri arasında bir gruba 1 mg/gün anastrozol (18 hasta) diğer gruba ise 2.5 mg/gün L (22 hasta) verecek şekilde randomize etmişler. Endometriyal kalınlık L tedavisi alan grupta anastrozol grubuna göre istatistiksel olarak daha kalın bulunmuş. Ovulasyon oranları L grubunda %84.4 iken anastrozol grubunda %60 imiş ve gebelik oranları da buna paralel istatistiksel olarak daha yüksekmiş. Ortalama matür folikül sayıları benzer bulunurken çoğul gebelik yokmuş.

Çalışmamızdaki hCG günü matür folikül sayısı (≥ 18 mm) karşılaştırıldığında KS grubundaki matür folikül sayısı L+M ve L grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durumun santral olarak uzun süreli östrojen reseptör sayısının azalmasına yol açan KS' nin doku yarı ömrünün uzun olmasıyla ilişkili olduğu düşünülür. Hipotalamopituitar aksta uzun süreli östrojenin negatif feedback etkisinin ortadan kalkması ile oluşan Gn artışı ovulasyon için çok sayıda folikül gelişimine yol açar. L kullanımında ise östrojen reseptör sayısında azalma olmamasına bağlı olarak hipotalamopituitar fizyolojik östrojen feedback mekanizmasının korunmasına bağlı mono foliküler gelişim olur. Bu durum özellikle PKOS' lu hastalarda bir avantajdır. L ile matür foliküllerin sınırlı sayısı OHSS ve çoğul gebelik riskini de azaltır. Bu

sonuç Haya Al-Fozan ve ark. (87) , Bayar ve ark. (69) ile bizim çalışmamıza benzer planlanmış Sohrabvand ve ark. (5) yaptıkları çalışmanın sonucu ile uyumlu değilken L ile KS' yi karşılaştıran çoğu çalışmanın sonucu ile uyumlu bulunmuştur (12,13,14,68,72).

Haya Al-Fozan ve ark. (87) yaptıkları bir çalışmada idiopatik infertiliteli kadınlarda 5 gün 7.5 mg/gün L ya da 100 mg/gün KS ile süperovulasyonun yapıldığı 238 siklusta, L grubundaki matür folikül sayısını KS grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Sohrabvand ve ark. (5) ise yaptıkları çalışmada KS rezistan PKOS' lu infertil kadınları iki gruba randomize etmişler. Tüm hastalara 6-8 hafta 3x500 mg M, ardından siklusun 3-7. günleri arasında bir gruba 2.5 mg/gün L, bir grubada 100 mg/gün KS verilmiş. Matür folikül sayıları iki grup arasında farklı değilken hCG günü endometriyum kalınlığı KS+M grubunda L+M grubuna göre belirgin olarak ince bulunmuş (sırasıyla 0.55 ± 0.28 cm, 0.82 ± 0.13 cm). Bayar ve ark. (69) da yine KS ve L grubundaki matür folikül sayılarını benzer bulmuşlar.

Mitwally ve Casper' ın (14) çalışmasında ovulatuvar gruptaki matür folikül sayısı KS grubunda 2.5 iken L grubunda 2.3 idi. Fisher ve ark. (68) çalışmasında ise tedavisiz siklularda 1.0, KS grubunda 2.2, L grubunda ise 1.7 idi. Cortinez ve ark. (13) da Fisher ve ark. (68) gibi dominant folikül sayısını L grubunda doğal siklularda göre daha fazla bulmuşlardır. Elnashar ve ark. (12) ve Atay ve ark. (72) L tedavisi ile ortalama matür folikül sayısını KS tedavisinden daha düşük bulmuşlar. Çalışmamızda matür folikül sayısı açısından L ve L+M grupları arasında ise fark yoktu.

Çalışmamızdaki 9. gün 10 mm' den büyük folikül sayıları esas alındığında KS grubundaki folikül sayısı M+L grubundan anlamlı olarak yüksekti. M+L grubu ile L grubu ve L grubu ile KS grubu arasında fark yoktu. Bu durum Aİ' lerin menstruel siklusun erken dönemlerinde kullanımının ilk birkaç günde ortalama yarıçapı 5-12 mm olan çok sayıda küçük folikülün (yaklaşık 10-15 folikül) geliştiği ve başlangıçta olan bu geçici PKO durumunun daha sonra bir ya da iki dominant folikül gelişimiyle sonuçlandığı teorisine ters düşmektedir.

