

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

İNFERTİL HASTALARDA OVULASYON İNDUKSİYONU
AMACIYLA KULLANILAN KLOMİFEN SİTRAT İLE
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNDEN LETRAZOLÜN
KARŞILAŞTIRILMASI

141762

UZMANLIK TEZİ
Dr. Cem PARMAKSIZ

141762

T.C. YÜREKÖĞRETİM ENSTİTÜSÜ
DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bilgin GÜRATES

ELAZIĞ 2004

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU
Dekan

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ

.....Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Bilgin GÜLTEPE

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ

Doç. Dr. İrfan O. ERHAN

Yrd. Doç. Dr. Bilgin GÜLTEPE

Yrd. Doç. Dr. Mehmet SİMŞEK

Yrd. Doç. Dr. Hüsnü GELİK

Her zaman yanımda olan

Eşime, aileme ve tüm sevdiklerime.....

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede deneyim ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ başta olmak üzere tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Bilgin GÜRATEŞ ve diğer öğretim üyesi hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Yrd. Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK ve Yrd. Doç. Dr. Selahattin KUMRU'ya sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bu meşakatli yıllarda paylaşımlarından dolayı öncelikle eşim Dr. Arzu PARMAKSIZ'a, ağabeyim Dr. Ergun PARMAKSIZ'a, asistan arkadaşlarıma, poliklinik, servis çalışanlarına ve klinik sekreterlerine de teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. İnfertilite ve Genel Yaklaşım	7
3.1.1. İnfertilitenin Tanımı	7
3.1.2. Fizyolojik İnfertilite	9
3.1.3. İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi	9
3.1.4. Ovulatuvar Fonksiyonların Hormon Profili ile Değerlendirilmesi	11
3.1.5. Tubal Faktörler	11
3.1.6. Tubal ve Pelvik Patolojilerin İncelenmesi	12
3.1.7. Endometriyozis ve İnfertilite	13
3.1.8. Ovulatuvar Fonksiyon Bozuklukları	13
3.1.9. Hipotalamo-Hipofizer Bozukluk	14
3.1.10. Polikistik Over Sendromu	15
3.1.11. Prematür Over Yetmezliği	17
3.1.12. İnfertilitenin Önlenmesi	18
3.1.13. Seksüel Geçişli Hastalıklara Bağlı İnfertilitenin Önlenmesi	18
3.2. İnfertilite Tedavisi ve Ovulasyon İndüksiyonu	19
3.2.1. Ovulasyon İndüksiyonuna Bakış	19
3.2.2. Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan Ajanlar	20
3.2.3. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu	21

3.2.4.	Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu	25
3.2.5.	GnRH - agonist ile Gonadotropin Kombinasyonlu Tedavi Protokolleri	27
3.2.6.	GnRH - agonist ile Ovulasyon İndüksiyonu	27
3.2.7.	Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu	28
3.2.8.	Ovulasyon İndüksiyonu ve Kanser	29
3.3.	Aromataz İnhibitörleri ve Jinekolojide Kullanımı	30
3.3.1.	Aromataz Aktivitesi	30
3.3.2.	Aromataz İnhibitörleri	32
3.3.3.	Aromataz İnhibitörlerinden Letrazolün Farmakolojik Özellikleri	35
3.3.4.	Farmakokinetik Özellikleri	35
3.3.5.	Yan Etkiler	36
3.3.6.	Letrazolün Jinekolojide Kullanımı	36
3.3.7.	Letrazol ve İnfertilite	40
4.	MATERYAL VE METOD	43
4.1.	Hasta Grubu	43
4.2.	Takip Protokolü	44
4.3.	İstatiksel Analiz	44
5.	BULGULAR	45
6.	TARTIŞMA	49
7.	KAYNAKLAR	56
8.	ÖZGEÇMİŞ	66

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Aromataz İnhibitörlerinin Spesifite ve Potansları	33
Tablo 2:	Olguların Sosyodemografik Özellikleri ve Bazal Hormon Seviyeleri	45



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Klomifen sitratın kimyasal yapısı	21
Şekil 2: Androjen estrojen dönüşümünde aromataz enzim kompleksinin yeri.	31
Şekil 3: Aromataz inhibitörlerinin kimyasal yapısı	34
Şekil 4: HCG yapılma anındaki endometriyal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılmaları	47
Şekil 5: Siklusun 21. günü progesteron ölçümlerinin karşılaştırılması.	47
Şekil 6: HCG yapılma zamanındaki estradiol seviyelerinin karşılaştırılmaları	48

KISALTMALAR

Tiroid Stimulan Hormon	TSH
Folikül Stimulan Hormon	FSH
Lüteinizan Hormon	LH
Dihidroepiandrosteron Sülfat	DHEAS
human Koryonik Gonadotropin	hCG
human Menopozal Gonadotropin	hMG
Pelvik İnflamatuvar Hastalık	PIH
Gonadotropin Releasing Hormon	GnRH
Adreno Kortikotropik Hormon	ACTH
Polikistik Over Sendromu	PKOS
Prematür Over Yetmezliği	POY
Sistemik Lupus Eritematozus	SLE
Romatoid Artrit	RA
Sitomegalovirüs	CMV
Majör Histokompatibilite Kompleksi	MHC
İn Vitro Fertilizasyon	İVF
Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu	OHSS
Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon	KOH
Akut Respiratuvar Distres Sendromu	ARDS
Sitokrom	Sit
Hidroksi Steroid Dehidrogenaz	HSD
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - 1	İGF-1
İntra Uterin İnseminasyon	İÜİ

1.ÖZET

Bu çalışmada infertil olgularda klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilecek yeni bir tedavi seçeneği olarak aromataz inhibitörlerden letrazolün etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu çalışma prospektif randomize olup, 37 primer ve/veya sekonder infertil tanısı konulan olguda yapılmıştır. Bütün olgular ovulatuvar veya anovulatuvar tip infertil olmalarına dikkat edilmeden rastgele 2 grup oluşturuldu. Her hastanın adet 3. günü bazal hormon seviyeleri incelenip, ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Çalışmaya alınan olgularda; Grup 1 (n:18), adet 3. günü klomifen sitrat 50 mg/gün 5 gün, Grup 2 (n:19), adet 3. günü 2,5 mg/gün 5 gün letrazol uygulandı. Major follikül 18 mm veya üstü olduğunda; endometriyal kalınlık, büyüyen follikül sayısı, hCG yapılma zamanı, LH ve estradiol ölçümleri tekrarlandı. Major follikül 18 mm veya üstü olduğunda 10000 ünite hCG ile tetiklenip intrauterin inseminasyon gerçekleştirildi. Siklusun 21.günü progesteron ölçümü yapıldı ve elde edilen gebelikler not edildi. Verilerin değerlendirilmesinde, Wilcoxon Rank testi, Mann Whitney U testi ve ki kare testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Olguların sosyodemografik özellikleri ve bazal hormon seviyeleri birbirine benzerdi. HCG yapılma anındaki endometriyal kalınlık ölçümleri letrazol grubunda 9.9 ± 0.5 mm, klomifen sitrat grubunda 8.9 ± 0.5 mm ölçülmüş olup, letrazol grubunda daha kalın bulunmuştur ($p<0.05$). HCG yapılma zamanındaki estradiol seviyelerinin karşılaştırılmalarında klomifen sitrat grubu 667.16 ± 238.70 pg/ml iken, letrazol grubunda 443.47 ± 105.27 pg/ml olup, letrazol grubunda daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Siklusun 21. günü progesteron ölçümleri, klomifen sitrat grubunda 12.3 ± 5.0 ng/ml, letrazol grubunda ise 16.6 ± 4.4 ng/ml olarak bulunmuş olup, letrazol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). HCG yapılma

zamanındaki matür follikül sayıları, hCG yapılma günleri, hCG yapılma zamanındaki LH seviyeleri birbirine benzer olup istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Klomifen sitrat grubunda 18 olgunun 4 tanesinde, letrazol grubunda ise 19 olgunun 5 tanesinde gebelik elde edilmiştir ($p>0.05$).

Letrazol; endometriyuma antiestrojenik etkisi olmaması ve başarılı gebelik sonuçları nedeniyle, klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilecek bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aromataz inhibitörü, letrazol, klomifen sitrat, ovülasyon indüksiyonu, infertilite.



2-ABSTRACT

In this study, it was aimed to study a new drug letrozole that's aromatase inhibitor as an alternative therapy in stead of clomiphene citrate.

It is a prospective randomised study done on 37 primary/secondary infertile cases. All the patients divided into 2 groups randomly without assesing ovulatory or anovulatory infertility. Basale hormone levels and ultrasound measurements of all of the patients determined at cycle day three. Group 1 (n:18) received 50 mg/ day clomiphene citrate for 5 days beginning at cycle day 3. Group 2 (n:19) received 2,5 mg/day letrozole for 5 days begining at cycle day 3. When the major follicle became 18 mm or over; endometrial thickness, growing follicle number, hCG administration day, LH and estradiole measurements repeated. When the major follicle was 18 mm and over 10000 unit hCG administrated and intrauterine insemination done. At the cycle day 21 progesterone level's obtained and the pregnancies noted. Wilcoxon Rank test, Mann Whitney U Test and chi square test used for data analysis. $P < 0.05$ were significant.

Sosciodemographic datas and basale hormone level's of the patients were similiar. Endometrial thickness level at hCG injection day were 9.9 ± 0.5 mm at letrozole group, and 8.9 ± 0.5 mm at clomiphene citrate, so thickness were meaningfully higher at letrozole group ($p < 0.05$). The estradiole levels at hCG injection day were 667.16 ± 238.70 pg/ml at clomiphene citrate group, and 443.47 ± 105.27 pg/ml at letrozole group, so meaningfully lower at letrozole group ($p < 0.05$). Progesterone levels at 21th day of cycle was 12.3 ± 5.0 ng/ml, at clomiphene citrate group and 16.6 ± 4.4 ng/ml at letrozole group. So higher progesterone level's obtained at letrozole group ($p < 0,05$). Mature follicle numbers, hCG injection days, LH levels at hCG injection day were similiar at both groups and no statistical

differences obtained ($p > 0.05$). Four patients between 18 cases in clomiphene citrate group and 5 patients between 19 cases at letrozole group were pregnant ($p > 0.05$).

Letrozole haven't antiestrogenic effect to endometrium, and successfully pregnancy results show us letrozole as an alternative choice for clomiphene citrate.

Keywords: Aromatase inhibitors, letrozole, clomiphene citrate, ovulation induction, infertility



3-GİRİŞ

Günümüzde, gelişmiş toplumlarda evlenme ve üreme ile ilgili eğilimlerin değişmesi infertil popülasyonların epidemiyolojik özelliklerinde değişikliğe yol açmıştır. Bu sebeple hem infertil hasta sıklığında, hem de üreme potansiyelinin azaldığı yaşlardaki infertil hasta sayısında artışa neden olmuştur. Yirminci yüzyılın son çeyreğindeki bu artış, infertiliteye yönelik tıbbi ve cerrahi hizmetleri de geliştirmiştir (1).

İnfertiliteye yönelik ilaçların tıbbi tedaviye girmeleri 1960'lı yılların başlarına denk gelmektedir. Başta anovulatuvar infertil olgular olmak üzere, infertil olgularda ovülasyon indüksiyonu amacıyla birçok ilaç kullanılmaktadır. Bunların başında klomifen sitrat gelmektedir. Klomifen sitrat, selektif etkili estrogen reseptör modulatörüdür. Non steroid bir ajan olup, oral kullanımlı preparatları mevcuttur. Hem ucuz hem de güvenli olması nedeniyle ovülasyon indüksiyonu amacıyla en sık kullanılan ajandır (2).

Klomifen sitrat ile yaklaşık % 80 kadar hastada ovülasyon elde edilebilir. Ancak bu hastaların sadece %35-40'ı gebelik ile sonuçlanır (3). Klomifen sitrat kullanan hastalarda ovülasyon ve gebelik oranları arasındaki büyük fark, LH seviyesinin erken dönemde yükselmiş olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca klomifen sitratın servikal mukus ve endometriyum üzerine olan olumsuz (antiestrojenik) etkileri de bir diğer sebep olabilir (4).

Klomifen sitrat kullanımının başarısız olduğu durumlarda hMG ve FSH analogları gibi gonadotropinler ovülasyon indüksiyonunda 2. basamak tedavisinde kullanılmaktadır. Polikistik over sendromu olan kadınlarda overlerin gonadotropin stimülasyonuna yüksek sensisitivite göstermeleri nedeniyle hMG ve FSH analogları ile tedavinin kontrolü zor olmakla birlikte birden fazla ovulatuvar follikülün elde

edilmesi ve buna bağlı olarak çoğul gebelikler ve ovaryen hipersitümulasyon sendromu oluşması muhtemeldir (5).

Aromataz inhibitörlerinin önemi, özellikle estrojene bağımlı büyüme gösteren premenapozal veya postmenapozal meme kanserli hastalarda ortaya çıkmıştır. Son 20 yılda bir çok aromataz inhibitörü geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Özellikle bu aromataz inhibitörlerinden birçoğu meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (6,7).

Aromataz inhibitörleri, overlerde ve periferel dokulardaki estrogen üretimini baskılamaktadır. Letrazol, oral kullanılan nonsteroid, potent, reversibl etkili bir aromataz inhibitörü olup, metastatik göğüs kanseri olan postmenapozal kadınlarda kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Sitokrom P450 enziminin alt ünitesi olan *heme* kompetitif olarak bağlanmak suretiyle aromataz enzimini inhibe eder; bunun sonucunda bütün dokularda estrogen biyosentezi azalır. Letrazol, sitokrom P450 izoenzimleri CYP2A6 yı güçlü olarak ve CYP2C19 u orta derecede inhibe eder. CYP3A4'e ise düşük affinite gösterir (8).

Androstenedion ve testosteronun estron ve estradiol dönüşümü aromataz tarafından katalizlenir. Aromataz birçok insan doku ve hücrelerinde, başta overin granuloza hücrelerinde, plasental sinsityotrofoblastlarda, yağ dokusunda, beyinde ve cilt fibroblastlarında ortaya çıkmaktadır (9).

Bu çalışmada; ovülasyon indüksiyonunda kullanılan klomifen sitrat ile infertilite alanında klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilecek olan aromataz inhibitörlerinden letrazolün karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3.1 İNFERTİLİTE VE GENEL YAKLAŞIM

3.1.1-İnfertilitenin Tanımı

Günümüzde, gelişmiş toplumlarda evlenme ve üreme ile ilgili eğilimlerin değişmesi infertil popülasyonların epidemiyolojik özelliklerinde değişikliğe yol açmıştır. Günümüzde erken yaşta cinsellik ve birden fazla cinsel partnerle beraberlik, 20 yaş altında seksüel temas ile geçen hastalıkların sık görülmesi, evlilik ve doğurganlığın 30'lu yaşlara ertelenmesi söz konusudur. Tüm bu durumlar hem infertil hasta sıklığında, hem de üreme potansiyelinin azaldığı yaşlardaki infertil hasta sayısında artışa neden olmuştur. Yirminci yüzyılın son çeyreğindeki bu artış, infertiliteye yönelik tıbbi ve cerrahi hizmetlerde gelişime neden olmuştur (1).

Normal fertilité tanımı için herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. Bununla birlikte biyolojik olarak doğurganlıktaki yetersizlik, infertilite ve infekundite olarak sınıflandırılabilir (10).

