



Konu Yazarı

Prof. Dr. Cemal POSACI

Uz. Dr. Erbil DOĞAN

Yazışma adresi

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı

İzmir

Over Stimülasyonunda Hangi Ajan, Kime, Nasıl Uygulanmalıdır?

Anovulatuvar infertilite fertilitite kliniklerine başvuran çiftlerin dörtte birini oluşturmaktadır. Tedavide amaç öncelikle sebebi ortaya koymaktır. Bu amaçla tam bir anamnez (oligo/amenore) ve eğer gerekiyorsa laboratuvar testleri (3. gün TSH, PRL, FSH, LH, E2) ve pelvik ultrasonografi yapılmalıdır. Ovülasyon indüksiyon tedavilerine başlamadan önce tubal geçişin ve semen analizinin normal olduğu mutlaka gösterilmelidir. Anovülasyonun sebebi düzeltildikten sonra uygun bir ovülasyon indüksiyon metodu ile genellikle iyi kümülatif gebelik oranları elde edilir. Bu tedavilerin bu konuda yetişmiş ve pelvik ultrasonografi ve laboratuvar olanaklarına sahip olan kliniklerde yapılması ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik gibi riskleri asgariye indirecektir. Bu makalede anovulatuvar infertilitenin tanısıl araştırmalarından ziyade tedavisi ve takibi üzerine yoğunlaşılacaktır. Hiperprolaktinemisi olanlar dışında anovulatuvar infertil kadınlar iki ana gruba ayrılırlar:

- **WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Grup I**
Hipogonadotropik hipogonadizm olan endojen estrogen aktivitesi olmayan primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuvar kadınlar.
- **WHO Grup II**
Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen estrogen aktivitesi bulunan anovulatuvar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu PCOS (polikistik over sendromu) hastasıdır.

Grup I'deki hastalara pulsatil GnRH tedavisi veya HMG tedavisi oldukça etkili olmaktadır, ancak bu grup hastalar oldukça az sayıdadır. Grup II ise anovulatuvar infertilite hastalarının çoğunluğunu oluşturur. Bu hastalara klomifen sitrat (CC) tedavisi başlanır ve cevap alınmazsa gonadotropinlere geçilir. Bunların dışında sebebi açıklanamayan infertil hastalarda, hafif erkek faktör infertilitesi olan ve intrauterin inseminasyon yapılacak hastalara da ovülasyonu artırmak amacıyla da ovülasyon indüksiyon ajanları kullanılmaktadır.

Günümüzde 3 değişik tipte ovülasyon indüksiyonu uygulanmaktadır⁽¹⁾:

1. Substitution (yerine koyma) Tedavisi: Gonadotropin eksikliği olan amenoreik kadınlara (WHO grup I) yönelik tedavi
2. Regülasyon Tedavisi: Oligoovülasyonu veya persiste anovülasyonu olan kadınlarda uygulanır (PCOS gibi)

3. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH): Bu yöntem ise intrauterin inseminasyon ile birlikte multifaktöryel infertilitesi olan veya sebebi açıklanamayan infertilitesi olan hastalara uygulanmaktadır. Hafif endometriosis, geçici anovülasyon, hafif oligoastenoteratospermi, servikal mukus bozuklukları, tek taraflı tubal tıkanıklık veya sıklıkla karşılaşılabileceği gibi bunların kombinasyonları durumlarında KOH uygulanabilir.