Çalışmamızda hCG uygulama günü açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Aynı şekilde hCG günü serum LH miktarı ve midluteal serum progesteron seviyesi tüm gruplar arasında benzerdi. Fisher ve ark. (68) çalışmasında L ve KS grubunun her ikisinde de fizyolojik ve tedavi sikluslarında benzer foliküler FSH ve LH seviyeleri tespit edilmiş. Mitwally ve Casper' ın (14) çalışmasında KS ve L tedavisi ile hCG günleri ve hCG günü serum LH seviyelerinde farklılık izlenmemiş.

Cortinez ve ark. çalışmasında (13) ise tedavisiz sıklara göre L verilen sıklardaki midluteal P düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştu ($P=0.008$). Atay ve ark. çalışmasında da (72) L ve KS grubu arasında hCG günü arasında yine anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki hCG günü serum ortalama E_2 miktarı ve matür folikül başına düşen E_2 miktarı KS grubunda L+M ve L grubuna göre belirgin şekilde yüksekti. L+M ve L gruplarının sonuçları ise benzerdi. KS tedavisi ile Oİ' deki yüksek suprafizyolojik E_2 düzeylerinin infertilite tedavisinde KS'nin bazı yan etkilerini açıklayabileceği düşünülmektedir. Sohrabvand ve ark. (5) yaptıkları çalışmada hCG günü serum total E_2 ve matür folikül başına düşen E_2 oranını KS grubunda L grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlardır. Yine Bayar ve ark. (69), Mitwally ve Casper (14) da yaptıkları çalışmalarda hCG günü serum total E_2 miktarı ve matür folikül başına düşen E_2 miktarı KS grubunda L grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit etmişlerdir. Fisher ve ark. (68) ise yaptıkları çalışmada KS tedavisi sonucunda E_2 düzeylerinin arttığını L grubunda ise doğal sıklardan düşük olduğunu görmelerine rağmen aradaki farkı anlamlı bulamamışlar. Fakat Cortinez ve ark. (13) çalışmalarında preovulatuvar ortalama serum E_2 düzeyini doğal sıklarla benzer bulmuşlardır.

Çalışmamızda her üç gruptan toplam 32 hastaya 134 tedavi siklusu uygulanmıştır. 134 siklusun 38' i (%28.4) L+M grubunda, 48' i (%35.8) L grubunda iken yine 48 siklus da (%35.8) KS grubunda yer alıyordu. L+M grubunda %71.1, L grubunda %58.3 ve KS grubunda ise %68.8 ovulasyon görüldü. Gruplar arasında ovulasyon oranları açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Grupların ovulasyon oranlarının benzerliği Sohrabvand ve ark. (5), Bayar ve ark. (69) sonuçları ile uyumlu idi fakat onların çalışmalarından daha düşük oranda ovulasyon vardı. Bu durum hasta sayısının az olması ve gebelik oluşmadığı takdirde her hasta için altı siklus sabit dozda ilaç kullanımı ile açıklanabilir. Atay ve ark. (72) çalışmasında ise L grubunun ovulasyon oranı KS grubundan daha yüksek bulunmuştu.

Çalışmamızdaki tedavi sıklalarında siklus başına düşen gebelik oranları benzerdi. Toplam 134 siklustan 12' sinde (%9) gebelik oluştu. Gebelik oranları L+M grubunda %10.5, L grubunda %8.3 ve KS grubunda %8.3 idi. Siklus başına düşen gebelik oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç yine Sohrabvand ve ark. (5) ve Al-Fozan ve ark. (87) ve Bayar ve ark. (69) çalışması ile uyumlu idi. Sohrabvand ve ark. (5) çalışmasında gebelik oranları L+M

ve KS+M grupları arasında farklı değilken KS grubundaki abortus sayısının fazla olmasından dolayı miyada ulaşan gebelikler L grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Bayar ve ark. (69) çalışmasında siklus başına düşen gebelik oranları L grubunda %10, KS grubunda %12 olup gruplar arasında fark yoktu. Al-Fozan ve ark. çalışmasında da L ve KS gruplarında gebelik oranları benzer bulunmuştur. Fakat Mitwally ve Casper' ın (14) 10 PKOS' lu kadında yaptıkları L' nin etkilerini değerlendirdikleri çalışmada ise KS tedavisi ile gebelik oluşmazken L tedavisinde hastaların %20' sinde gebelik görülmüştü. Yine idiopatik infertiliteli 49 kadının yer aldığı L ve KS' nin etkilerinin çalışıldığı diğer bir çalışmada (84) L grubundaki gebelik oranı KS' den daha yüksekti (%16.7, %5.6). Her iki çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı olarak gebelik oranları L grubunda KS' den daha yüksek çıkmıştır.