İnfertilite; çiftlerin bir yıl korunmadan ve düzenli koitusa rağmen konsepsiyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanır (11). İnfertil çiftlerin prevalansı, değişik tanımlara göre değişmektedir. Kabul edilen ve en yaygın kullanılan tanıma göre 1 yıl korunmadan düzenli koitusa rağmen gebelik gerçekleşmeme oranları yaklaşık olarak % 10 ila 15'tir (12, 13). Avrupa Üreme ve Embrioloji Derneği'nin kabul ettiği tanıma göre 2 yıllık düzenli koitusa rağmen gebe kalamamış infertil çiftlerin prevalansı ise Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da yaklaşık % 5-6 oranlarındadır (13).

Sıklığı ve önemli bir halk sağlığı problemi olması nedeniyle infertilite bir çok klinisyen için önemli bir çalışma sahası olmaya devam etmektedir. İnfertiliteye yol açan faktörler, başlıca dört neden altında toplanırlar (14, 15).

1- Kadın faktörü.

2- Erkek faktörü

3- Hem erkek hem kadın faktörü

4- Açıklanamayan infertilite.

Bu sebeplerden hangisinin daha fazla infertiliteye yol açtığı tartışmalıdır. Kesin olmamakla birlikte yaklaşık olarak % 35 kadın faktörü, % 30 erkek faktörü, % 20 kombine hem erkek hem kadın faktörü birlikte ve % 15’lik bir bölüm ise tam bir araştırmaya rağmen infertilite sebebinin ortaya konulamadığı, açıklanamayan infertilite grubunu oluşturmaktadır (14).

Bazı infertil çiftlerde ise doğal olarak konsepsiyon olma ihtimali bulunmamaktadır. Bunlar erkek sterilitésinin varlığında (Azospermi veya ejakülasyonun gerçekleşmemesi) veya dişi birey sebebi olarak ovaryen yetersizlik, tubal oklüzyon ya da uterus bulunmaması durumlarıdır (14).

İnfertilite konusu içerisinde fertilitéyle alakalı olarak fekundabilite ve fekundite tanımlarının da bilinmesi gerekmektedir. Fekundite; bir menstrüel siklusun canlı bir doğuma ulaşabilmesidir. Fekundabilite ise; bir menstrüel siklusun gebeliğe ulaşma ihtimali olarak tanımlanır. Bu da yaklaşık her siklus için % 25 civarındadır (15).

Hiçbir zaman gebeliğin gerçekleşmediği çiftler için primer infertilite tanımı, daha önce gebe kalmış fakat daha sonra gebeliğin oluşmadığı çiftler içinse sekonder infertilite tanımı kullanılmaktadır. Kadınlarda fertilité 20-25 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra minimaldir. 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır. Erkeklerde ise 20-30 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra azalır.

3.1.2-Fizyolojik İnfertilite

Bazı özel durumlarda herhangi bir patoloji olmaksızın çiftler çocuk sahibi olamazlar. Patolojik bir sebep olmadan ortaya çıkan bu duruma fizyolojik infertilite denir. Fizyolojik infertilite şu şekilde sınıflandırılabilir (16).

1-İnfantil infertilite: Dişi bireylerde genellikle 12-15 yaşlarına kadar üreme fonksiyonu olmadığından, bu dönemde fertilite söz konusu değildir.

2-Laktasyon infertilitesi: Emzirme sırasında prolaktin salgılandığından, buna bağlı olarak ovülasyon olmamakta ve infertilite meydana gelmektedir.

3-İhtiyarlık İnfertilitesi: Menapozla birlikte overlerin generatif fonksiyonu bittiğinden dolayı infertilite meydana gelmektedir.

4-Siklik İnfertilite: Bilindiği gibi 28 günlük normal sikluslarda ovülasyon 14. günde olmaktadır. Oositin ömrü yaklaşık 24 saattir. Buna ilave olarak spermier servikal mukusta 3-4 gün kadar yaşamaktadırlar. Dolayısıyla fertilizasyon siklusun 10-15. günleri arasında olmaktadır. Bunun dışında fertilizasyon olmadığı için siklik infertiliteden bahsedilir.

5-Volanter İnfertilite: Çiftler evlendikten sonra ekonomik ve sosyal nedenlere bağlı olarak çocuk arzu etmezler. Bu durum volanter infertilite olarak adlandırılır.

6-Rölatif İnfertilite: Çiftler çocuk arzu etseler bile askerlik, tahsil, iş durumu gibi nedenlerle bir arada olamadıklarından dolayı çocuk sahibi olamazlar. Bu şartlarda meydana gelen infertiliteye rölatif infertilite denir.

3.1.3-İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi

Son 20 yılda infertilite alanında 3 çarpıcı değişiklik olmuştur. Birincisi, başarılı tedavi olasılığını ve üreme üzerindeki temel çalışma olanaklarını arttıran yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesidir. İkincisi, yardımcı üreme teknikleri hakkında basın tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısı arttıkça toplumda infertilite

konusunda yardım arayışı içinde olanların başvurularının artışıdır. Gerçekte infertil çiftlerin toplumdaki prevalansında son zamanlarda dramatik bir artış olmamıştır. Üçüncü değişiklik ise 35 yaş üzerinde olup infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısında olan artıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır ki, bu daha öncesine göre önemli bir değişikliktir. Bu artış, daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır. Bilindiği gibi 35 yaş ve sonrasında kadınların fekundabiliteleri negatif olarak etkilenmektedir (14).

İnfertil çiftler başvurduğu zaman ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Bunlara ilaveten mutlaka erkek partnerin sperm analizi değerlendirilmelidir. Sperm incelemesi, ideal olarak 3 günlük cinsel perhizin ardından yapılmalıdır. Spermin miktarı, motilitesi, morfolojisi ve canlılığı not edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiği normal değerler aşağıda bildirilmiştir (17).

Hacim 2-5 ml arasında olmalıdır.

pH değeri 7,2 ila 7,8 arasında olmalıdır.

Sperm konsantrasyonu 20 milyon/ml veya daha fazla olmalıdır.

% 50 oranında ileri hareketlilik olmalıdır.

% 50 ve üzerinde normal morfolojide olmalıdır.

Sperm örneğinde lökositler 1 milyon / litreden az olmalıdır.

İnfertil kadın hastaların muayenelerinde özellikle aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır (14).

- 1- Vücut şekli ve boy ölçümünün yapılması.
- 2- Vücut kütle oranının not edilmesi.
- 3- Sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi.
- 4- Tiroid bezinin incelenmesi.
- 5- Pelvik muayenenin yapılması. Bu sayede fertilitayı etkileyebilecek myom, overlerde kist, fiks retrovert uterus teşhis edilebilir. Vajinal veya servikal enfeksiyonların tanısı konulabilir.

3.1.4-Ovulatuvar Fonksiyonların Hormon Profili ile Değerlendirilmesi

İnfertilite nedeniyle başvuran hastalarda bazal hormon seviyelerinin incelenmesi amacıyla bakılacak hormonlar; prolaktin, estradiol, FSH, LH, TSH ve serbest T4'dür. Hirsutizm ve/veya akne olması halinde dolaşımdaki androjen (Testosteron, Androstenedion, DHEAS) ve 17 hidroksi progesteron seviyeleri ölçülmelidir (16).

Ovülasyon takibi, plazmada midluteal progesteron, bazal vücut ısısı veya ultrason ile follikülometri takibi yapılarak saptanabilir. Progesteron seviyesi en az 2 ölçümde 18nmol/l veya 5,6 ng/ml üzerinde olmalıdır (18).

Prematür ovaryen yetersizlikte FSH ve estradiol seviyeleri önemlidir. FSH'ın değeri 25 - 120 IU/L, estradiol seviyesi ise düşük olarak bulunmalıdır (< 50pmol/L). Hiperprolaktinemi varlığında, hastanın dopamin reseptör blokerleri veya merkezi sinir sistemi dopamin tüketici ajanlarından birini kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır. Primer hipotiroidizmi dışlamak için TSH seviyesi ölçülmelidir (14).

3.1.5-Tubal Faktörler

Normal siklus gören ve spermiogram tetkiki normal olan hastaların yanı sıra hastada, dismenore ve/veya dispareni şikayeti varsa, önceden PİH ve batin operasyonu geçirmiş ise tubal inceleme yapılmalıdır. İlk basamak olarak erken

folliküler fazda histerosalpingografi (HSG) uygulanır. Histerosalpingografi ölçümlerinin yanlış (-) ve yanlış (+)'lik olması nedeniyle tubal incelemeler daha invaziv ve pahalı olan laparoskopi ile yapılabilir (19).

Kadın infertilitesinin en önemli sebepleri arasında; endometriyozis, PİH gibi tubal veya pelvik patolojiler, hipotalamo-hipofizer bozukluklar, ovulatuvar disfonksiyon sayılmaktadır. Bunların yanında çevresel ve mesleki faktörler, tütün, esrar kullanımı, düzensiz diete bağlı aşırı kilo alımı veya verilmesi, aşırı eksersiz gibi durumlarda infertiliteye yol açan faktörler arasında sayılmaktadır. İnfertil hastaların anamnezlerinde ve incelenmesinde bu sayılan nedenler sorgulanmalı hangi faktörün infertiliteye yol açtığı tesbit edilmelidir (20).

3.1.6-Tubal ve Pelvik Patolojilerin İncelenmesi

Tubal ve pelvik patolojik durumlardan; Asherman sendromu normal bir endometriyal yapı içermesine rağmen uterin skar ve sineşiler gösteren bir durumdur. Dilatasyon/ küretaj sonrasında ortaya çıkabileceği gibi endometriyozise bağlı olarak da oluşabilir. Tubal infertilite sebepleri arasında, assendan yayılım gösteren klamidyal pelvik enfeksiyonlar, önceden geçirilmiş pelvik operasyonlar ve endometriyozis gibi pelvik inflamatuvar patolojiler sayılabilir. Tubal infertilitesi olan hastalar HIV enfeksiyonu, sifiliz ve viral hepatitler gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından taranmalıdır (14, 21).

Sekonder infertil hastalardan, kontrasepsiyon amaçlı intrauterin alet kullananlarda artmış pelvik inflamatuvar hastalık riskine bağlı olarak tubal obstrüksiyon beklenebilir (14).

Pelvik tüberküloz, endometriyal tutulum ile birlikte olup tubal infertiliteye yol açabilir. Hindistan'da Parikh ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada altta yatan tubal nedenlerden dolayı infertil olan 300 hastanın 117'sinde tüberküloz

tesbit edilmiştir (22). Dünyada ve ülkemizde tüberkülozun görülme sıklığının artmasından dolayı özellikle tubal nedenli infertil hastalarda tüberkülozun muhtemel bir sebep olabileceği düşünülmelidir.

3.1.7-Endometriyozis ve İnfertilite

Endometriyozis özellikle reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen ve infertiliteyle ilişkili bir durumdur. Mahmood ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada endometriyozis, genel popülasyondaki primer infertil hastaların yaklaşık % 26'sını, sekonder infertil hastaların ise % 13'lük bir kısmını etkilediği tespit edilmiştir (23).

İleri evre endometriyoziste adezyon ve endometriyoma gibi patolojik durumların oluşturdukları anatomik değişikliklerin mekanik olarak fertilitiyi etkileyebileceği açıktır. Ancak hafif ve orta şiddetteki endometriyozis olgularında da infertilite sorunu karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda hangi mekanizmaların infertiliteye yol açtığı konusunda somut deliller bulunmamakla birlikte bu konu hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle artmış peritoneal makrofajlara bağlı olarak sperm fagositozunun artması, peritoneal lenfositlerin proliferasyonu, sitokinlerin seviyesinin artması, immunglobulin üretiminin artması ve doğal öldürücü hücrelerinin aktive olmasına bağlı olarak fertilitenin etkilenebileceği bildirilmiştir (24, 25).

Sonuç olarak özellikle hastalığın erken evresi olmak üzere günümüzdeki bilgi birikim çerçevesinde endometriyozis ile infertilite arasındaki ilişki spekülatiftir.

3.1.8-Ovulatuvar Fonksiyon Bozuklukları

Anovülasyon veya ovulatuvar disfonksiyon insan infertilitesinin en önemli sebeplerindendir. Hipotalamo-hipofizer bozukluk ve ovaryen yetersizlik ile birliktelik gösterir. Kronik anovülasyon genel anlamda dört ayrı endokrin zemin

içinde gelişir. Olguların gonadotropik ve prolaktinematik durumları onların anovülasyon nedeni olabilecek endokrin profillerini ortaya koyabilir. Buna göre olgular (15);

Gonadotropin düzeylerine göre:

1-Normogonadotropik anovülasyon

2-Hipogonadotropik anovülasyon

3-Hipergonadotropik anovülasyon

Prolaktin düzeylerine göre:

1-Hiperprolaktinematik anovülasyon olarak gruplandırılabilir.

3.1.9-Hipotalamo-Hipofizer Bozukluk

Hipotalamo-hipofizer aksın bozulması (hipogonadotropik hipogonadizm), hipotalamus veya hipofizi etkileyen neoplazi, iskemi veya infiltrasyon gibi fiziksel bir hasara bağlı olarak ortaya çıkabilir. En sık tipi idiyopatiktir. Ayrıca anoreksia nervosa, uzun dönem oral kontraseptif kullanımı, aşırı eksersiz, kronik böbrek yetersizliği, siroz ve hiperprolaktinemi gibi edinsel sebeplere bağlı olarak da regülasyonun bozulması görülebilir. GnRH, LH, veya FSH gibi hormonların seviyelerinin azalması fertilitenin sağlanabilmesi için yardımcı üreme tekniklerini zorunlu kılar. Hiperprolaktinemi, ACTH eksikliği, santral hipotiroidizm ve santral diabetes inspidus gibi durumlar hipofizer infertilite ile ilişkilidir (21). Hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda neden primer hipofizer yetmezlik ise ovülasyon gonadotropinlerle indüklenebilir. Hipofiz yetmezliği hipotalamik disfonksiyona sekonder ise en iyi tedavi pulsatil GnRH agonistleri (IV 5 µg / 60-90 dakika veya s.c. 10 µg / 90 dakika) verilmesidir. Pulsatil GnRH agonist tedavisi ultrasonografi ile monitörize edilebilir veya bazal vücut ısısı ve/veya plazma progesteron konsantrasyonları (siklusun luteal fazında 1-3 ölçüm) ile monitörize

edilebilir. Ovülasyondan sonra, korpus luteumu desteklemek için 3 defa her üç günde bir 1000-2000 IU hCG verilebilir.

Bu grup hastalarda alternatif tedavi ise hMG ve sonrasında hCG verilmesidir. HMG'nin normal başlangıç dozu 150 IU/gündür ve cevap alınana dek doz artırılır. Tedavinin 4. veya 5. gününden başlanarak her 1-2 günde bir ultrasonografi ve/veya plazma estradiol düzeyleri ile monitörizasyon yapılır. Bu grup hastada saf FSH preparatları kullanılmaz çünkü ovülasyon için bir miktar LH gerekmektedir. (15).

3.1.10-Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Anovulatuvar infertilitenin en önemli sebepleri arasında polikistik over sendromu gelmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık % 5 ila % 7'sini etkilemektedir. Polikistik over sendromu; çoğunlukla kabul gören tanıma göre; altta yatan hipofizer veya adrenal bez bozukluğu olmaksızın hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon ile birliktelik gösteren bir sendromdur (26, 27).