HİPOFİZ VE HİPOTALAMİK SEBEPLERİN TEDAVİSİ

Eğer estradiol düzeyleri düşükse ve gonadotropin değerleri de normalin altındaysa (<5 IU/l) hipogonadotropik hipogonadizmden (WHO Grup I) şüphe etmek gerekir. Sebep hipofiz veya hipotalamus düzeyindedir (Kallmann Sendromu, hipofiz ablasyonu veya tümör cerrahisi sonrası yada idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm gibi). Bu türden hastalarda eğer hipofiz fonksiyonu normal ise pulsatil GnRH uygulaması ile optimal şekilde ovülasyon indüksiyonu sağlanabilir. Kümülatif gebelik oranları 12 siklus sonunda %93'e kadar çıkabilmektedir⁽²⁾. Eğer pulsatil GnRH tedavisi kullanılmıyorsa (hasta pompayı kullanmaktan mutlu değildir veya pompa bulunmuyorsa) o zaman, sebep her ne olursa olsun, hMG kullanılmalıdır. Bu hastalar hMG'ye saf FSH'dan daha iyi yanıt verirler. Çünkü hMG LH içermektedir ve bu da estrogen sentezi için gerekli olan androjen steroidogenezi için gerekli uyarıyı sağlar. WHO Grup I hastalara uygulanan 6 aylık HMG tedavisi ile %90'lara ulaşan kümülatif gebelik oranları elde edilmektedir⁽³⁾.

BEDEN AĞIRLIĞININ OVÜLASYONA ETKİSİ

20 kg/m² den daha az beden kütle indeksi (BKİ) olan kadınlar normalin altında olarak kabul edilirler ve BKİ 19 kg/m²'nin üzerine çıkmadıkça genellikle menarş başlamaz. Bu kadınların çoğu amenore ve infertilite sorunu ile karşı karşıyadır ve sorunlarının beden ağırlığına bağlı olduğunu bilmezler. Bu kişilere yapılacak ana tedavi kilo almalarını cesaretlendirmektir.

Kadın yaşının ileri olması fertilititeyi olumsuz etkilediği gibi fazla kilolu olmanın da fertilitite üzerine olumsuz

etkileri vardır. Obes kadınlar hem doğal hem de ovülasyon indüksiyon sikluslarında normal kilodaki kadınlara göre daha az gebe kalabilirler; ve abortus oranları daha yüksektir. Aynı zamanda ovülasyon indüksiyon ajanlarına daha yüksek dozda ihtiyaç duyarlar. Obes ve PCOS olan kadınlar beden ağırlıklarının %5-10'unun kaybettikleri zaman bile üreme fonksiyonları 6 ay içinde %55-%100 arasında geri dönmektedir. Bu nedenle anovulatuvar infertilitesi olan obes kadınlarda kilo kaybı ilk basamak tedavisi olmalıdır⁽⁴⁾.

KLOMİFEN SİTRAT TEDAVİSİ

CC düzensiz ovülasyonu veya anovülasyonu olan ve bazal endojen estrojeni normal olan (WHO Grup II hastalar) kadınların birinci basamak tedavisidir⁽⁵⁾. Tedaviye siklusun 2 ile 5. günler arasında başlanır ve 5 gün devam edilir. Eğer amenore varsa gebelik dışlanmalı ve sonrasında çekilme kanaması oluşturmak için 5 gün süreyle medroksiprogesteron asetat (10-20 mg/gün) verilmelidir. CC'nin başlangıç dozu 50mg/gün'dür. Eğer yanıt alınmazsa doz artışı ikinci sikludan sonra yapılmalıdır; çünkü 50mg'lık doz yanıt verecek kadınların sadece üçte ikisi ilk siklusda yanıt verir. Eğer doz artırıldıktan sonra da ovülasyon olmuyorsa ilacı bırakmak en iyisidir. 100mg/gün dozunun üzerindeki dozlar nadiren fayda sağlar. 150mg'ın üstündeki dozlar ise faydalı olmaz, tersine kalınlaşmış servikal mukus gibi istenmeyen yan etkileri artırabilir⁽⁶⁾. Eğer hastada ovülasyon oluşuyorsa doz artırmaya da gerek yoktur. CC başlanan bütün kadınlar foliküler gelişim ve ovülasyon yönünden ultrason ve endokrin parametreler ile takip edilmelidir. Ovülasyonu tetiklemek için hCG (5.000-10.000 IU) nadiren gereklidir ve sadece ultrasonda tekrarlayan rüptüre olmamış foliküller tespit ediliyorsa veya birlikte yapay inseminasyon yapılacaksa yada koitus zamanlaması için ovülasyon zamanını tam belirlemek için kullanılmalıdır. Bazı PCOS hastalarında olduğu gibi 50mg'lık doz aşırı cevap almırsa doz günde 25mg'a düşürülebilir. CC'nin yan etkileri görme bozuklukları (ilaç hemen kesilmelidir), çoğul gebelik (%10), abdominal distansiyon, over kistleri, ateş basmaları, memede hassasiyet, baş dönmesi ve bulantıdır. CC ile tedavi ile 6 ay içinde kadınların %80'inde ovülasyon oluşurken gebelik sadece %40 - %50'sinde oluşur. CC ile oluşan gebeliklerin %75'i tedavinin ilk 3 siklusunda oluşur⁽⁷⁾. Eğer tedavinin monitörizasyonu iyi yapılırsa ve başka infertilite faktörü yoksa kümülatif gebelik oranı