Ovulatuvar sikluslar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki gebelik oranlarında yine istatistiksel bir fark ortaya çıkmadı ($p>0,05$). L+M grubunda %14.8, L grubunda %14.3 iken KS grubunda %13.6 idi. Bu sonuç Mitwally ve Casper' ın (14) çalışmasında %25 olarak bulunmuştur. Elnashar ve ark (12) son dönemde yaptıkları bir çalışmada 44 PKOS' lu KS' ye rezistan (150 mg/gün 6 ay KS kullanımı sonucu ovulasyonun olmaması) infertil kadına KS tedavisinden 2 ay sonra 3-7. günlerde 2.5 mg/gün L verilmiş. L tedavisi ile 24 hastada (%54.6) ovulasyon olurken bunların altısında (%25) klinik gebelik izlenmiş. Tüm gebelikler tekilmiş ve hiç abortus olmamış. Sohrabvand ve ark. (5) çalışmasında ise ovulatuvar siklus başına düşen gebelik oranları hesaplanmamıştır.

Çalışmamızda oluşan 12 gebeliğin iki tanesi 12. haftadan önce abortusla sonuçlandı. Abortusla sonuçlanan gebeliklerin bir tanesi L+M grubunda, diğeri KS grubunda idi. Gruplardaki abortus oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Sohrabvand ve ark. çalışmasında (5) ise KS+M grubundaki abortus oranı fazla olduğu için fullterm gebelik oranı L+M grubunda daha fazlaydı. Çalışmamızda L+M ve L gruplarında çoğul gebelik oluşmazken KS grubundaki 4 gebelikten biri ikiz gebelikti. Bu sonuç şimdiye kadar yapılan çalışmalarla uyumluydu. Bu belki de diğer ovulasyon yöntemlerine kıyasla L ile Oİ' de daha sınırlı sayıda matür folikül oluşmasından kaynaklanabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda multipl gebelik oranı KS ile %10, Gn' lerle %15-25 ve laparoskopik ovaryan drillingte %2 olarak bulunmuştur. L, laparoskopik ovaryan drilling ile

kıyaslandığında anestezi, adezyon, prematür ovaryan yetmezlik gibi operatif riskleri yoktur.

L+M grubunda ikisi sezaryen, biri normal yolla olan üç adet doğum gerçekleşti. L grubunda ikisi sezaryen, ikisi normal yolla olmak üzere dört doğum olurken, KS grubunda elde edilen üç gebelikten biri ikiz gebelik 25. haftada preterm doğum şeklinde sonlandı. Her iki bebek de doğumdan birkaç saat sonra eksitus oldu. Diğer iki gebelik ise normal doğumla sonuçlandı. Bebeklerin hiçbirinde doğumda konjenital anomaliye rastlanmadı. Eve giden bebek ve erken doğum oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$), fakat L grubundaki gebeliklerin hepsi miyada ulaşırken, L+M grubunda 3 gebelik, KS grubunda 2 gebelik miyada ulaştı. Mitwally ve Casper'ın (14) çalışmasında KS tedavisi le gebeliğin elde edilmediği 12 PKOS' lu hastada L tedavisi ile 3 hastada gebelik elde edildi ve bunlardan biri abortusla sonuçlanırken ikisi miyada ulaştı. Yine Mitwally, Biljan ve Casper'ın (74) yaptıkları bir çalışmada 1650 infertil çiftte toplam 3045 tedavi siklusu uygulandı. 345 infertil çiftte 394 adet gebelik oluştu. Tedavi grupları arasında 2.5 mg L, 2.5 mg L+Gn, 5 mg L, KS veya KS+Gn, Gn ve ilaç kullanılmayan gruplar vardı. Çalışmada en yüksek çoğul gebelik oranı yalnız ya da Gn' lere ilaveten kullanılan KS tedavisinde görülürken en düşük çoğul gebelik oranı ise L grubunda görüldü. Al-Fozan ve ark. (87) çalışmasında KS ve L grupları arasındaki gebelik oraları benzerken abortus oranı KS grubunda anlamlı derecede daha yüksekti.