Hiperandrojenizm; klinik olarak hirsutizm, akne, androjen bağımlı alopesi ve biokimyasal olarak özellikle yükselmiş serum testosteron ve androstenedion seviyeleri ile kendini gösterir. Hiperandrojenizme eşlik eden diğer bulgular ise sıklıkla abdominal obesite ve artmış LH/FSH oranıdır. Kadın infertilitesinin en önemli sebeplerinden biri olan PKOS, heterojen bir sendrom olup, her hasta sendromun tüm belirtilerini göstermeyebilir. PKOS'lu hastaların büyük bölümü infertilite nedeniyle hekime başvururlar. İnfertilitenin primer nedeninin anovülasyon olmasının yanında bu hastalarda açıklanamayan bir mekanizmayla spontan gebelik kayıplarının da arttığı bilinmektedir (28).

Son 20 yılda yapılan çalışmalar sonucunda polikistik over sendromuna yol açan nedenler 4 sebep üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar; 1-hipotalamohipofizer aks, 2- overler, 3- adrenal bezler, 4-insülin direnci (27, 28).

Bu sebeplerden özellikle insülin direnci ile polikistik over sendromu arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu hastalar, bu birliktelik nedeniyle gerek Tip 2 diabetes mellitusa ve gerekse de hipertansiyona yakalanma açısından ciddi bir risk taşımaktadır (29).

PKOS'lu kadınların % 50-80'inde aynı zamanda obezite de vardır ki bu durum da insülin resistansını artırır. Yapılan çalışmalarda PKOS ile insülin rezistansının metabolik sonuçları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (29, 30, 31). Legro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 254 PKOS'lu hastanın yaklaşık % 31'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 7,5'inin ise Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre Tip 2 Diabetes mellitus'lu olduğu bildirilmiştir. 20 ile 44 yaşları arasındaki PKOS'lu hastalarda, normal popülasyona göre diabetes mellitus yaklaşık 7 kat daha fazla görülmektedir (31).

PKOS'lu infertil kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için ilk seçilecek ajan klomifen sitrat olmalıdır. Klomifen sitrat uygulaması ile bu hastalarda yaklaşık % 80 oranında ovülasyon elde edilir. Ancak bu hastaların yalnızca % 35'inde gebelik elde edilmektedir. Klomifen sitrata direnç gösteren olgularda ise ovülasyonu sağlamak amacıyla eksojen gonadotropinler kullanılabilir. Düşük doz step up protokolü ile monofoliküler gelişim ve ovülasyon sağlanabilir (30).

PKOS'lu hastalarda; obezitenin ovülasyon oranlarını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ayrıca insülin direncinin derecesi ovülasyon indüksiyonunun başarıya ulaşmasını negatif olarak etkilemektedir. Franks ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hiperinsülineminin, follikülogenezi olumsuz yönde etkileyebileceği ve antral folliküllerin büyümesini engelleyebileceğini bildirmişlerdir (32). Bu nedenle polikistik over sendromlu olgularda tedaviye insülin direncini azaltıcı ajanlar eklenmelidir. Literatür araştırmalarında diet ve egzersiz ile

kilo verilmesi sonucunda spontan ovülasyon ve gebelik elde edildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (33).

Bunun yanında metformin ve troglitazon gibi bazı insülin duyarlaştırıcı ajanlar ile bazı PKOS'lu hastalarda spontan ovülasyon sağlanmıştır. Ancak troglitazonun karaciğer üzerine ciddi yan etkileri bildirildiği için günümüzde kullanımı sınırlandırılmıştır. Son zamanlarda insülin sensitizan ilaçlardan metformin ve troglitazonun yanında alternatif olabilecek D- Chiro – İnozitol ve tiazolidinedion gibi yeni ajanlar ile çalışmalar yapılmaktadır (34).

3.1.11-Prematür Over Yetmezliği (POY)

Prematür over yetmezliği, normal gelişme gösteren kadınların ovaryen fonksiyonlarının 40 yaşında veya öncesinde kesilmesidir. Bu klinik durum 40 yaş altı kadınlarda oligomenore, hipoestrojenizm ve yüksek gonadotropinlerle birlikte görülen primer veya sekonder amenore ile karakterizedir (35).

POY'in genel popülasyondaki insidansı % 0,3- % 0,5 olarak belirtilmektedir. Primer amenoresi olan hasta grubunda POY insidansı % 10-28 iken, sekonder amenoresi olan hastalarda ise % 5-10 olarak bildirilmiştir (36).

Prematür over yetmezliği, iatrojenik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca hipotiroidizm, Addison hastalığı, Tip 1 Diabet, miyastenia gravis, pernisiyöz anemi, SLE, RA gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak görülebilir. Bunun yanında X'e bağlı geçiş gösteren Turner Sendromu ve Frajil X sendromu gibi kromozomal hastalıkların yanında bazı otozomal dominant geçiş gösteren hastalıklar sebebiyle de ortaya çıkabilir. Ayrıca sigara, kabakulak, CMV enfeksiyonu ve suçiçeği de etiolojide yer alan diğer faktörlerdir (35).

POY tedavisinin amacı estrogen eksikliği ile ilgili semptomların düzeltilmesi ve bir anlamda menapozun uzun dönemdeki etkilerinden korunmaktır. İnfertil

hastalarda ise tedavi daha karmaşık olup, gonadotropin tedavisi sırasında teorik olarak MHC klas 1 ekspresyonunun artması beklendiğinden otoimmün faktörlere bağlı POY'lu olgularda hastalığın şiddetlenmesi söz konusu olabilir. Gebe kalmayı isteyen hastalarda gelip geçici overin fonksiyonel episotlarının olabileceği, spontan gebeliklerin oluşabileceği, ancak bunun ihtimalinin çok az olduğunun hastalara anlatılması gereklidir. Yine bu hastalarda oosit bağışıyla gebelik elde edilebileceği belirtilebilir (37).

3.1.12-İnfertilitenin Önlenmesi

İnfertilite önemli bir sağlık problemidir. Bunun yanı sıra infertilitenin tanı ve tedavisinde ciddi harcamalar olmaktadır. Neumann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Amerika'daki bir İVF ünitesinde tedavi sonrası canlı bir bebek doğumuna kadar gerçekleşen harcamaların yaklaşık olarak 66.667 dolar olduğu bildirilmiştir (38). Bu nedenle infertiliteye yol açacak olan belli başlı risk faktörlerinden korunma daha da önem kazanmaktadır.

3.1.13-Seksüel Geçişli Hastalıklara Bağlı İnfertilitenin Önlenmesi

Genital enfeksiyonların sekellerinden birisi de fertilitenin etkilenmesidir. Postenfeksiyöz infertilite ve seksüel geçişli hastalıklara bağlı infertilite sonradan kazanılmış olduğu için önlenabilir. Neisseria gonorrhoea ve Klamidya trachomatis mikroorganizmaları post enfeksiyöz fertilite üzerine etkileri olan organizmalardır. Bu ajanlara bağlı enfeksiyonlar sık ve dünya çapında endemiktir. Bu ajanlar kadında, tubalarda meydana gelen postenfeksiyöz hasardan sorumlu olup infertiliteye neden olurlar (39).

Önceden şikayeti olmayan hastalarda progresif dismenore ve pelvik ağrı gibi durumlar ortaya çıktığı takdirde bu hastalar endometriyozis açısından değerlendirilmeli ve muhtemel bir endometriyozis tanısında erken dönemde bu

odakların ortadan kaldırılması gerekmektedir. Böylelikle endometriyozisin fertilit  üzerine olan olumsuz etkilerinden korunulabilir (21).

3.2. İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE OVÜLASYON İNDÜKSİYONU

İnfertil çiftlerin tedavisinde bazı yaklaşım prensipleri bulunmaktadır Bunlar;

1-Ovulatuar disfonksiyonu bulunan kadınlara başta antiestrogenik etkili ajanlar ile ovülasyon indüksiyonu uygulanmalıdır.

2-Radyografik, endoskopik ve cerrahi yöntemler vasıtasıyla tubal obstruksiyon giderilmeye çalışılmalıdır.

3-Endometriyozis olgularında medikal veya cerrahi ablasyon uygulanmalıdır.

4-Erkek nedenli infertilite durumlarında artifisyal veya intrauterin inseminasyon denenmelidir.

5-Luteal faz yetersizliğı gibi durumlarda hormonal destekleme yapılmalıdır.

Konvansiyonel tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda kontrollü ovaryen stimulasyon ve yardımcı üreme teknikleri kullanılabilir (21).

3.2.1-Ovülasyon İndüksiyonuna Bakış

İnfertiliteye yönelik ilaçların tıbbi tedaviye girmeleri 1960'lı yılların başlarına denk gelmektedir. Klomifen sitratın klinik kullanıma girmesinin ardından birçok anovulatuar infertil hasta bu basit, ucuz ve güvenilir ilaçla  ocuk sahibi olmuşlardır (4).

Yapılan literatür araştırmalarında klomifen sitratın yanı sıra 1960'lı yıllarda ovülasyon indüksiyonunda insan hipofiz gonadotropinleri kullanılarak gebelik elde edilmiştir. (40).

HMG elde edilmesi 1970'li yılların son dönemlerine rastlamaktadır. Elde edilmesinin hemen ardından ovülasyon indüksiyonunda kullanılmak üzere klinik uygulamalara girmiştir (41). Bunları takiben de 1970'li yılların başlarında GnRH

analogları ve prolaktin inhibe edici ajanlar infertilite alanında kullanılmaya başlanmıştır (40).

Ovülasyon indüksiyonu endikasyonu ve tedavi yöntemlerinin seçimi dünya sağlık örgütünün yaptığı sınıflamaya göre yapılır (15). Buna göre;

Grup I. Hipotalamik pituiter bozukluk

Bu grup hastalar, strese bağlı amenore, anoreksiya nervosa ve varyantları, izole gonadotropin eksikliği gibi hipotalamik amenore tanısı konulan hastalardır. Bu hastalarda düşük gonadotropin ve östrojen, normal prolaktin seviyeleri mevcuttur.

Grup II. Hipotalamik pitüiter disfonksiyon

Bu gruba klasik anovulatuvar polikistik sendromlu hastalar ve normogonadotropik normoestrojenik anovulatuvar oligoamenoreik kadınlar girerler.

Grup III. Ovaryen yetmezlik

Ovaryen yetmezlik veya direnci bulunan hastalar bu gruba girer. Bu gruptaki hastalar hipergonadotropik hipogonadizm özellik gösterirler.

Günümüzde ovülasyon indüksiyonlarında amaç, anovulatuvar hastalarda ovülasyonu başlatmaktır. Ovülasyon sağlanabildiği durumlarda ise ana amaç mono ovülasyonun sağlanması olmalıdır. Ovülasyon indüksiyonunun takibinde ultrasonografi ve laboratuvar incelemeleri kullanılır. Ultrason incelemesinde follikül çapı ve sayısı laboratuvar incelemesinde ise estradiol seviyeleri önem arz eder.

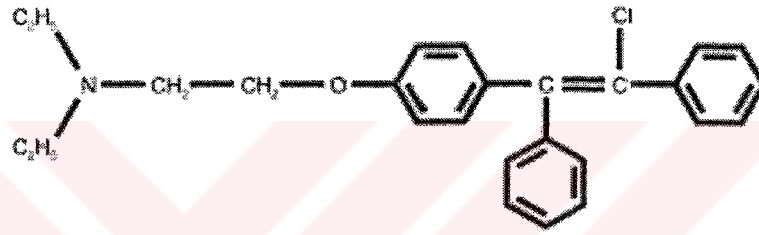
3.2.2-Ovülasyon İndüksiyonunda Kullanılan Ajanlar:

Günümüzde FSH uygulayımı sayesinde özellikle hipotalamo hipofizer disfonksiyon gösteren anovulatuvar hasta grubunda yüksek oranlarda ovülasyon ve bunun sonucunda gebelikler elde edilmiştir. Ovülasyon indüksiyonunda tedavide klomifen sitrat ve pulsatil GnRH uygulandığında ise bu etki indirekt olarak

sağlanabilmektedir. Bunun yanında direkt olarak hMG ve gonadotropinlerin uygulanması ile de aynı sonuç elde edilebilir (40).

3.2.3-Klomifen Sitrat ile Ovülasyon İndüksiyonu

Klomifen sitrat, trifeniletilen türevi olup, ilk defa 1957 yılında sentez edilmiştir. Amerika'da 1967 yılında onay alması ile klinik kullanıma girmiş ve infertilite tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur (4). Klomifen sitrat, selektif etkili estrogen reseptör modulatörüdür. Non steroid bir ajan olup, oral kullanımlı preparatları mevcuttur. Klomifen sitratın kimyasal yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Klomifen sitratın kimyasal yapısı (42).

Klomifen sitrat, estrogen ve dietilstilbestrol benzeri etki yapar. Estrogen reseptörlerine bağlanabilir ve hücre içi nükleer reseptörleri haftalarca bloke eder. Bu suretle hücre içi estrogen reseptör yenilenmesini engelleyerek reseptör sayısını azaltır. Klomifen sitrat gerçekte kendisi direkt olarak ovülasyonu uyarmaz. Klomifen sitrat varlığında hipotalamo-hipofizer aks, dolaşımdaki estrogen düzeylerine karşı duyarsız kalır. Negatif feed back etki azalacağı için GnRH salgılanması aktive olur. Ovulatuar kadınlarda GnRH puls frekansı artar, ancak puls amplitüdünde değişiklik olmaz. Anovulatuar kadınlarda ise hem GnRH puls frekansı artar, hemde puls amplitüdü artar. Bu sayede dolaşımdaki FSH ve LH seviyelerinde artış olur ve ovülasyon stimüle edilir (42,43)

Klomifen sitrat; uterus, serviks ve vajende antiestrogenik etki gösterir. Servikal mukus %15 hastada antagonize olur, ve bu durum koitus ile gebe kalması planlanan çiftler için olumsuz bir durumdur. Klomifen sitrat adrenal ve tiroid hormonlarıyla etkileşmediği gibi, progestajenik, kortikotropik ve androjenik etkileri bulunmamaktadır (42).

Klomifen sitrat uygulanacak hastalarda öncelikle hipofiz hastalıkları, galaktore varlığı, tiroid ve karaciğer hastalıkları ekarte edilmelidir. Klomifen sitrat başlangıçta polikistik over sendromlu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılırken, günümüzde anovulatuvar veya düzensiz ovulatuvar siklusları olan ve açıklanamayan infertil hasta grubunda ovülasyon indüksiyonu amacıyla yalnız başına, hMG ile veya FSH ile birlikte kullanılmaktadır. Bunun yanında bazal endojen estradiol seviyesi normal hastalarda klomifen sitrat ilk kullanılacak ajan olmalıdır. Ayrıca İÜİ yapılacak hastalarda ovülasyon zamanını regüle etmek ve IVF programlarında birden fazla oosit elde etmek amacıyla da klomifen sitrat kullanılır (4).

Klomifen sitrat, menstrüel siklusun 2. 3. 4. veya 5. günlerinde 50 mg/gün olarak başlanır. Ovülasyonun elde edilemediği durumlarda ilacın dozu her siklusta 50 mg/gün arttırılıp maksimum 250 mg/ güne kadar çıkılabilir. İlaç tedavisine siklusun 2. günü veya 5. günü başlanması arasında pek bir fark bulunmamaktadır (44).