tedavinin 12. ayına kadar devam eder. 12 aydan uzun süreli kullanımlarda borderline ve invaziv over tümörlerinde artış olduğu yönündeki yayınlar⁽⁸⁾ nedeniyle 1 yıldan uzun süreli kullanılmamalıdır. Anovulatuvar kadınların yaklaşık %20-25'i CC'a hiçbir şekilde yanıt vermezler⁽⁹⁾. CC'a dirençli bu hastalar genellikle daha obes, insülin direnci olan ve hiperandrojenemik kadınlardır. Bu hastalarda tedavi seçeneği parenteral gonadotropin tedavisi veya laparoskopik ovarian diatermi olabilir. Ovülasyon olmasına rağmen gebelik oluşmasının sebebi artmış LH'ya bağlı olabileceği gibi aynı zamanda CC'ın servikal mukus ve endometrium üzerine olan anti-estrojenik etkilerine de bağlıdır. Servikal mukus bozukluğu IUI ile halledilebilirse de endometrium üzerine olan olumsuz etkisi doza ve tedavi süresine bağlı değildir ve idiosinkriatiktir. Endometrial kalınlık <8mm ise gebelik prognozu kötüdür⁽¹⁰⁾. Özellikle hiperandrojenemik PCOS'li hastalarda DHEAS değeri yüksek ise adrenal androjenleri baskılamak amacıyla akşamları 0.5mg deksametazon verilmesinin CC'a resistan hastalarda faydalı olduğu bildirilmektedir. Ancak uzun dönem deksametazon tedavisi iştah artışı ve kilo artışına yol açabileceğinden bu ilacın CC tedavisi sırasında sadece foliküler fazda verilebileceği de iddia edilmektedir⁽¹¹⁾. CC'a dirençli hastalarda uygulanabilecek bir tedavi de siklusun 3-7. günleri arasında aromataz inhibitörü kullanmaktır⁽¹²⁾. Erken foliküler dönemde estrogen sentezinin inhibe edilmesi ile hipofiz üzerindeki inhibisyon kalkacağı ve gonadotropin sekresyonunun artacağı hipotezine dayalı bu tedavi yöntemi az sayıda hastada denenmiş ve başarılı bulunmuştur. Aromataz inhibitörlerinin ilerki yıllarda yeni tedavi rejimlerinde daha fazla kullanıma girmesi beklenmektedir .

METFORMİN

Ovülasyon indüksiyonuna ihtiyaç duyan hastaların çoğunda insülin resistansı ve hiperinsülinemi ile bağlantılı PCOS vardır. Yukarıda anlatıldığı gibi bu hastalarda kilo kaybı insülin resistansını düzelterek ovulatuvar siklusları sağlayabilir. Fakat, kilo veremeyen veya normal kiloda olduğu halde insülin resistansı olan kadınlarda insülin hassaslaştırıcı bir ajan olan metformin endike olabilir. Metformin oral biguanid grubu bir ilaçtır ve normoglisemik kişilerde hipoglisemiye yol açmaz. İnsülin düzeylerini düşürerek total ve serbest testosteron seviyelerini azaltır ve hiperandrojeneminin klinik bulgularında

düzelme sağlar⁽¹³⁾. Bir çok çalışmada 1500-2000mg/gün dozunda kullanıldığında hiperandrojenemi düzeltir, normal menstrüel düzeni ve ovülasyonu sağlar⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Tek başına kullanılabileceği gibi CC ile birlikte kullanıldığında ovülasyon oranını artırdığı da gösterilmiştir. Ancak uzun dönem kullanımı konusunda elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda laktik asidoz nadir görülen ama ciddi bir yan etkisidir. İnsülin resistansı için diyet ve egzersizin yerine önerilmemelidir.⁽¹⁷⁾