Aİ' lerin yarı ömrünün kısa olmasından dolayı implantasyondan önce erken foliküler fazda elimine olurlar. Oİ için Aİ' lerin kullanımından sonraki gebelik sonuçlarına yönelik temel bilgiler bu endikasyon için bu ilaçların güvenli olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu ilaçların Oİ amacıyla kullanımından önce tüm hastalarda gebeliğin olmadığı gösterilmelidir.

2005 ASRM toplantısında sunulan bir sunumda (88) L' nin fetus üzerine güvenilirliği üzerine endişeler ortaya çıkmıştır. Daha küçük bir grup L gebeliği (170 yenidoğan) ile düşük riskli daha geniş bir spontan gebelik kontrol grubu (36000 yenidoğan) ile karşılaştırılmış. Buna göre infertilite tedavisinde L kullanımında yenidoğanlarda konjenital kardiyak ve lökomotor anomalilerin arttığını bildirmişler.

Tulandi ve ark. (17) 2006'da yaptıkları retrospektif bir çalışmada L veya KS ile infertilite tedavisi almış annelerin yenidoğanları arasındaki konjenital malformasyon insidansı değerlendirilmiş. KS veya L tedavisi sonrası doğan 911

yenidoğan çalışmaya dahil edilmiştir. Yenidoğanlar arasındaki major ve minör konjenital malformasyon ve kromozomal anomali insidansı L ve KS tedavisinde farklı değildi ve bu oran genel popülasyondaki anomali oranı ile benzerdi. Bununla birlikte L grubunda konjenital kardiyak anomali daha az sıklıkta ortaya çıktı (KS grubunda %1.8, L grubunda %0.2). Oİ için L kullanımının teratojenik olabileceğini yetersiz bir düşünce olarak yorumladılar.

Yine çalışmamızda hastalar siklus iptali ve OHSS açısından takip edildi. L+M ve L gruplarında OHSS' den dolayı siklus iptaline gidilmemiştir. KS grubunda ise sadece bir siklusta 14 mm' den büyük folikül sayısı dörtten fazla olduğu için OHSS riskinden dolayı siklus iptal edilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda PKOS' lu hastalarda M' nin gebelik oranı ve metabolik durumu geliştirerek ve gestasyonel DM gibi gebelik komplikasyonlarını azaltarak faydalı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (89). Vandermolen ve ark. (90) yaptıkları çalışmada kombine M+KS tedavisinin KS' ye dirençli PKOS' lu hastalarda faydalı etkisi gösterilmiştir. Fakat Şahin ve ark. (91) obez infertil PKOS' lu hastalarda 12 hafta süreyle 1700 mg/gün dozunda M kullanımı sonunda M alan grupta tedavi sonrasında LH, sT, tT, A, DHEA-S, açlık insülin düzeyi, AUC insülin değerlerinde anlamlı düşme, SHBG'de anlamlı artış bildirmişler. Açlık glukoz düzeyi, AUC glukoz ve AUC insülin değerlerinde ise anlamlı fark olmadığını ve metforminin ovulasyon ve gebelik oranlarını artırmadığını saptamışlardır.

Sonuç olarak; letrozol+metformin grubuyla letrozol grubunun sonuçları açısından hiçbir farklılık tespit edilmemiştir. PKOS' lu infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonunun sonuçları üzerine letrozole metformin ilavesinin belirli bir farkı gözlemlenemedi. Bunun sebebinin bu çalışmada hastaların insülin direnci ya da klomifen direnci olup olmamalarına bakılmadan sadece PKOS' a bağlı infertil olma şartı aranarak üç gruba randomize edilmeleri olabilir. Her üç grup arasında ovulasyon ve gebelik oranları açısından farklılık tespit edilememesine rağmen eve götürülen canlı bebek sayısı, istatistiksel olarak farklı çıkmasa da en fazla letrozol grubunda idi. Her iki grubun KS grubuna göre avantajı ise monofoliküler gelişimin olmasıdır. PKOS' lu infertil hastalarda letrozolün klomifen sitrat kadar etkili olduğuna ve ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak tedavide kullanılan klomifen sitrata alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha doğru karar