Klomifen sitrat kullanımına bağlı olarak hastalarda vazomotor semptomlar (%10), abdominal şişkinlik ve ağrı (%5,5), göğüslerde aşırı dolgunluk (%2), bulantı ve kusma (% 2), visüel semptomlar ve baş ağrısı (%1,3) ortaya çıkabilir. Bu durumda ilacın günlük dozu 25 mg/gün olarak azaltılabilir (15).

Klomifen sitrat ile yaklaşık % 80 kadar hastada ovülasyon elde edilebilir. Ancak bu hastaların yaklaşık %35-40'ı gebelik ile sonuçlanır (3). Klomifen sitrat

kullanan hastalarda ovülasyon ve gebelik oranları arasındaki büyük fark, LH seviyesinin erken dönemde yükselmiş olmasıyla açıklanabilir. Ancak klomifen sitratin servikal mukus ve endometriyum üzerine olan olumsuz antiestrogenik etkileri de bir diğer sebep olabilir (4).

Yaklaşık % 20- 25 anovulatuvar sikluslu hastada ise klomifen sitrata cevap alınamaz. Klomifen sitrata dirençli olarak adlandırılan bu olgular sıklıkla daha obez, insüline dirençli ve hiperandrojenik olan hastalardır (45).

Ovülasyon indüksiyonun başarısız olduğu bu durumlarda bazı çözüm önerileri ortaya konabilir. Yapılan çalışmalarda, tedaviye rağmen ovülasyon sağlanamayan obez hastalarda kilo verilmesi ile spontan ovülasyonların gerçekleştiği bildirilmiştir (40, 46).

Bilindiği gibi hiperinsülinemi ile anovülasyon arasında güçlü bir ilişki vardır. İnsüline olan duyarlılığı arttırmak ve insülin direncini yenmek için klomifen sitratla kombine olarak metformin kullanılabilir. Metformin oral biguanid bir ajan olup, hiperglisemi tedavisinde kullanılır. Normoglisemik hastalarda ise hipoglisemiye yol açmaz. Metformin, insüline duyarlılığı arttırmasının yanında insülin seviyesini de azaltır. Ayrıca dolaşımdaki total ve serbest androjen seviyelerini de düşürür. Polikistik over sendromlu hastalarda 1500-2000 mg/gün metformin dozunun etkileri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre insülin konsantrasyonlarında, insülin duyarlılığında, serum androjen seviyelerinde anlamlı değişiklikler elde edilmiştir (47, 48, 49).

Vandermolen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada klomifen sitrata dirençli PKOS'lu infertil hastalara metformin uygulanması ile plaseboya göre anlamlı derecede artmış ovulasyon ve gebelik oranları bildirmişlerdir (50).

Ovülasyon indüksiyonu için gonadotropin uygulanan ve metformin verilen hastalarda metformin verilmeyen hastalara oranla daha düşük estradiol seviyesi ve daha az sayıda folliküllerin oluştuğu tespit edilmiştir. Metformine bağlı olarak gelişen insülin seviyelerindeki azalma, ovülasyon indüksiyonu için ekzojen gonadotropin verilen hastalarda daha uygun follikül gelişimine sebep olmuştur (51).

Sonuç olarak metformin gerek tek başına gerekse de klomifen sitrata dirençli hiperinsülinemik PCOS'lu hastalarda güvenli ve etkili olarak kullanılabilecek bir ajandır.

Yüksek androjen seviyesi olan infertil hastalarda klomifen sitrat ile denenen ovülasyon indüksiyonu başarısız olabilir. Bu hastalar genelde PCOS'lu hastalardır. Bu olgularda günlük 0,5 mg deksametazon ile daha önce etkisiz olan klomifen sitrat tedavisinden cevap alınabilir. Deksametazon tedavisi ile surrenal bezden salgılanan androjen sekresyonunun azaltılması amaçlanmaktadır. Böylece yüksek androjenik etkinin baskılanması gerçekleşir. Fakat uzun dönem glikokortikoid kullanımına bağlı olarak bazı yan etkiler görülebilir. Özellikle iştah artışı sonucu kilo alımı olabilir. Bu durumda PKOS'lu hastalar için istenmeyen bir durumdur. Bu durumu ortadan kaldırmak için Trott ve arkadaşları deksametazonu yalnızca klomifen sitratın alındığı günlerde kullanmışlar ve klomifen sitrata dirençli olgularda kısa dönemli deksametazon kullanılması ile ovülasyon elde etmişlerdir (52).

Bromokriptin dopamin antagonisti olup, hipofizer prolaktin sekresyonunu inhibe eder. Prolaktinin baskılanması ile hipotalamo-hipofizer gonadotropin fonksiyonu düzenlenir. Böylece tedaviye bromokriptinin eklenmesi ile ovülasyon indüksiyonuna overin verdiği cevap artar. Bromokriptinin bulantı, kusma, baş ağrısı ve yorgunluk gibi dopaminerjik yan etkilerinden korunmak için gece 2.5 mg ile başlanır. İntolerans gelişmezse 1 hafta sonra 2.5 mg artırılır. Çoğu zaman 2.5 mg

supresyonda yeterli olmaktadır. Normal prolaktin değerleri olup da galaktoresi olmayan ama klomifene de cevap vermeyen infertil hastalar bromokriptine iyi cevap verebilirler çünkü bu olgularda noktürnal prolaktin yükselmeleri olabilir (53).

Klomifen sitrat tedavisinde kombine olarak kullanılabilecek bir diğer ajan ise GnRH analoglarıdır. GnRH analogları, erken LH yükselmesini engellemek suretiyle etkili olurlar (15) .

Klomifen sitratın servikal mukus üzerine olan antiestrojenik etkilerinden korunmak amacıyla servikal mukusu arttırmak için siklusun 10 ila 16. günlerinde 0,625 mg estrogen ilavesi yapılabilir. Bunun yanında klomifen sitratın antiestrojenik etkisinden olumsuz etkilenen servikal mukusu geçmek için intrauetrin inseminasyon yapılabilir (42). Bu kombine tedavi ve yaklaşımlar ile klomifen sitrat tedavisinin başarısı artırılabilir.

3.2.4. Gonadotropinler ile Ovülasyon İndüksiyonu

Günümüzde yardımcı üreme teknolojisi ile tedavi edilecek kadınlarda multifolikül elde edilmesi amacıyla overlerin eksojen gonadotropinler ile stimülasyonunda oturmuş stratejiler mevcuttur. Bu işlemden FSH baş rolü oynarken, LH'un minör bir rolü vardır (54).

İnsan FSH'ı, her birine iki kompleks karbohidrat yapısı eklenmiş ve kovalen olmayan bağlarla bağlı, alfa ve beta denen iki farklı protein zincirden oluşan bir glikoprotein hormondur (55).

Yakın zamana kadar eksojen FSH kaynağı olarak post menopozal idrar kullanılmaktaydı. FSH, LH ve üriner proteinlerin karışımından oluşan human menopozal gonadotropin bu preparatların ilkidir. Bundan 20 yıl sonra, ekstraksiyon işleminde yapılan bir geliştirme ile, LH'ın ortamdan kaldırılması sağlanmıştır. Ancak ortaya çıkan ürofolitropin hala üriner kontaminant proteinler içermekteydi. Son on

yılda ise monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırma tekniklerindeki gelişme sonucunda idrardan LH ve tüm yabancı proteinler elimine edilip, ileri derecede saf ürofolitropin ve FSH elde edilmiştir (54).

Yakın zaman önce de biyoteknoloji yoluyla, FSH'nin alfa ve beta subünitlerini ekspresyon vektörlerine aktarıp, bunlarla çin hamster over hücrelerini transfeke ederek rekombinant FSH preparatı elde edilmiştir. Rekombinant FSH molekülünün alfa ve beta zincirleriyle dört karbonhidrat yan zinciri bulunmaktadır (56).

Gerek üriner gonadotropinler gerekse de pürifiye gonadotropinler oral yol ile kullanıldıklarında inaktiftirler. Etkili olabilmeleri için parenteral kullanılmalıdırlar.

Gonadotropinler ile ovülasyon indüksiyonu yapılacak hastaların seçimi önem arz etmektedir. Hem tedavinin pahalılığı hem de komplikasyon oranlarından dolayı hasta iyi değerlendirilmelidir. Ovaryen yetmezlik, tubal veya uterin patoloji açısından incelenmeli semen analizi normal olmalı, jinekolojik olmayan endokrin patolojiler araştırılmalıdır. FSH ve hMG gibi gonadotropinler, özellikle klomifen sitrat kullanımının başarısız olduğu durumlarda, ovülasyon indüksiyonunda 2. basamak tedavisinde kullanılabilirler. Polikistik over sendromu olan kadınlarda overlerin gonadotropin stimülasyonuna yüksek sensisitivite göstermeleri nedeniyle hMG ve FSH ile tedavinin kontrolü zor olmakla birlikte birden fazla ovulatuar follikülün elde edilmesi ve buna bağlı olarak çoğul gebelikler ve ovaryen hiperstimülasyon sendromu oluşması ihtimalleri göz önünde tutulmalıdır (40).

3.2.5. GnRH Agonist ile Gonadotropin Kombinasyonlu Tedavi

Protokolleri

GnRH agonistleri ovülasyon indüksiyonunda yardımcı ilaçlardır. Özellikle İVF sikluslarında rutin kullanıma girmiştir. GnRH reseptör desensitizasyonu ve down regulasyon yaparak normogonadotropik anovulatuvarları hipogonadotropik hipogonadik duruma getirirler. Böylelikle follikül üzerine olan prematür LH etkisini ve artmış lokal androjen etkisini azaltırlar. Sonuç olarak gebelik oranında yükselme, düşük oranında azalma ve polikistik overli hastalarda hiperstimülasyon oranında azalma saptanır (40,57).

Tedavi protokolü ise Leuprolide asetatin 2 hafta boyunca günde iki kez subkutan 0.5 mg uygulanması şeklindedir. Estradiol seviyeleri 25 pg/mL olmadan gonadotropin tedavisine başlanmamalıdır. HCG enjeksiyonuna kadar tedaviye devam etmelidir. Aşırı stimulasyon olmaması için tedaviye mid luteal fazda başlanmalıdır. Bu ilaçlar hipoestrojenik periyotta menopoz benzeri sendroma neden olabilirler, ama bunlar kısa süreli reaksiyonlardır ve geçicidir. Ayrıca GnRH agonistleri LH seviyelerini çok fazla baskıladıklarından dolayı korpus luteumun ekzojen yardıma ihtiyacı vardır. Bu sebeple, hCG (2000 IU) ovülasyon sonrası 3. ve 6. günlerde günde iki kez uygulanmalıdır, veya ek progesteron tedavisi ovülasyonun üçüncü günü veya LH pikinin dördüncü günü başlanmalıdır (15).

3.2.6. Gonadotropin – Releasing Hormon (GnRH) ile Ovülasyon İndüksiyonu

Endogen GnRH disfonksiyonu veya yokluğu olan hipotalamik amenoreli kadınlarda pulsatil GnRH ile tedavi başarılı sonuçlar vermektedir. Hatta dopamin agonist tedavisine yanıt vermeyen kadınlarda da iyi sonuçlar alınmıştır. Bu tedavi

şeklinin daha güvenli ve ucuz olması gonadotropin tedavisine alternatif olduğunu göstermektedir (58).

GnRH oda sıcaklığında üç hafta stabilitesini koruyabilen hem intravenöz hem subkutan kullanımı olan bir ilaçtır. Subkutan kullanım için yüksek doz gerektiğinden, belirgin pik yapamadığından ve polikistik over benzeri bir sendrom geliştirebildiğinden çok fazla tercih edilmez. Doksan dakikalık aralarla subkutan kullanımda 20 µg, intravenöz kullanımda 5 µg doz verilir. Folliküler gelişimi ultrasonografik monitorizasyon veya üriner LH test kitleri kullanılarak takip edilebilir. Ovülasyon sonrası luteal fazı sürdürmek için hCG 2000 IU üç günde bir üç kez uygulanabilir.

Hiperstimülasyon ve çoğul gebelik (%4-5) çok nadirdir. Kümülatif gebelik oranları 6 siklus sonrası %80, 12 siklus sonrası %93'tür. Polikistik overli hastalarda gebelik oranları %30-40, şayet GnRH agonistleri kullanılarak pitüiter desensitizasyon ve down regulasyon yapılacak olursa gebelik oranları %60 olacaktır (15).

Günümüzde ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan ilaçlara bağlı olarak ovaryen hiperstimülasyon gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar bulunmaktadır.

3.2.7. Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)

Ovaryen hiperstimülasyon, medikal ovülasyon indüksiyonunun en ciddi komplikasyonudur. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon yapılan hastalarda OHSS sıklığı siklusların yaklaşık % 10'unu kapsamaktadır. Hafif tip daha sık görülmekle birlikte siklusların % 0,5 ile % 2'sinde hayatı tehdit eden şiddetli form görülmektedir (59).

Vakaların 2/3'ü gebelikle sonuçlanan sikluslarda, diğerleri ise konsepsiyonun olmadığı sikluslarda görülür. OHSS için birçok risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar;

genç yaş, düşük vücut ağırlığı, yüksek estradiol seviyesi, stimüle olan follikül sayısı ve büyüklüğü, elde edilen oosit sayısı, polikistik over sendromu, hMG ve GnRH analogları kullanılan protokollerdir. OHSS özellikle KOH yapılan hastalarda görüldüğünden, bu hastaların KOH boyunca klinik ve ultrasonografik monitorizasyonu önemlidir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromunda overler genişler, kapiller permeabilite artar ve proteinden zengin sıvı intravasküler boşluktan ayrılır. Bu durum hemokonsantrasyon, üçüncü boşluk ödemi ve şiddetli vakalarda abdomen, plevral boşluk veya perikardiyal boşlukta asit toplanmasıyla sonuçlanır (40, 60).

Estrojen düzeyleri ile hiperstimülasyon ilişkisi çok anlamlı değildir. Hiperstimülasyon nispeten düşük estrojen seviyelerinde görülebileceği gibi yüksek estradiolü olan vakalarda OHSS gelişeceği söylenemez. Genel kural olarak ultrason incelemesinde ne kadar çok follikül saptanmışsa hiperstimülasyon riski o kadar fazladır. Fakat bu da mükemmel bir korelasyon değildir. Herşeye rağmen hayatı tehdit eden bu duruma karşı yapılabilecek tek şey monitorizasyondur.

Semptomlar genellikle bulantı kusma ve diareyi takip eden karında şişlik hissi ile başlar. Bu durum letarji ve iştahın tamamen kaybına kadar ilerleyebilir. Yüzeyel solunum ve/veya idrar çıkışının azalması belirgin morbiditenin habercisi olabilir.

Klinik bulgular hızlı kilo alımı, oligüri veya anüri, hemokonsantrasyon, lökositoz, hipovolemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi ve hiperkalemi), asit, plevral ve perikardiyal effüzyon, ARDS, tromboembolik sekele yol açabilen hiperkoagülobilite, multipl organ yetmezliği şeklinde olabilir (15).

3.2.8. Ovülasyon İndüksiyonu ve Kanser

İnfertilite tedavisinde ovülasyon indüksiyonunun son 30 yıldır önemli bir yeri vardır. Birçok endokrin ve epidemiyolojik çalışmalarda hormonal faktörlerin over

tümörlerinin gelişmesinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle ovülasyon indüksiyonu ve over neoplazileri arasında ilişki olabileceği araştırılmıştır. Rossing ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada invaziv veya borderline over kanseri standart insidans oranının infertil olgularda infertil olmayan hasta grubuna göre 2,5 kat arttığını bildirmişlerdir (61).