GONADOTROPİNLER İLE TEDAVİ

Gonadotropinler ile tedaviye gereksinim duyan anovuluar kadınların büyük çoğunluğu PCOS hastalarıdır (18) ve bu hastalarda genellikle CC direnci olduğu için gonadotropin gerekmektedir. Ultrasonografi monitörizasyonun temelini oluşturur. Serum hormonlarının ölçümü hem tedavi protokolü hem de sonuçlar için çok faydalı değildir. Altı aylık gonadotropin tedavisi ile kümülatif gebelik ve canlı doğum oranları sırasıyla %62 ve %54'dür ve 12. ayda bu rakamlar %73 ve %62'ye ulaşır⁽¹⁹⁾. Çoğul gebelik oranları %10'ların altında olmalıdır ve ovülasyon tetikleme için kesin kriterler kullanılmalıdır.

Gonadotropinler geleneksel olarak FSH ve LH kombinasyonunda idrardan elde edilen hMG formunda veya idrardan elde edilen FSH formundadır. Gonadotropin hormonlar glikoprotein hormonlardır ve glikolizasyon derecesi bioaktivitelerini ve yarı ömürlerini etkiler. Günümüzde artık rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen FSH ve LH bulunmaktadır. Bu preparasyonların saflıkları ve homojeniteleri idrardan elde edilenlere göre çok daha iyidir. Recombinant FSH'nın üriner FSH'ya klinik gebelik oranı olarak üstünlüğü standart IVF sikluslarında gösterilmiştir⁽²⁰⁾. PCOS hastalarında ovülasyon indüksiyonunda kullanıldığında üriner FSH ile rekombinat FSH arasında ovülasyon oranları, gebelik oranları, düşük oranları ve çoğul gebelik oranları açısından fark yoktur⁽²¹⁾. Orijinal hMG'ler intramusküler uygulanmak zorunda iken yüksek saflıktaki ve rekombinant preparasyonlar subkutan uygulanabilmektedir. Böylece hastalar ilaçlarını kendileri uygulayabilmektedir. Günümüzde fertilité tedavisinde amaç tedavi rejimlerini basitleştirerek hastaların klinik ziyaret sayılarını azaltmak, tedaviye bağlı ağrı ve stresi minimize etmek ve böylece hasta uyumunu artırmaya odaklanmıştır. PCOS hastaları hormonal uyarılara çok hassas oldukları

için düşük dozda gonadotropinlerle başlamak ve foliküler gelişimi ultrasonla yakından takip etmek gerekir. Bu hastalar aynı zamanda aşırı dozda gonadotropin alırlarsa ovaryan hiperstimülasyon riski de artmaktadır.