verebilmek için daha fazla sayıda hastalar içeren, daha geniş çaplı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Grup I' deki 10 hastaya 38 siklus, grup II' deki 10 hastaya 48 siklus, grup III' deki 12 hastaya 48 siklus olmak üzere toplam 134 siklus ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Ovulasyonun olduğu sikluslarda hCG günleri, hCG günü serum ortalama LH değeri ve ovulatuar sikluslardaki midluteal serum progesteron değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu.
2. Ovulatuar sikluslardaki endometrial kalınlıklar değerlendirildiğinde endometrial kalınlığın klomifen sitrat grubunda letrozol+metformin ve letrozol grubuna göre anlamlı derecede ince olduğu bulunmuştur. Letrozol +metformin grubu ile letrozol grubu arasında ise benzer endometriyal kalınlık tespit edildi.
3. hCG günü dominant folikül sayıları karşılaştırıldığında klomifen sitrat grubunda letrozol+metformin ve letrozol gruplarına göre anlamlı şekilde folikül sayısı fazla bulundu. Letrozol+metformin ve letrozol grupları arasında dominant folikül sayıları açısından fark yoktu.
4. hCG günü serum E₂ değeri ve matür folikül başına düşen E₂ miktarı karşılaştırıldığında klomifen sitrat grubunda letrozol+metformin ve letrozol

gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Letrozol+metformin ve letrozol grupları arasında ise fark yoktu.

5. Ovulasyon oranları letrozol+metformin grubunda %71, letrozol grubunda %58.3 iken klomifen sitrat grubunda %68.8 bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.
6. Monofoliküler gelişim oranları letrozol+metformin grubunda %96.3, letrozol grubunda %96.4 iken klomifen sitrat grubunda %75.8 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
7. Gebelik oranları tüm tedavi sikluslarına göre değerlendirildiğinde bu oran letrozol+metformin grubunda %10.5, letrozol grubunda %8.5, klomifen sitrat grubunda %8.3 olarak bulunurken, ovulatuvar sikluslara göre değerlendirildiğinde letrozol+metformin grubunda %14.8, letrozol grubunda %14.3, klomifen sitrat grubunda %12.1 oranındaydı ve gruplar arasında istatistiksel fark ortaya çıkmadı.
8. Letrozol+metformin grubunda 10 hastanın 4'ünde (%40), letrozol grubunda yine 10 hastanın 4'ünde (%40), klomifen sitrat grubunda ise 12 hastanın 4'ünde (%33.3) gebelik tespit edildi. Letrozol+metformin grubunda bir abortustan dolayı eve canlı bebek götürme sayısı üç, klomifen sitrat grubunda yine bir abortus ve bir erken doğumdan dolayı eve canlı bebek götürme sayısı iki, letrozol grubunda ise oluşan gebeliklerin hepsi miyada ulaşıp eve canlı bebek götürme sayısı dört olmuştur.
9. Gruplar arasında çoğul gebelik, abortus, erken doğum ve eve canlı bebek götürme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmadı.

EK-1: Ovulasyon indüksiyonu takip formu

Hasta adı:

..... siklus

Tarih																							
Siklus günü	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Letrozol+metformin																							
Letrozol																							
CC																							
hCG ve dozu																							
Östradiol																							
Progesteron																							
LH																							
Endometriyum																							
USG sağ																							
Sol																							
Koitus																							

β-hCG:

Gebelik:

KAYNAKLAR

1. Nares Suckharoen MD. Management of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome. *J Med Assoc Thai* 2004;87 (Suppl 3):182-8.
2. Kişnişçi H. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996.
3. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-407.
4. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*(7th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
5. Sohrabvand F, Ansari Sh, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006;21:1443-5.
6. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:245-54.
7. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in randomized double blindplacebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569-74.
8. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* [serial online] 2003;1:109. Available from: URL: <http://www.rbej.com/content/1/1/109>
9. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *MJA* 2004;180:132-7.

10. Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392-5.
11. Bailey CS, Turner RC. Metformin drug therapy. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
12. Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006;85:511-3.
13. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D, Gabler F, Iniguez G, Vega M. Hormonal profile and morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005;83:110-5
14. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.
15. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Ferti Steril* 2006;85:277-84.
16. Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003;68:559-67.
17. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85:1761-5.
18. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin in Reprod Med* 2004;22:61-78.
19. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
20. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004,19:41-7.
21. Knobil E. On the control of gonadotrophin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 1974;30:1-46.
22. Sevinç FC, Bayram M, Soyer C. Polikistik over sendromu gelişiminde rolü olan etyopatogenetik faktörler. *Türk Fertil Der* 2005;13:229-37.
23. Çiçek N. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi. Ankara, 2006.

24. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
25. Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
26. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *American J of Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60.
27. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?. *Metabolism* 2004;53:358-71.
28. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10619-623.
29. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-16.
30. Acien P, Queredo F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
31. Silfen EM, Denburg RM, Manibo MA, Lobo AR, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *The Journal of Clin Endocrinol And Metabolism* 2003;88:4682-88.
32. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
33. Dunaif A, Segal K.R, Shelley D.R, Green G, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1992;41:1257-66.
34. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-91.

35. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33-39.
36. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
37. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
38. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:1-3.
39. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31.
40. Castello MF, Eden JA. A systemic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.
41. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-59.
42. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-82.
43. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelin testing in te polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-55.
44. Joop S, Leven E, Imani B, Marinus JC Eijkemans, Bart CJM Frauser. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.
45. Anthill L, Ying-Qing D, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotrophin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
46. Taylor Ann E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903.
47. Kovacs GT. Polycystic ovarian disease: an overview. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004;4:97-104.

48. Tıraş B. Polikistik over sendromunda tanı ve yönetim. Türk Jinekoloji Derneği; Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 1998;2:ss 55-60.
49. Özkılıç T, Arıkan İ, Abalı R, Arıkan D, Bozkurt S. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2006; 20(1): 11-9.
50. Balen A. Polycystic ovary syndrome - A systemic disorder? Best Practice And Research Clin Obstet-Gynaecol 2004;17:263-74
51. Olah KS. The modern management of hirsutism. Rev In Gynecol Practice 2004;4:211-20.
52. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome an ovulation induction. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28: 165- 82.
53. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18:773-88.
54. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. Fertil Steril 2003;80:133-42.
55. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalance of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. Fertil Steril 2004;83:1454-59
56. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. Obstet Gynecol Surv 1999;54:403-13.
57. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev 1996;17:121-55.
58. Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. Maturitas 1998;30:137-42.
59. Casper RF, Mitwally MF. Aromatase inhibitors for ovulation induction. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:760-71.
60. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. J Reprod Fertil Suppl 2000;55:101-8.
61. Yoshimura Y, Wallach EE. Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. Fertil Steril 1987;47:22-34.

62. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-5.
63. Use of clomiphene citrate in women. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2003; 80:1302-8.
64. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review. *Hum. Reprod* 2005; 20: 2043 – 51.
65. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359-65.
66. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 1990 ;5:670-4.
67. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 ;14:255-63.
68. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002;78:280-5.
69. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006;85:1045-8.
70. Karaer O, Oruc S, Koyuncu FM. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:699-706.
71. Murras N, Lima J, Patel D, Rini A, di Salle E, Kwok A, Lippe B. Pharmacokinetics and dose finding of a potent aromatase inhibitor, aromasin (exemestane), in young males. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5951-6.
72. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res* 2006;34:73-6
73. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2479-85.
74. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:381-6.

75. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:776-80.
76. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:289-91.
77. Mitwally MF, Casper RF. Single-dose administration of the aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005;83:229-31.
78. Barbieri RL.. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *American College of Obstet and Gynecol* 2003;101:785-93.
79. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetrics and gynecologic practice: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:118-27
80. Bloomgarden ZT, Futterweit W, Poretsky L. Use of insulin sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Practice* 2001;7:279-86
81. La Marca A, Artensio CA, Stabile G, Volpe A. Metformin treatment of PCOS during adolescence and the reproductive period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:3-7.
82. Orsini L.F, Venturolli S, Lorusso R, et al. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1985;43:320-26.
83. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77(4):669-73.
84. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole (LE) and clomiphene citrate (CC) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation prior to intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2001; 76:S110.
85. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozole on follicular development endometriyal thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation. *Fertil Steril* 2002;78:S55.

86. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril*. 2006; 85(1): 161-4.
87. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril*. 2004; 82(6): 1561-3.
88. Biljan MM, Hemmings R and Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 84 (supp. 1) (2005), p. 0-231 Abstract.
89. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(3):124-7.
90. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril*. 2001;75(2):310-5.
91. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet and Gynecol and Reprod Biology* 2004;113:214-20 .