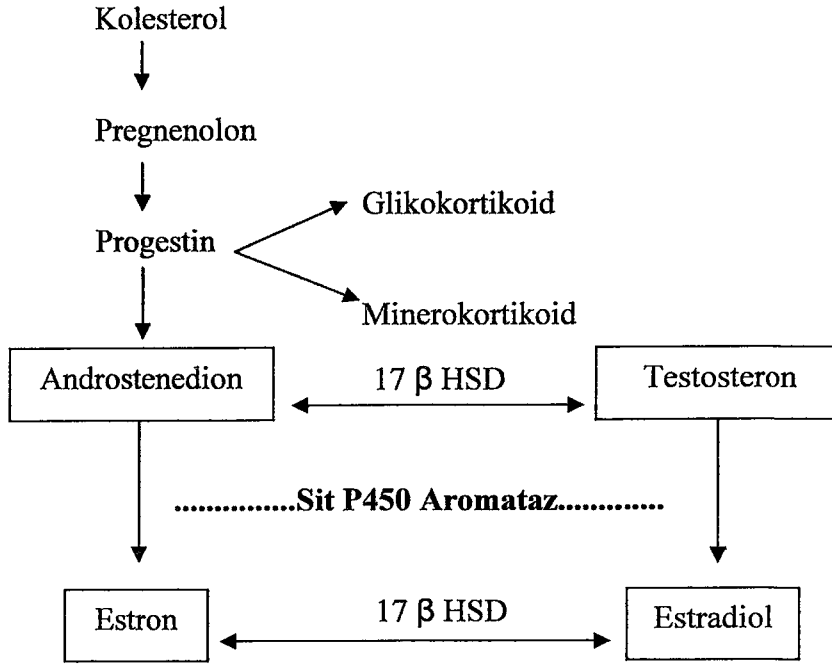
İnfertilite, ovülasyon indüksiyonu ve kanser arasında ilişkiyi araştırmak için yapılan çalışmalardaki problem, çalışmaların düşük istatistiksel gücünün olmasıdır. Bir diğer sorun ise infertil hastalarda altta yatan ovülasyon bozukluğunun mu yoksa ovülasyon indüksiyonunun mu over kanseri riskini arttırdığıdır.

Sonuç olarak ovülasyon indüksiyonunun over kanseri riskini arttırıp arttırmadığı konusunda kullanılan indüksiyon ajanı ve süresi de göz önünde tutulmak üzere daha geniş olgu serilerinde çalışma yapılması gereklidir. Şu andaki eldeki veriler göz önüne alındığında bir yıldan daha uzun süreli ovülasyon indüksiyonu uygulanmaması ve bu tedaviyi gören hastaların ileri yaşlarda over kanseri taraması açısından daha yakından takip edilmesi gerektiğini vurgulayabiliriz (62).

3.3 AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ VE JİNEKOLOJİDE KULLANIMI

3.3.1. Aromataz Aktivitesi:

Estrojen biosentezi, mikrozomal enzim ailesinin bir üyesi olan aromataz p sitokrom 450 enzimi aracılığı ile gerçekleştirilir. Bu heme proteini, C 19 androjenik steroid substratına bağlanarak estrojenin oluşumuna sebep olan bir seri reaksiyonu başlatır. (63). Bir sitokrom p450 enzimi olan aromataz, androstenedion ve testosteronun estron ve estradiole dönüşümünü katalize eder (Şekil 2).



Şekil 2. Androjen estrojen dönüşümünde aromataz enzim kompleksinin yeri.

Sit, sitokrom; HSD, hidroksi steroid dehidrogenaz (64).

Bu dönüşüm insan dokusunda overlerin granuloza hücrelerinde, plasental sinsityotrofoblastlarda, yağ dokusunda, cilt fibroblastlarında, ve beyin dokusunda gerçekleşir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda estrojen biosentezinin en önemli yapıldığı yer overlerdir. Postmenapozal dönemde ise estrojen oluşumu yağ dokusu, ve deri gibi ekstraslandüler dokularda gerçekleşmektedir. Bu dönemde aromataz için en önemli substrat ise adrenal bez kaynaklı androstenediondur (9).

Aromataz inhibitörlerinin önem kazanması, özellikle estrojene bağımlı büyüme gösteren premenapozal veya postmenapozal meme kanserli hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda estrojen seviyesinin azalmasına bağlı olarak hastalığın seyrinin düzelmesi nedeniyle estrojen seviyesini azaltan ilaçlar önem kazanmıştır. Estrojen seviyesinin azalması ya tamoksifen gibi reseptör düzeyini

etkileyerek yada aromataz inhibitörleri gibi estrogen sentezini azaltarak sağlanabilir (65).

3.3.2. Aromataz İnhibitörleri:

Son 20 yılda bir çok aromataz inhibitörü geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Özellikle bu aromataz inhibitörlerinden birçoğu meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır(6, 7).

Aromataz inhibitörleri, overlerde ve periferik yağ dokusundaki estrogen üretimini baskılamaktadır.

Aromataz inhibitörlerinden ilk kullanıma giren aminoglutemid olmuştur. Aminoglutemid 1970' lerin sonlarına doğru 1. kuşak aromataz inhibitörü olarak postmenopozal meme kanserli olgularda kullanılmıştır. Ancak seçicilik ve etkisindeki kısıtlılık nedeniyle yeni aromataz inhibitörleri geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmiştir. Formestan adlı steroid aromataz inhibitörü 1993 yılında, bu hasta grubunda daha etkili ve selektif olarak kullanılmıştır. Ancak formestanın, aminoglutemide oranla yan etkileri daha az olmasına rağmen ilk geçiş metabolizmasının fazla olduğu ve enjeksiyon sonrası lokal reaksiyon gibi yan etkileri bildirilmiştir. Son olarak bugün günümüzde 3. kuşak aromataz inhibitörleri olarak anastrozol, letrozol, fadrozol (Yalnızca Japonya'da kullanılmakta), ve eksemetazon gibi daha etkili ajanlar kullanıma girmiştir (65). Tablo 2'de aromataz inhibitörlerinin spesifikite ve potansları görülmektedir.

Tablo 1: Aromataz inhibitörlerinin spesifite ve potansları (66)

Ajan	Aromataz süpresyonu	
<u>Birinci kuşak</u>	Spesivite	Potans
Aminoglutetimid	+/-	1.0
<u>İkinci kuşak</u>		
Formestan	++	50
Fadrazol	++	100-1000
Rogletimid	++	100-1000
<u>Üçüncü kuşak</u>		
Letrazol (Femara)	+++	>1000
Anastrazol (Arimidex)	+++	>1000
Eksemestan	+++	>1000
Vorazol *	+++	>1000
* Üretici firma tarafından üretimi durdurulmuştur.		

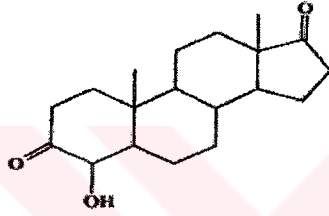
Aromataz inhibitörlerinin kimyasal yapıları şekil 3’de gösterilmiştir. Aromataz inhibitörleri yapılarına göre 2 şekilde sınıflandırılırlar (66).

1-Steroid yapıda olan aromataz inhibitörlerinden eksemestan ve formestan Tip 1 olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ilaçlar, steroid yapıda olup, aromataz enzimindeki protein yapıya kovalen olarak irreversible bağlanırlar. Dolaşımdan temizlenene kadar kalıcı inaktivasyon sağlarlar (7). Bu grup ilaçlar uzun dönem etkilidirler. Bunun yanında aromataz enzimine yüksek selektivite ile bağlanırlar.

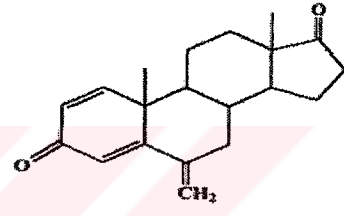
2-Non steroid yapıda olan anastrozol ve letrazol ise, Tip 2 aromataz inhibitörleri olarak sınıflandırılırlar. Bu grup ilaçlar androjenden estrogen dönüşümünü yarışmalı olarak inhibe eder. Tip 2 aromataz inhibitörlerinin içerdikleri nitrogen atomları sayesinde aromataz enziminin *heme* yapısındaki demir atomuna bağlanabilirler. Bundan dolayı bu grup ilaçlar aromataz enzimine yüksek afiniteli olarak bağlanırlar (67).

Steroid Aromataz İnhibitörleri

Steroid Aromataz İnhibitörleri

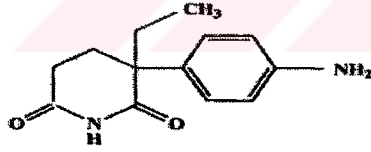


Formestan

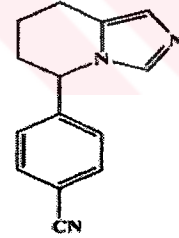


Eksemestan

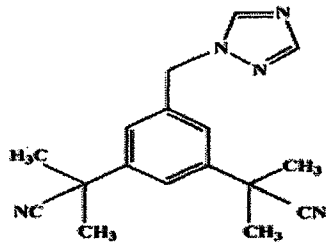
Non-Steroid Aromataz İnhibitörleri



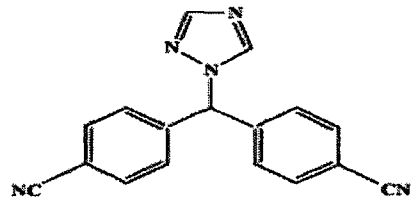
Aminoglutetimid



Fadrazol



Anastrozol



Letrazol

Şekil 3. Aromataz inhibitörlerinin kimyasal yapısı (66).

3.3.3. Aromataz İnhibitörlerinden Letrazolün Farmakolojik Özellikleri

Letrazol bir non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Sitokrom P450 enziminin alt ünitesi olan heme kompetitif olarak bağlanmak suretiyle aromataz enzimini inhibe eder; bunun sonucunda bütün dokularda estrogen biyosentezi azalır. Letrazol, sitokrom P450 izoenzimleri CYP2A6 yı güçlü olarak ve CYP2C19 u orta derecede inhibe eder. CYP3A4'e ise düşük affinite gösterir Postmenopozal kadınlarda, estrogenler esas olarak adrenal androjenlerini (başlıca androstenedion ve testosteron) estron ve estradiole dönüştüren aromataz enziminin aktivitesi sonucu meydana gelirler (65, 68).

Bundan dolayı aromataz enzimini spesifik olarak inhibe etmek suretiyle periferik dokularda ve kanser dokusunda estrogen biyosentezini baskılayabilir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, 0.1, 0.5 ve 2.5 mg dozlarda letrazol serum estron ve estradiol seviyelerini başlangıç değerine oranla sırasıyla % 75, %78 ve % 78 baskılar. 48-78 saat içerisinde baskılanma maksimuma ulaşır. Letrazolün androjenik, progestajenik veya estrogenik etkileri bulunmamaktadır. Bunun yanında kilo alımı, akne oluşumu ve hipertrikosiz gibi durumlar eksemestanın supratherapötik dozlarının alındığı durumlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, günlük tek 0.1, 0.5 ve 2.5 mg letrazol dozlarından sonra androjenlerin (androstenedion ve testosteron) plazma konsantrasyonlarında veya 0.1 ila 5 mg günlük dozlarla tedavi edilen postmenopozal hastalarda androstenedionun plazma konsantrasyonlarında değişiklikler bildirilmemiştir. Bu durum, estrogen biyosentez blokajının androjenik ön maddelerde birikime yol açmadığını ortaya koyar (69).

3.3.4. Farmakokinetik Özellikleri

Letrazol gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir (ortalama mutlak biyoyararlanım: % 99.9). Besinler ile alımı emilim hızını değiştirmez. Letrazol

plazma proteinlerine % 60 oranında bağlanır. Bununda yaklaşık % 55'i albümine bağlanma süretiyle gerçekleşir. Letrazolün eritrositteki konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık % 80'idir. Farmakolojik olarak aktif olmayan 4 methanobisbenzonitril metabolitine dönüşümü letrazolün ana önemli eliminasyon yoludur (64).

3.3.5. Yan Etkiler

Klinik araştırmalarda yan etkiler genellikle hafif-orta ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddettedir. Yan etkilerin çoğu hastalığın kendisine veya estrogen yoksunluğunun normal farmakolojik sonuçlarına (örneğin sıcak basması, saç seyrelmesi) bağlanabilir. Yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür. Görülme sıklığı % 2 'den fazla olduğu bildirilen yan etkiler şunlardır: Baş ağrısı, bulantı, periferik ödem, yorgunluk, sıcak basmaları, saç seyrelmesi, döküntü (eritemli ve makülopapüller döküntü dahil), kusma, dispepsi, kilo artışı, kas ve iskelet ağrısı (kol ağrısı, sırt ağrısı bacak ağrısı iskelet ağrısı dahil), iştahsızlık olarak sıralanabilir. İlaç ile ilişkisi muhtemel olduğu düşünülen diğer yan etkiler; vajinal kanama, vajinal akıntının artışı, kabızlık, baş dönmesi, terlemede artış, nefes darlığı, tromboflebit, leke tarzında vajinal kanama, genel ödemdir (64, 68).

3.3.6. Letrazolün Jinekolojide Kullanımı

Jinekoloji alanında yeni ilaçların kullanıma girdiğini görmek heyecan verici bir olaydır. Letrazol; ilk defa 1997 yılında metastatik ve lokal ileri meme kanserli, hormon reseptörü pozitif veya hormon reseptör durumu bilinmeyen, postmenopozal dönemdeki kadın hastalarda ilk basamak tedavisinde kullanılması uygun görülmüştür (64, 66, 69, 70).

Estrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli olgularda letrazolün antiestrogenik ve antiproliferatif özellikleri açıkça görülmektedir. Neoadjuvan olarak

verilen letrazolün malign olan ve olmayan meme dokusunda aromataz aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Yirmi dört meme kanserli hastada yapılan çalışmada neoadjuvan letrazol kullanımı ile tümör dokusunda % 50'lere varan bir küçülme tespit edilmiştir (70,71).

Letrazolün estradiol üretim baskılamasından yola çıkılarak, kısa dönem kullanılmasıyla ovülasyon indüksiyonun sağlanmasında, uzun dönemli tedavisinde ise endometriyozisin tedavisinde kullanılabileceği düşünülebilir. Ayrıca estrojen bağımlı bir hastalık olan endometriyal kanser tedavisinde de kullanılabileceğine dair deliller mevcuttur. Bunun yanında uzun süreli kullanılması ile leiomyom tedavisinde de alternatif bir ajan olabilir (71-78).

Bilindiği gibi GnRH analoglarının da jinekoloji ile tanışması öncelikle prostat kanserli hastalarda kullanılmasını takiben ortaya çıkmıştır. İlk defa 15 yıl önce prostat kanseri tedavisinde kullanılan GnRH analogları sonradan başta kontrollü ovaryen hiperstimülasyon olmak üzere bir çok alanda kullanıma girmiştir. Muhtemelen önümüzdeki yıllarda aromataz inhibitörlerinin de jinekolojide geniş bir kullanım alanı olacaktır. Bunların başında jinekolojide sık karşılaşılan bir problem olan endometriyozis gelmektedir. Günümüzde aromataz inhibitörlerinin endometriyozis olgularında kullanılabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır (72,73,74).