Geleneksel "step-up" rejimlerde tedaviye siklusun 2-3. günü başlanır ve her 5-7 günde bir 1 ampul (50-75 IU) doz artışı yapılır. Bu rejimle 6 aylık %82'lik kümülatif gebelik oranı elde edilse de çoğul gebelik ve OHSS riski kabul edilemez derecede yüksektir⁽²²⁾. Günümüzde en çok kullanılan ovülasyon indüksiyon rejimlerinde doz artışları küçük miktarlarla yapılmaktadır. Örneğin "kronik low-dose step-up" yaklaşımında başlangıç dozu 37.5-75 IU'dur. 14 gün sonra yeterli cevap alınmazsa (≥ 10 mm follikül yoksa) doz artışı (37,5 IU) yapılır. Daha sonraki doz artışları da 7 günden önce yapılmaz ve folliküler gelişimi sağlayan doz hCG kriterleri oluşuncaya kadar devam eder. Bu protokolde tedavi süresi uzundur (28-35 gün); ancak 5-7 günde bir doz artışı yapan geleneksel "step-up" rejimlerine göre multiple foliküler gelişim riski, çoğul gebelik ve OHSS riski daha azdır⁽²³⁾. Alternatif bir yaklaşım ise "step-down" protokolüdür. Bu protokolde foliküler gelişim başlangıçta 4-5 gün verilen günlük 150-225 IU ile sağlanır ve dominant veya öncü folikül 10mm'ye ulaşınca doz 37.5 IU düşürülür ve azalma hCG enjeksiyonuna kadar 3 günde bir 75 IU'ye kadar düşer⁽²⁴⁾. Step-down rejimle yapılan ovülasyon indüksiyonunda daha çok monofoliküler gelişim gözlenirken tedavi süresi yarıya inmekte ve kullanılan ampül sayısı azalmaktadır. Ovülasyonu tetiklemek için 5.000-10.000 ünitelik tek IM hCG enjeksiyonu kullanılır. hCG uygulaması için kriter en geniş çapı 18-19 mm olan en az bir folikül olmasıdır. Aşırı uyarılmış sikluslarda hCG enjeksiyonu yapılmamalı ve hastaya cinsel ilişkide bulunmaması söylenmelidir. Folikül gelişiminin monitörizasyonunda en önemli rol ultrasonografinindir. Foliküler cevap hakkında hemen bilgi sağlar. Ayrıca endometrial kalınlık ölçümü de estrogenizasyonun derecesini gösterir. Kalınlaşan endometrium overlerden uygun estrogen sekresyonu olduğunu gösterir. hCG günü endometrial kalınlığın >8mm olması ve transvaginal USG'de tipik olarak trilaminar görüntünün saptanması implantasyon için gereklidir⁽²⁵⁾. Baseline endokrin ölçümler olarak FSH ve LH ölçümü her siklusda faydalıdır. Mid-siklusda ve hCG günü FSH, LH, ve E2 ölçümleri retrospektif analiz için faydalıdır, ama elzem değildir. En az bir kere luteal faz progesteron değerini ölçmek gerekir. Bu ölçüm hCG uygulamasından 7 gün sonra yapılmalıdır ve ultrason ile ovülasyonun konfirme edilmesi ile kombine edilebilir.

Bu konuda kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte midluteal dönemde progesteron değerinin >12ng/ml olması kabaca luteal fazın yeterli olduğunu gösterir denmektedir.

GnRH AGONİSTLERİNİN OVÜLASYON İNDÜKSİYONUNDA KULLANIMI

Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonunun dezavantaj-larından biri folikül gelişimlerinin senkronize olmamasıdır. Çünkü gonadotropin tedavisi başladığında foliküller farklı gelişim aşamasında olduğunda hepsi farklı hızlarda büyümektedir. IVF için yapılan ovülasyon indüksiyonlarında oosit aspirasyonu zamanında oositler farklı gelişim aşamasında olacağından hepsi fertilizasyona hazır olmayacaktır. Diğer bir problem ise pre-matür LH artışıdır. hCG enjeksiyonu öncesinde oluşan bu erken LH artışı oosit aspirasyonu öncesinde ovülasyon olmasına veya prematür luteinizasyona neden olarak endometrium reseptivitesini bozabilir. Ovülasyon olmasa bile yüksek LH düzeyleri gelişmekte olan oosite olumsuz etki yapabilirler. GnRH agonistleri hipofizde desensitizasyon yaparak hipogonadotropik hipogonadizm oluşturmak suretiyle gonadotropin tedavisi sırasında görülen bu olumsuzluklar için bir çözüm olmuştur. GnRH agonistlerinin IVF sikluslarında kullanılmasıyla birlikte folliküler gelişimde senkronizasyon sağlanmış, ve prematür LH artışları %25'lerden %1'e kadar düşmüştür.