Bilindiği gibi endometriyozis, endometriyal glandların ve stromanın pelvik peritonda ve ekstra uterin dokularda yerleşim göstermesi olarak tanımlanır. Özellikle endometriyoma ve ekstra ovarian endometriotik implantlarda yüksek oranlarda aromataz m RNA seviyeleri tespit edilmiştir (9). Bunun yanında endometriyozisli dokulardan elde edilen stromal hücrelerin kültürde inkübe edilmesi ile elde edilen

aromataz aktivitesinin plasental sinsityotrofoblastlardaki aromataz aktivitesinden daha yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (73).

1998 yılında ilk defa cerrahi menapoz sonrasında tekrarlayan şiddetli endometriyozis atakları geçiren bir olguda aromataz inhibitörleri başarıyla kullanılmıştır (72).

Aromataz inhibitörlerinin estrogen sentezini overlerin yanında ekstra ovaryen dokularda da azaltması sebebiyle endometriyozis olgularında GnRH analoglarına göre kullanımında bir avantaj olabilir. Bir diğer görülen avantaj ise özellikle ektopik ve ötopik endometrium dokusunda artmış aromataz aktivitesinin bulunmasıdır. Dolayısıyla aromataz inhibitörlerinin GnRH analoglarına göre bu dokularda da daha etkili olabileceği düşünülebilir (74). Sonuç olarak endometriyozisli olgularda gelecekte aromataz inhibitörlerinin kullanımı kimseyi şaşırtmamalıdır.

Aromataz inhibitörlerinin bir diğer başarıyla kullanılabileceği yer endometriyal kanserli hastaların tedavisi olabilir (75). Endometrium kanserinin % 60 –75 kadarının tanısı evre 1 iken konulmaktadır. Bu durum, sistemik tedavide yeni yaklaşımların bulunmasını zorunlu hale getirmektedir. Günümüzde yapılan çalışmaların büyük kısmı da hormonal terapiyi kapsamaktadır.

Özellikle post menopozal dönemde uzun süre estrogen etkisinde kalan endometrium dokusunda kanser gelişebilir. Malign endometrium dokusunda olan lokal estrogen üretimi muhtemelen aromataz ekspresyonuna bağlı ortaya çıkabilir. Dolayısıyla estrogen biosentezinde anahtar rolü olan aromatazın inhibe edilmesi bu hastalarda fayda sağlayabilir.

Berstein ve arkadaşları 10 endometrium kanserli evre 1 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, cerrahi öncesinde 14 gün boyunca 2,5 mg letrozol uygulamışlar.

Bu tedavinin sonunda pelvik ağrıların ve kaviteden kaynaklanan akıntının azaldığı, olumlu ultrasonografik endometriyal değişiklikler tespit edilmiştir. Ayrıca başta normal ağırlıklı hastaların tümör dokularındaki aromataz aktivitelerinde azalma bulunmuştur. Bu bulgular göstermektedir ki; endometriyum kanserli hastalarda kısa dönem uygulanan letrozolün bazı pozitif klinik değişiklikler yaptığı görülmektedir (75).

Reich ve arkadaşları ise düşük grade'li pozitif estrogen reseptörlü endometriyal stromal kanserli olgularda aromataz ekspresyonunu tespit etmişler, ve aromataz inhibitörlerinin bu hasta grubunda etkili olabileceğini bildirmişlerdir (76) .

Aromataz inhibitörlerinin bir diğer kullanılabileceği yer leiomyomlu olgulardır. Diğer anlatılan tümörler gibi leiomyomlarda seks hormon bağımlı lezyonlardır. Leiomyomlarda esas tedavi şekilleri, estrogen ve progesteron süpresyonuna dayanmaktadır. Myom tedavisinde kullanılan hormonal ajanlar, GnRH analogları, GnRH antagonistleri, androjenik steroidler, ve progesteron antagonistleridir (77). Bu sayılan ajanların hepside esas olarak myomların ölçüsünün azalması prensibine dayanmaktadır.

Leiomyomlarda bulunan aromataz p450 ekspresyonu ile ortaya çıkan in situ estrogenin myomun gelişiminde rolü olabileceğinden yola çıkarak Shozu ve arkadaşları semptomatik uterin leiomyomu olan bir olguda nonsteroid aromataz inhibitörlerinden Fadrazolü kullanmışlar ve 3 aylık bir tedavi sonrasında myom volümünde yaklaşık % 70'lik bir küçülme bildirmişlerdir (78).

Ayrıca de Ziegler de tekrarlayan uterin fibroidli bir hastasında operasyon öncesinde 1 aylık dönemde letrozol 2,5 mg/gün ve tibolon ile ek tedavi uygulamış ve tedavisinin sonunda fibroidin boyutlarında yaklaşık % 68'lik ciddi bir küçülme tespit ettiğini bildirmiştir (74).

Son olarak aromataz inhibitörlerinin folliküler fazda kullanımının ardından sıklıkla over ve ekstraovaryan dokulardaki estrogen seviyesinin azalmasına sekonder olarak endojen FSH üretimini artırarak infertil hastalarda ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılabilirler.

3.3.7. Letrazol ve İnfertilite

İnfertil hastalarda geniş bir kullanım alanı olan klomifen sitrata alternatif olarak aromataz inhibitörlerinden letrazol kullanılabilir. Son birkaç yıldır ovülasyon indüksiyonu ve letrazol üzerine bir çok çalışma yapılmıştır.

Sinha ve arkadaşları normal sıklusa sahip dişi ratlarda yaptıkları bir çalışmada 1 haftalık letrazol uygulanmasının sonucunda bu ratlarda % 80'in üzerinde estradiolün baskılanması ve bunun sonucu olarak LH ve FSH seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Bir haftalık letrazol tedavisinin ardından bu hayvanların ovaryen ağırlıklarında yaklaşık % 35'lik bir artış izlenmiştir (79).

Mitwally ve Casper'in yaptıkları klinik çalışmada ise gonadotropin tedavisine düşük cevap gösteren infertil hastalarda aromataz inhibitörlerinden letrazolü eklemişler, ve bunun sonucu olarak siklusun erken dönemlerinde estradiol seviyesinin azalması ile gonadotropin sekresyonunun artması sağlanmıştır (80). Gonadotropin tedavisine yetersiz cevap veren hastalarda; yeterince matür follikül elde edilemez, veya tedavi sonrasında yeterli estradiol seviyeleri oluşturulamaz. FSH stimülasyonu ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon yapılan hastaların yaklaşık % 10 - 25 kadarında yeterli ovaryen cevap sağlanamaz (81). Özellikle Mitwally ve Casper'in yaptığı bu klinik çalışmada overlerde, androjenlerin estrojene dönüşümü engellendiği için intraovaryen androjen birikimi sonucunda folliküler sensitivitenin artması sağlanmıştır. Böylelikle gonadotropin tedavisine ovaryen cevabın düşük

olduğu infertil hastalarda gonadotropin tedavisine letrazol eklenmesi ile daha fazla matür follikül elde edilebileceği gösterilmiştir (80).

Ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılmakta olan klomifen sitrat ile % 60 - 85 arasında ovülasyon oranları bildirilmektedir. Ancak bu ovülasyon oranlarının aksine gebelik yalnızca % 10-20 arasında gerçekleşmektedir. Yüksek oranda ovülasyon olmasına rağmen gebelik oranlarının düşük olması klomifen sitratın periferik antiestrogenik etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (82). Uzamış endometrial estrojen reseptör tüketimi nedeniyle endometrium kalınlığı 8 mm'in altında olmaktadır. Endometrial kalınlığın ince olması klomifen sitrat kullanılan hastaların yaklaşık % 15 ila % 50'sinde olmaktadır. Gonen ve Casper'in bildirdiğine göre midsiklus döneminde endometrial kalınlığın 6 mm'in altında olduğu durumlarda gebelik elde edilemeyeceğini bildirmişlerdir (83). Buradan yola çıkılarak Fisher ve arkadaşları ovulatuvar fonksiyonu, normal olan hastalarda klomifen sitrat ile letrazolün etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, letrazolün midsiklus döneminde endometrium üzerine olumsuz yan etkileri gözlemlenememiş olup, follikül gelişiminin klomifen sitrat ile benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir (82).

Sammour ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi uygulanan hastalarda letrazolü ve klomifen sitratı kullanmışlar, ve her iki ilacın endometrium, follikül gelişimi, ve gebelik oranlarını üzerine olan etkilerini birbirlerine benzer bulmuşlardır. Ancak letrazolün klomifen sitrata oranla daha az olumsuz etkisinin olması nedeniyle letrazol, süperovülasyon ve intrauterin inseminasyon planlanan açıklanamayan infertil hastalarda tercih edilebilecek bir ajan olduğunu bildirmişlerdir (84).

Mitwally ve Casper'in 2003 yılında yaptıkları çalışmada; gonadotropinler ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon yapılan açıklanamayan infertil hastalarda

tedaviye letrazol eklemişler, ve ek tedavi verilen hastalarda verilen gonadotropin dozları azalmıştır. Bunun yanında letrazol eklenen grubun gebelik oranları yüksek olarak bildirmişlerdir (85).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Tip 2 anovulatuvar infertil hastalarda ovülasyon indüksiyonu amacıyla klomifen sitrat kullanılmaktadır. Ancak bu hastaların yaklaşık % 20- 25'inde ovülasyon gerçekleşmemektedir. Bu olgularda klomifen sitrata direnç gelişmesinin nedenleri arasında klomifen sitratın yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle vücutta birikmesi, servikal mukus ve endometriyum üzerine olan olumsuz etkileri sayılabilir. Bu hastalarda 2. basamak tedavisi olarak gonadotropinler kullanılmaktadır. Ancak gonadotropin kullanımına bağlı riskler nedeniyle oral kullanılabilecek, gonadotropinlere oranla daha az riskli olan, ve daha az takip gerektirecek olan ilaçlar tercih edilebilir. Mitwally ve Casper 2001 yılında bu amaçla klomifen sitrata dirençli olan olgularda letrazölü kullanmışlar ve bu hastalarda ovülasyon ve gebelik elde etmişlerdir (5).

Son zamanlarda yapılmış çalışmalar ışığında anovulatuvar ve klomifen sitrata dirençli olgularda, gonadotropin tedavisine ek olarak, açıklanamayan infertilite sebepli hastalarda klomifen sitrata alternatif bir ajan olarak emniyetli ve kolay kullanılabilirliği nedeniyle letrazol denenebilir. Hatta ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar sonrasında letrazölün infertilite tedavisinde klomifen sitrat kadar etkili olabileceği ve klomifen sitratın yerini alabileceği düşünülebilir.

4-GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Grubu

Bu çalışma prospektif randomize bir çalışma olup, Şubat 2003 ile Ekim 2003 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 37 primer ve/veya sekonder infertil tanısı konulan olgu ile yapılmıştır. Bu çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Etik Kurul Komitesinden onay alınmış olup, çalışma hakkında hastalar bilgilendirilip yazılı izinleri alınmıştır.

Olgular çalışmaya dahil edilmeden önce ayrıntılı olarak incelendi. Tüm olguların anamnezleri alındı, rutin fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapıldı. Uterin ve adneksiel patolojilerin tespiti açısından transvaginal ultrasonografi (HITACHI EUB 525, 6.5 mHz) uygulandı. Bütün olgulara mevcut tubal patolojilerin gösterilmesi amacıyla histerosalpingografik inceleme yapıldı. İnfertil olguların eşlerinin sperm analizi incelendi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün öngördüğü şekilde spermiogram değerleri normal olan olgular çalışmaya alındı (17).

Çalışmaya; 3. gün bazal hormon profili normal olarak kabul edilen (TSH, prolaktin, FSH, LH, Testosteron, DHEAS, progesteron), ve en az 3 ay öncesinden herhangi bir ovülasyon indüksiyonu ajanı almamış olan olgular dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise; ultrasonografik incelemede ovaryen kistin olması, uterusta myom varlığında, tubal patolojileri olan, kronik karaciğer veya kronik böbrek hastalığı durumlarında, 3. gün serum estradiol seviyesi ≥ 100 pg/ml olan olgular çalışmaya dahil edilmediler.

Bütün olgular 18 ila 35 yaş arasında olup, ovulatuar veya anovulatuar tip infertil olup olmadıklarına dikkat edilmeden rastgele 2 grup oluşturuldu.

4.2. Takip Protokolü

Tüm olgulara siklusun 2. gününde transvaginal ultrasonografi kullanılarak (HITACHI EUB 525, 6.5 mHz) overlerdeki antral follikül sayısı ve boyutları, uterusun longitudinal boyutundan endometriyal kalınlık ölçüm işlemleri yapıldı (83). Tüm olguların siklusun 2. günü aç karnına alınan kan örneklerinden bazal hormon seviyeleri (T3, T4, TSH, LH, FSH, Estradiol, Prolaktin, Testosteron, DHEAS, progesteron) standart laboratuvar yöntemleri ile incelendi. Siklusun 8. 10. 12. 14. 16. günlerinde follikül sayım ve ölçüm işlemleri yapıldı. Matür follikül çatlatılmadan önce estradiol ve LH seviyeleri ölçüldü. Siklusun 19. ila 21. günleri arasında yine aç karnına alınan kan örneğinde ovülasyon göstergesi olarak progesteron seviyesi incelendi.

Çalışmaya alınan olguların tümüne kontrollü ovaryen stimülasyon + intra uterin inseminasyon (İÜİ) planlandı ve iki grup oluşturuldu. Birinci grup (n:18), klomifen sitrat 50 mg/gün menstruasyonun 3. ve 7. günleri arasında, ve ikinci grup (n:19), letrozol 2,5 mg/gün menstruasyonun 3. ve 7. günleri arasında kullandılar. Ultrasonografik incelemede matür follikül ≥ 18 mm olduğu zaman follikülü çatlatmak için hCG 10.000 IU im olarak uygulandı. Ardından tüm olgulara yaklaşık 34. ila 36. saat sonrasında İÜİ işlemi gerçekleştirildi.

4.3. İstatiksel Analiz

Bütün veriler $\pm$ standart sapma olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde, Wilcoxon Rank testi, Mann Whitney U testi, ve ki kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Bütün istatiksel değerlendirmeler ve grafikler SPSS 10.0 (versiyon 6,0,1, SPSS Inc. Chicago Illinois) bilgisayar programında yapıldı.

5-BULGULAR

Çalışmaya alınan onayı alınmış toplam 37 olgunun 18 tanesi klomifen sitrat grubunda 19 tanesi ise letrazol grubunda idi. Olguların sosyodemografik özellikleri ve incelenen bazal hormon seviyeleri birbirine benzerdi (Tablo 1).

Tablo 2: Olguların sosyodemografik özellikleri ve bazal hormon seviyeleri.

Ns= $p>0.05$, Mann Whitney U test.

Parametre	G1	G2	P
Yaş (yıl)	26.0±3.3	26.7±3.5	Ns
İnfertilite süresi (yıl)	4.7±2.1	4.8±2.9	Ns
Antral folikül sayısı (adet)	15.2±3.0	15.8±4.3	Ns
Bazal FSH seviyesi (mIU/ml)	6.5±1.1	6.5±0.8	Ns
Bazal LH seviyesi (mIU/ml)	5.5±3.6	5.7±3.3	Ns
Bazal estradiol seviyesi (pg/ml)	43.0±6.6	44.5±10.5	Ns
Bazal progesteron seviyesi (ng/ml)	0.8±0.2	0.7±0.2	Ns
Bazal T3 seviyesi (pg/ml)	3.2±0.3	3.0±0.5	Ns
Bazal T4 seviyesi (ng/dl)	1.4±0.2	1.4±0.2	Ns
Bazal TSH seviyesi (uIU/ml)	1.6±0.4	2.0±0.7	Ns
Bazal DHEA-SO4 seviyesi	281.38±51.06	273.57±47.78	Ns
Bazal testosteron seviyesi	0.6±0.1	0.5±0.1	Ns
Bazal prolaktin seviyesi (ng/ml)	17.71±6.05	18.24±6.14	Ns

HCG yapılma zamanındaki matür follikül sayıları (≥ 18 mm) klomifen sitrat grubunda (G1) 1.9±0.8 adet iken, letrazol grubunda (G2) 1.7±0.5 adet olarak

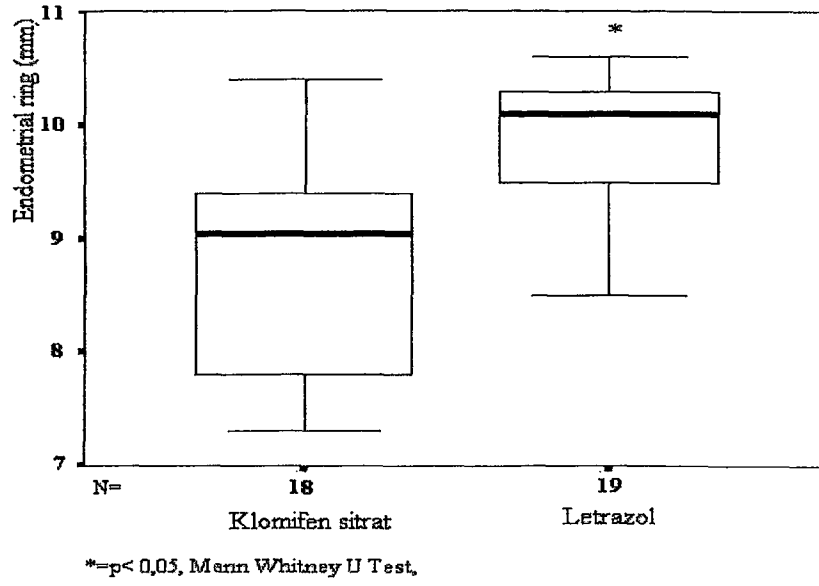
bulunmuştur. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$ Mann Whitney U test)

HCG yapılma günlerinin karşılaştırmasında ise klomifen sitrat grubunda 13.1 ± 1.0 gün iken letrazol grubunda 12.8 ± 0.8 gün olarak tespit edilmiştir ($p>0.05$ Mann Whitney U test).

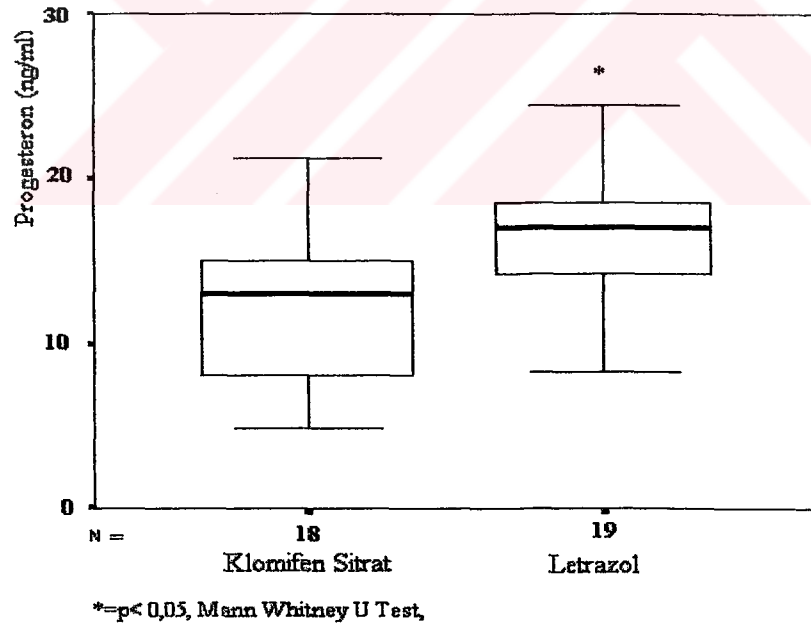
HCG yapılma zamanındaki LH seviyeleri klomifen sitrat grubunda 15.3 ± 4.5 mIU/ml, letrazol grubunda ise 16.0 ± 4.5 mIU/ml olarak ölçülmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$ Mann Whitney U test).

Klomifen sitrat grubunda 18 olgunun 15'i (%83) primer infertil olup, letrazol grubu ile karşılaştırıldığında 19 olgunun 15'i (%78) primer infertil olup aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$, ki kare test). Klomifen sitrat grubunda 18 olgunun 4 tanesi (%22) gebe kalmış olup, letrazol grubunda ise 19 olgunun 5 tanesinde (%26) gebelik elde edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$, ki kare test).

Her iki gruptaki hCG yapılma anındaki endometrial kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılmalarında letrazol grubunda 9.9 ± 0.5 mm olarak ölçülmüş olup, klomifen sitrata oranla 8.9 ± 0.5 mm istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$ Mann Whitney U test). (Şekil 4). Siklusun 21. günü progesteron ölçümleri ise sırasıyla klomifen sitrat grubunda 12.3 ± 5.0 ng/ml, letrazol grubunda ise 16.6 ± 4.4 ng/ml olarak bulunmuş olup, letrazol grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$ Mann Whitney U test). (Şekil 5).

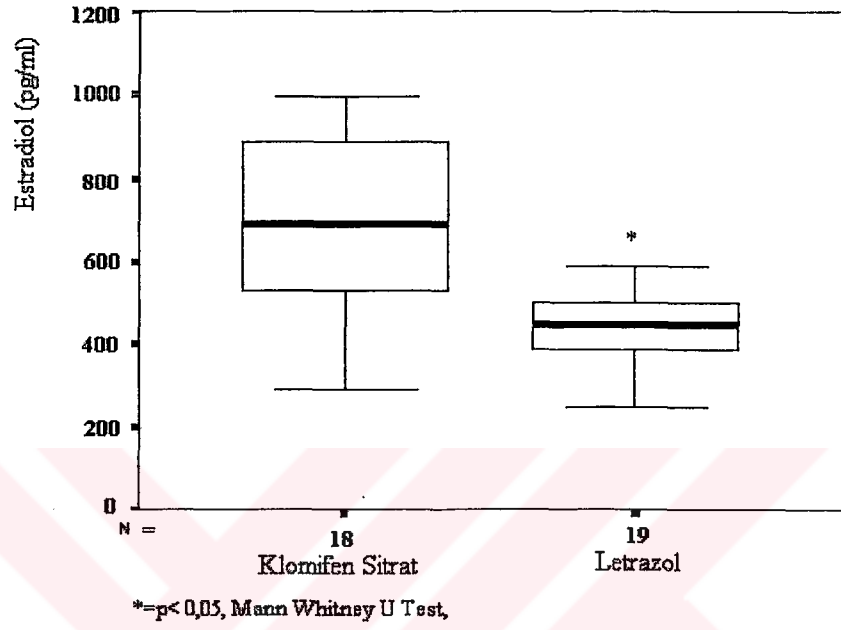


Şekil 4 : hCG yapılma anındaki endometriyal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması.



Şekil 5 : Siklusun 21. günü progesteron ölçümlerinin karşılaştırılması.

HCG yapılma zamanındaki estradiol seviyelerinin karşılaştırılmasında klomifen sitrat grubunda 667.16 ± 238.70 pg/ml iken, letrazol grubunda 443.47 ± 105.27 pg/ml ölçülmüş olup, letrazol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney U test). (Şekil 6).



Şekil 6 : hCG yapılma zamanındaki estradiol seviyelerinin karşılaştırılması.

6-TARTIŞMA

Klomifen sitrat, kimyasal olarak nonsteroid trifenil etilen türevi olup, hem estrogen agonisti hem de antagonisti özelliği taşımaktadır. Genel olarak yarışmalı estrogen antagonisti şeklinde etki göstermektedir. Estrogen agonisti etkisi ise endojen estrogen seviyesinin az olduğu dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Klomifen sitratın kullanılmasından sonra yaklaşık % 85'i 6 gün içinde vücuttan elimine edilir. (86).

Klomifen sitrat günümüzde ovülasyon indüksiyonu amacıyla sıkça kullanılan ve kabul gören bir ajandır. Klomifen sitrat kullanan olgularda yüksek oranlarda ovülasyon elde edilmesine rağmen gebelik oranları düşük oranlarda kalmaktadır. Ovülasyon oranları ve elde edilen gebelik oranları arasındaki fark, klomifen sitratın servikal mukus, ve endometriyum üzerine olan muhtemel antiestrogenik etkilerine bağlı olduğu düşünülebilir. Özellikle infertil olgularda yapılan endometriyal morfolometrik analizde, klomifen sitratın antiestrogenik etkilerinin glanduler yapılar üzerinde daha yoğun olduğu bildirilmektedir (87). Bunun yanısıra siklus ortası dönemde 8 mm'nin altında bir endometriyal kalınlığın olması da düşük gebelik oranları ve erken gebelik kayıpları ile ilişkili olabilir (82, 88).

Yapılan çalışmalarda endometriyal kalınlığın yeterli düzeye ulaşamaması endometriyal reseptörlerin tüketilmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (5,89).

Klomifen sitrat tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, tedaviye ikinci basamak tedavisi olarak gonadotropinler ile devam edilmektedir. Ancak gonadotropinler ile tedavinin sonucunda maliyet ve tedaviye bağlı riskler artmaktadır. Özellikle polikistik over sendromlu hastalarda artmış bir OHSS riski bulunmaktadır. Ayrıca birden fazla ovulatuar follikülün oluşması sonucunda çoğul gebelikler elde edilebilmektedir. (90, 91).

Özellikle infertil hasta grubunun artması, yukarıda anlatılan mevcut riskler ve başarılı bir tedavinin sağlanabilmesi amacıyla infertilitede yeni ajanların klinik kullanıma girmesi ihtiyacını doğurmuştur. Yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörlerinden letrazol, klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilecek bir ajan gibi gözükmemektedir (5,80,82,84,85,92-95).

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri ilk olarak postmenapozal meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise aromataz inhibitörleri, bir çok farklı endikasyon ile jinekoloji alanında kullanıma girmiştir. Bugün için yapılmış çalışmaların sonucu olarak aromataz inhibitörleri ovülasyon indüksiyonun yanında jinekoloji alanında endometriosis tedavisinde, myoma uteri tedavisinde de kullanılabilir (71,72,78).

Aromataz inhibitörlerinin ovülasyon indüksiyonun başlatması, folliküler fazda kullanımının ardından sıklıkla over ve ekstraovarian dokulardaki estrogen seviyesini azaltarak, endojen FSH düzeyinin artması ile sağlanabilmektedir. Bu etki mekanizması klomifen sitrata benzemekle birlikte, klomifen sitrattan farklı olarak endometriumun gelişimi üzerine istenmeyen olumsuz etkileri görülmemektedir (5,82,96).

Letrazol, overler üzerine olan lokal etkileri ile folliküllerin FSH'a duyarlılığını arttırarak ovülasyon indüksiyonunda kullanılabilir (5). FSH'a duyarlılığın artmasının sebebi intraovarian androjen birikimi olabilir. Daha önce yapılmış çalışmaların sonucu olarak androjenler erken folliküler fazda follikül gelişiminde rol alırlar. Ayrıca testosteron FSH reseptör ekspresyonunu arttırarak, folliküler gelişimde ve estradiol biosentezinde rol alırlar (97-100)

Yapılan hayvan çalışmalarında, normal siklusu olan dişi ratlara letrazol uygulanmasının ardından estradiol seviyelerinin yaklaşık % 80 oranında suprese

edildiği, LH ve FSH seviyelerinin artış gösterdiği ve tedavi sonrasında overlerin ağırlıklarının yaklaşık %35 oranında arttığı bildirilmiştir (79).

Okman ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir rat çalışmasında ise klomifen sitrat ve letrazol verilen ratların folliküler maturasyonları, endometriyal kalınlıkları ve LH, FSH, estradiol seviyeleri arasında benzerlik olduğunu ve letrazolün ovülasyon indüksiyonunda kullanılabilecek bir ajan olabileceğini bildirmişlerdir (101).

Normal menstrüel siklus gören Bonnet maymunlarında letrazol uygulanması sonucunda yükselmiş serum FSH değeri, matür follikül sayısında artış elde edilmiştir (102) .

Son dönemlerde letrazol ve klomifen sitratın karşılaştırıldığı birçok klinik çalışma yapılmıştır. Fisher ve arkadaşları ovulatuar fonksiyonu normal olan infertil hastalarda klomifen sitrat ile letrazolü karşılaştırmışlar, ve letrazolün midsiklus döneminde endometriyum üzerine olumsuz yan etki göstermediğini ve follikül gelişiminin klomifen sitrat ile benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir (82). Bizim çalışmamızda her iki gruptaki hCG yapılma anındaki endometriyal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılmalarında letrazol grubunda 9.9 ± 0.5 mm olarak ölçülmüş olup, klomifen sitrata (8.9 ± 0.5 mm) oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde hCG yapılma zamanındaki matür follikül sayıları (≥ 18 mm) klomifen sitrat grubunda 1.9 ± 0.8 adet iken letrazol grubunda ise 1.7 ± 0.5 adet olup, birbirine benzer olarak bulunmuştur.

Sammour ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise, açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi uygulanan hastalarda letrazolü ve klomifen sitratı kullanmışlar, ve her iki ilacın endometriyum, follikül gelişimi, ve gebelik oranları üzerine olan etkilerini birbirlerine benzer bulmuşlardır. Ancak letrazolün klomifen

sitrata oranla daha az olumsuz etkisinin olması nedeniyle letrazol, süperovülasyon ve İUI planlanan açıklanamayan infertil hastalarda tercih edilebilecek bir ajan olduğunu bildirmişlerdir (84).

Mitwally ve Casper'in yaptıkları bir çalışmada ise klomifen sitrata dirençli olgularda alternatif olarak letrazolü kullanmışlar ve PKOS'lu anovulatuvar infertil hastalarda % 75 oranında ovülasyon ve % 17 oranında klinik olarak gebelik elde etmişlerdir. Ovulatuvar infertil hastalarda ise letrazol ile % 90'larda bir ovülasyon bildirmişlerdir. Klomifen sitarat ve letrazol gruplarının karşılaştırılmalarında ise letrazol grubunda anlamlı olarak daha kalın bir endometrium ve hCG uygulaması sırasındaki estradiol seviyelerinde ise anlamlı olarak bir düşüklük tespit edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da hCG yapılma zamanındaki estradiol seviyelerinin karşılaştırılmalarında klomifen sitrat grubunda 667.16 ± 238.70 pg/ml iken, letrazol grubunda 443.47 ± 105.27 pg/ml ölçülmüş olup, letrazol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgularımız literatür ile uyumaktadır.