Bu tür faydalarına rağmen GnRH agonistlerinin kullanıldığı sikluslarda daha fazla gonadotropin dozuna ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca luteal faz defekti olacağından GnRH agonisti kullanılan sikluslarda progesteron veya hCG ile luteal destek gerekmektedir. Bu tür olumsuzlukları nedeniyle GnRH agonist ve antagonistleri sadece asiste üreme tekniklerinin kullanılacağı indüksiyon protokollerinde kullanılmalı, ART dışı sikluslarda kullanılmamalıdır.

GnRH agonistleri günlük subkütan veya intranasal verilebileceği gibi depo formunda intramusküler de verilebilir. IVF için yapılan ovülasyon indüksiyonlarında farklı rejimler geliştirilmiştir. Bunlar uzun, kısa, ve ultrakısa protokollerdir⁽²⁶⁾. Uzun protokol GnRH agonistine tedavi siklusundan bir önceki siklusun midluteal fazında başlanır. Serum E2 değerinin <30pg/ml olması ile 10-14 günde desensitizasyon sağlanır. Agoniste gonadotropinlerle birlikte hCG gününe kadar devam

edilir. Kısa protokolda (veya "flare-up" protokolü) ise agoniste tedavi siklusunun 1. veya 2. günü başlanır ve gonadotropinler de 3. gün eklenir. Agoniste yine hCG gününe kadar devam edilir. GnRH agonistinin "flare-up" etkisinden faydalanmak için geliştirilmiştir. Daha çok ovülasyon indüksiyonuna kötü cevap veren hastalarda tercih edilir. Ultrakısa protokol ise yine "poor responder"lar için geliştirilmiş bir yöntemdir. GnRH agonisti siklusun 2, 3, ve 4. günü olmak üzere sadece 3 gün verilir. Kısa ve uzun protokollere göre ultrakısa prokolde erken ovülasyon ve siklus iptalleri daha fazla olmaktadır. Bu nedenle fazla kullanım alanı bulamamıştır. Poor responder olarak adlandırılan ve ovülasyon indüksiyonuna beklenenden az cevap veren hastalar için tam olarak netleşmiş bir tanımlama yoktur. Bu hastalar genellikle doruk E2 konsantrasyonları <600pg/ml olan, hCG günü dörtten az dominant folikülü olan yada 3. gün bazal FSH değeri artmış olan hastalardır. Bu hastalarda çeşitli farklı protokollerle 6-8 ampul /gün dozunda gonadotropinler kullanılmış ve farklı cevaplar alınmıştır⁽²⁷⁾.

GnRH ANTAGONİSTLERİNİN OVÜLASYON İNDÜKSİYONUNDA KULLANIMI

GnRH antagonistlerinin agonistlere göre bazı avantajları vardır. Öncelikle antagonistler kompetitif inhibisyonla etki gösterdiklerinden doz ayarlaması yapılarak hormonal supresyon modüle edilebilir. Ayrıca antagonistlerin etkileri saatler içinde başlar, "flare-up" etkileri yoktur ve ilacı kesince gonadal fonksiyonlar geri döner⁽²⁸⁾ GnRH antagonistleri (Cetrotide ve Ganirelix) genellikle FSH uygulaması sonrası öncü folikül 13-14mm'ye ulaşınca tek doz (3mg) veya multiple doz (0.25mg/gün) şeklinde başlanır ve hCG gününe kadar devam edilir. 3mg/lık tek doz LH peak'ini 96 saat kadar erteleyebilir^(29,30) Böylece prematür luteinizasyon engellenerek oositin yüksek LH'nın zararlı etkilerinden korunması sağlanırken foliküler gelişim engellenmez.

Antagonist kullanılan sikluslarda luteal destek yapılması konusunda elimizde yeterli kanıt olmamasına rağmen pratikte bu sikluslarda da luteal destek yapılmaktadır. Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistler ile yapılan ovülasyon indüksiyonlarında tedavi süreleri daha kısa olmakta, zamanlama sorunları ortadan kalkmakta ve kullanılan gonadotropin dozu azalmaktadır. Böylece tedavi maliyetinde de azalmalar olacaktır.