Letrazol tedavisi ile ovülasyon indüksiyonu sonrasında estradiol seviyeleri klomifen sitrata göre düşük seviyelerde kalmaktadır. Ancak bu düşük seviye, doğal sikluslardaki fizyolojik estradiol seviyeleriyle benzerlik göstermektedir. Ovaryen süperovülasyonda ortaya çıkan yüksek seviyedeki estradiol seviyeleri, letrazol tedavisi ile yapılan KOH sikluslarında görülmemektedir (80). Bu durum, estradiol seviyelerinin yüksek seviyelerde olmasının embriyo gelişimi üzerine olumsuz etkileri göz önüne alındığında letrazol sikluslarında gebelik oranlarında artışa sebep olabilen avantaj olarak kabul edilebilir (103,104).

Çalışmamızda ovülasyonun göstergesi olarak kullandığımız siklusun 19 ila 21. günleri arasındaki serum progesteron seviyeleri arasındaki ölçümlerinin karşılaştırmalarında letrazol grubunda 16.6 ± 4.4 ng/ml, klomifen sitrat grubunda ise

12.3 $\pm$ 5.0 ng/ml olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Letrazol ovülasyon indüksiyonunda tek başına kullanılabileceği gibi gonadotropinler ile kombine bir şekilde de uygulanabilir. Özellikle gonadotropin tedavisi aşırı bir takip gerektirmektedir. Gonadotropin kullanımına bağlı olarak tedavi maliyetinin ve çoğul gebeliklerin oranlarının artması gibi sebeplerle letrazol uygulanması, gebelik oranlarını değiştirmeden uygulanan gonadotropin miktarını azaltır ve maliyetin düşmesini sağlar (80,85,95).

Mitwally ve Casper gonadotropin tedavisine düşük cevap gösteren infertil hastalarda gonadotropinlere ek olarak letrazol kullanmışlar, kombine tedavi uygulanan grupta matür follikül sayısında artış ve kullanılan gonadotropin miktarında anlamlı olarak azalma tespit etmişlerdir (80). Bu çalışmaya paralel olarak yapılan hayvan çalışmalarında folliküldeki androjen birikimi sonucunda; IGF-1, endokrin ve parakrin faktörlerin stimülasyonu sonucu olarak FSH'a sinerjik olarak follikülogenezise katkıda bulunulabileceği fikri ön plana çıkmaktadır (105-107).

Mitwally ve Casper'in gonadotropinlerle letrazolü kombine olarak kullandıkları çalışmada klomifen sitrat ve gonadotropin kombinasyonuna benzer bulgular bildirmişler, ancak klomifen sitratın istenmeyen yan etkileri letrazol ve gonadotropin grubunda tespit edilememiş olup, daha yüksek gebelik oranı ve endometriyal kalınlık elde edilmiştir. Ayrıca kullanılan gonadotropin miktarında azalmış olup, tedavi maliyeti düşürülmüştür (85).

Healey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise infertil olgulara letrazol ve gonadotropin kombine tedavisi uygulanmış, ancak önceki çalışmalardan farklı olarak, kombine tedavi uygulanan grupta yalnızca gonadotropin uygulanan gruba

göre endometriyal kalınlığın anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (95).

Letrazolün endometriyum üzerine olan bu negatif etkisi estradiol ve estron üretimine olan negatif etkisine bağlı olabileceği düşünülebilir (108). Endometriyum üzerine olumsuz etkisi bildirilmesine karşın, gebelik oranında herhangi bir azalmaya sebep olmamıştır. Ayrıca letrazol ve gonadotropin uygulanan grupta elde edilen matür follikül sayısı artmış olmasına rağmen gebelik oranında herhangi bir artışa rastlanmamıştır (95).

Ovülasyon indüksiyonundaki ana amaç, mono ovülasyonun sağlanması olmalıdır. Aromataz inhibitörlerinin en önemli avantajlarından birisi ise mono ovülasyonu sağlamalarıdır. Bu sebeple başta gonadotropinlere yüksek cevap gösteren PKOS'lu infertil olgular olmak üzere bir çok hastada letrazol güvenle kullanılabilir (109).

Mitwally ve Casper'in bildirdikleri geniş bir seride, klomifen sitrat ve letrazolün gebelik ve çoğul gebelik oranlarını karşılaştırmışlar ve klomifen sitrat grubunda gebelik oranları % 5.5, çoğul gebelik ise % 22 olarak bulunmuş, letrazol grubunda ise sırasıyla % 13.8 ve % 4.3 olarak bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da çoğul gebeliğe rastlanmamıştır.

Sonuç olarak letrazol, klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilen bir ajan olabilir. Letrazolün klomifen sitrata oranla yarılanma ömrünün daha kısa olması (45 saat) nedeniyle klomifen sitrat tedavisinde karşılaşılan endometriyum kalınlık üzerine olan olumsuz etkiler letrazol tedavisinde görülmemiştir. Letrazol tedavisi ile follikül gelişimi sağlanması ile sağlıklı gebelikler elde edilmiştir. Letrazol kullanılan hastalarda estradiol seviyeleri doğal sıklusa yakın değerlerde bulunmuştur. Letrazol infertilite tedavisinde tek başına kullanılabilen gibi gonadotropinlerle kombine

olarakta kullanılabilir. Letrazol kolay uygulanabilen, pahalı olmayan, etkili bir ajan olup, ovülasyon indüksiyonunda birinci basamak tedavisinde klomifen sitrata alternatif olabilir.



7-KAYNAKLAR

- 1- Wilcox LS, Mosher WD. Use of infertility services in the United States. *Obstet Gynecol* 1993; 82:122-7.
- 2- Adashi EY. Ovulation induction: clomiphene citrate. In: E.Y. Adashi, J.A. Rock and Z. Rosenwaks Editors, *Reproductive endocrinology, surgery and technology* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996. pp. 1182–1206.
- 3- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 91-7.
- 4- Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachai S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, Reinprayoon D. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; 73: 287-91.
- 5- 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.
- 6- Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2620–35.
- 7- Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 200; 119: 881–894.
- 8- Buzdar AU. Pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 468S-72S.
- 9- Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, Sebastian S. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79: 19-25.
- 10- Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539-44.
- 11- Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56:192.
- 12- Mosher WD, Pratt WF. The demography of infertility in the United States. *Annu Prog Reprod Med* 1993; 37-43.

- 13- Crosignani PG, Rubin B. The ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 1996; 11: 1775–1807.
- 14- Forti G, Krausz C. Evaluation and Treatment of the Infertile Couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4177-88.
- 15- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Female infertility. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- 16- Mülazım Yıldırım. *Klinik Jinekoloji*. 2002 s. 111-144.
- 17- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, Cambridge University Press, Cambridge 1999.
- 18- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107–11.
- 19- Hunt RB, Siegler AM: *Hysterosalpingography: Techniques and Interpretations*. St. Louis, Mo: Mosby-Yeark Book; 1990.
- 20- World Health Organization. 1993 WHO Manual for the standaradized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- 21- Montella KR, Keely E, Laifer SA, Lee RE. Evaluation and Management of Infertility in Women: The Internists' Role. *Ann of Int Med* 2000; 132: 973-81.
- 22- Parikh FR, Nadkarni SG, Kamat SA, Naik N, Soonawala SB, Parikh RM. Genital tuberculosis—a major pelvic factor causing infertility in Indian women. *Fertil Steril* 1997; 67: 497-500.
- 23- Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544-9.
- 24- Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 741-51.
- 25- Braun DP, Dmowski WP: Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 365-9.

- 26- Zawadsky JK, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Boston: Blackwell Scientific; 1992: 377-84.
- 27- Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 853-61.
- 28- Ergun B, Sezer H. Polikistik over sendromu. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2003; 34: 45-49.
- 29- Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 341-59.
- 30- Yarali H, Yildiz BO, Demirel A, Zeyneloglu HB, Yigit N, Bukulmez O, Koray Z. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Hum Reprod 2002; 17: 2481-2.
- 31- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab.1999; 84: 165-9.
- 32- Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28: 361-78.
- 33- 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: 105-11.
- 34- Ehrmann DA. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28: 423-38.
- 35- Laml T, Preyer O, Umek E, Hengstschlager M, Hanzal E. Genetic disorders in premature ovarian failure. Hum. Reprod Update 2002; 5: 483-91.
- 36- Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril 1998; 70: 1-15.
- 37- Turan MC. Prematür over yetmezliği. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2003; 34: 55-58.
- 38- Neumann PJ, Gharib SD, Weinstein MC. The cost of a successful delivery with in vitro fertilization. N Engl J Med 1994; 331: 239-243.

- 39- [No authors listed]. Physiopathological determinants of human infertility Hum Reprod Update. 2002; 8: 435-47.
- 40- Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod Update 2002; 8: 449-62.
- 41- Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. Fertil Steril 1999; 71: 405-14.
- 42- Orhon E. Klomifen sitrat ve gonadotropinler ile ovülasyon indüksiyonu. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2003; 34: 29-37.
- 43- Messinis IE, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 1997; 3: 235-53.
- 44- Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. Fertil Steril 1989; 52: 564-8.
- 45- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2361-5.
- 46- Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod 1998; 13: 1502-5.
- 47- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1876-80.
- 48- Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 139-46.
- 49- Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3595-8.

- 50- Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310-5.
- 51- De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotrophin-induced ovulation women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-5.
- 52- Trott EA, Plouffe LJ, Hansen K, Hines R, Brann DW, Mahesh VB. Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase. *Fertil Steril* 1996; 66: 484-6.
- 53- Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70: 246-52.
- 54- Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2207-15.
- 55- Chappel SC. Heterogeneity of follicle stimulating hormone: control and physiological function. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 479-87.
- 56- Howles CM. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod Update* 1996; 2: 172-91.
- 57- Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993; 8: 829-33.
- 58- Filicori M, Flamigni C, Meriggiola MC, Ferrari P, Michelacci L, Campaniello E, Valdiserri A, Cognigni G. Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile gonadotropin-releasing hormone ovulation induction in different ovulatory disorders. *J Clin Endocrin Metab* 1991; 72: 965-72.
- 59- Grudzinskas JG, Egbase PE. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: novel strategies. *Hum Reprod* 1998; 13: 2051-3.

- 60- Foong LC, Bhagavath B, Kumar J, Ng SC. Ovarian hyperstimulation syndrome is associated with reversible impairment of vascular reactivity. *Fertil Steril* 2002; 78: 1159-63.
- 61- Rossing MA, Dalling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumours in a cohort infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771-6.
- 62- Görgen H, Aksu Ö, Api M, Aka N. Multipl ovülasyon indüksiyonu yapılan hastada Borderline over tümörü. *Jin Onk. Dergisi* 2002; 80- 2.
- 63- Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
- 64- Cohen MH, Johnson JR, Li N, Chen G, Pazdur R. Approval summary: letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 665-9.
- 65- Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002 ; 95: 2006-16.
- 66 - Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and Its Inhibitors: Significance for Breast Cancer. *Therapy Recent Prog. Horm. Res* 2002; 57: 317- 38.
- 67- Kao YC, Cam LL, Laughton CA, Zhou D, Chen S. Binding characteristics of seven inhibitors of human aromatase: a site-directed mutagenesis study. *Cancer Res* 1996; 56: 3451- 60.
- 68- Wirz B, Valles B, Parkinson A. Et all. CYP3A4 and CYP2A6 are involved in the biotransformation of letrozole (Femara). *Seventh North American ISSX Meeting*. 1996; 10: 359
- 69- Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Saf* 1999; 21: 297-309
- 70- Miller WR, Anderson TJ, Dixon JM. Anti-tumor effects of letrozole. *Cancer Invest* 2002; 20: 15-21.

- 71-Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 290-6.
- 72- Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 70:1183-4.
- 73- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrin Metab.* 1997; 82: 600-6.
- 74- de Ziegler D. The dawning of the non-cancer uses of aromatase inhibitors in gynaecology. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1598-602.
- 75- Bershtein LM, Maksimov SI, Gershfel'd ED, Gamaiunova VB, Tsyrlina EV, Meshkova IE, Kovalenko IG, Larionov AA, Kovalevskii AI, Vasil'ev DA. Neoadjuvant use of the aromatase inhibitor letrozole in uterine cancer: endocrine and clinical effects. *Vopr Onkol* 200; 47: 571-4.
- 76- Reich O, Regauer S. Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2004; 17: 104-8.
- 77- Ansari AH, Bekker G, and Ansari VM. Today therapeutic options for uterine leiomyomas. *Women Health Primary Care* 2002; 5: 603-612.
- 78- Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79: 628-31.
- 79- Sinha S, Kaseta J, Santner SJ, Demers LM, Bremmer WJ, Santen RJ. Effect of CGS 20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48: 45-51.
- 80- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002 ; 77: 776-80.
- 81- Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 1744-8.

- 82- 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.
- 83- Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 1990; 5: 670-4.
- 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: 110.
- 85- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588-97.
- 86- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2003; 80:1302-8.
- 87- Triwitayakorn A, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Sereepapong W. Effects of initiation day of clomiphene citrate on the endometrium of women with regular menstrual cycles. *Fertil Steril* 2002; 78:102-7.
- 88- Yagel S, Ben-Chetrit A, Anteby E, Zacut D, Hochner-Celnikier D, Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1992; 57: 33-6.
- 89- Nakamura Y, Ono M, Yoshida Y, Sugino N, Ueda K, Kato H. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril* 1997; 67: 256-60.
- 90- Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 1-5.
- 91- Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, and Yen SSC. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59: 532-8.

- 92- Mitwally MF, Casper RF. The Aromatase Inhibitor, Letrozole: a Promising Alternative for Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation. *Fertil Steril* 2000; 74: 35.
- 93- Mitwally MF, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2001; 76: 94-5.
- 94- Mitwally MF, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2002; 78: 277-8.
- 95- Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 80: 1325-9
- 96- Bulun SE. Ovulation induction in women with infertility: a new indication for aromatase inhibitors. *Fertil Steril* 2003; 80: 1338.
- 97- 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.
- 98-Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 2951-6.
- 99- Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 1999; 61: 353-7.
- 100- Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101: 2622-9.
- 101- Kilic-Okman T, Kucuk M, Altaner S. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovarian follicles, endometrium, and hormone levels in the rat. *Fertil Steril* 2003; 80: 1330-2.
- 102- Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar S, Moudgal RN. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61:157-66.

- 103-Tucker KE. Reproductive toxicity of ovulation induction. *Semin Reprod Endocrin* 1996;14: 345-53.
- 104- Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of supraphysiologic estradiol levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 406-12.
- 105- Adashi EY. Intraovarian regulation: the proposed role of insulin-like growth factors. *Ann NY Acad Sci*. 1993; 687 :10-12.
- 106- Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev*. 1992; 13: 641-69.
- 107- Yen SS, Laughlin GA, Morales AJ. Interface between extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687: :98-111.
- 108- Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 751–7.
- 109- Casper RF. letrozole: ovulation or superovulation? *Fertil Steril* 2003; 80: 1335-7.
- 110- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors for the treatment of infertility. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 353–72.

8-ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Gaziantep'te doğdum. İlkokulu 1981-1986 yılları arasında Gaziantep Akyol İlkokulunda okudum. Ortaokul ve liseyi 1986- 1993 yılları arasında Gaziantep Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra, 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 1999 yılında mezun oldum. Nisan 2000 döneminde Tıpta Uzmanlık Sınavında Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'nda ihtisas hakkı kazandım ve 2000 yılından bu yana aynı klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