OVARIAN DRILLING

PCOS 'e bağlı anovulatuvar fertilitenin bir tedavisi de laparoskopik ovaryan drilling'dir. Bu işlemle her overde lazer veya diatermi ile 4-10mm derinliğinde 4-10 adet delik açılır. Gonadotropin tedavisi ile karşılaştırıldığında 6-12 aylık sürede benzer kümülatif gebelik oranları bildirilmektedir. Gonadotropinlere göre avantajları çoğul gebeliklerin ve abortus oranlarının azalması ve etkilerinin uzun dönem sürmesidir. Cerrahinin getirdiği risklere ek olarak pelvik adezyon formasyonu önemli bir dezavantaj teşkil eder⁽³¹⁾. Ovaryan drilling'den fayda görece hastalar genellikle zayıf ve bazal LH değeri yüksek olanlardır.

SONUÇ

Sonuç olarak anovulatuvar inferilitenin tedavisinde öncelikle hiperprolaktinemi, aşırı kilo, hipotiroidizm gibi sebepler dışlanmalı ve uygun hastalarda sebebe yönelik tedaviler yapılmalıdır. Ovülasyon indüksiyonu için WHO grup I hastalar pulsatil GnRH veya HMG tedavisinden yarar görürler. PCOS'in de içinde olduğu WHO grup II hastalarda CC tedavisinden cevap alınamazsa hiperinsülinemisi olanlarda metformin tek başına veya CC ile birlikte kullanılabilir. Bir sonraki basamak ise gonadotropinler ile ovülasyon indüksiyonudur. Gonadotropin uygulamasında günümüzde tercih edilen yöntem kronik düşük doz basamaklı tedavidir. Bu tedavide amaç monofoliküler gelişimi uyararak OHSS ve çoğul gebelikten kaçınmaktır. Özellikle bazal LH düzeyi yüksek ve zayıf olan hastalarda laparoskopik ovarian drilling de uygulanabilir. Bütün bu tedavilerden fayda görmeyen hasta grubunda ise son tedavi seçeneği asiste üreme teknikleridir.

KAYNAKLAR

1. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod Update. 2002;8:449-462.
2. Braat DD, Schoemaker R, Schoemaker J. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. Fertil Steril. 1991;55:266-271.
3. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization

- groups I and II ovulatory disorders. Obstet Gynecol. 1994;83:189-196.
4. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992;36:105-111.
5. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update. 1997;3:359-365.
6. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. Hum Reprod. 1997;12:449-453.
7. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil Steril. 1982;37:161-167.
8. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med. 1994;331:771-1776.
9. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2361-2365.
10. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update. 1996;2:483-506.
11. Trott EA, Plouffe L Jr, Hansen K, Hines R, Brann DW, Mahesh VB. Ovulation induction in clomipheneresistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase. Fertil Steril. 1996;66:484-486.
12. 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;75:305-309.
13. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;79:1-713.
14. Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;79:469-481.
15. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. BMJ 2003;327:951-953.
16. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet. 2003;361:1894-1901.
17. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):

- CD003053.
18. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1:235-1245.
 19. Balen A. Induction of ovulation. *Curr Obstet & Gynaecol* 2001;2: 233-238.
 20. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 21. van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2003;18:1143-1149.
 22. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995;63(4):729-733.
 23. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update.* 1999;5 (5):493-499.
 24. Macklon NS, Fauser BC. Gonadotropin therapy for the treatment of anovulation and for ovarian hyperstimulation for IVF. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;186:159-161.
 25. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril.* 1994;62:815-822.
 26. Laufer N, Simon A, Hurwitz A, Glatstein IZ. *In Vitro Fertilization.* In: Seibel MM (ed.) *Infertility a Comprehensive Text* Appleton and Lange:1997:703-749.
 27. Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14: 1744-1748.
 28. Ron-El R, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod Update.* 2000;6:318-321.
 29. Chabbert-Buffet N, Olivennes F, Bouchard P. GnRH antagonists *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(2):254-264.
 30. Tarlatzis BC, Bili HN. Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:259-264.
 31. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001122.