



Konu Yazarı

Doç. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu,
Yard. Doç. Dr. Mesut Öktem

Yazışma adresi

Başkent Üniversitesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Üreme Sağlığı Ünitesi,
ANKARA

**POLİKİSTİK OVER
SENDROMUNDA
OVULASYON İNDÜKSİYONU**

Polikistik over sendromu (PKOS) en sık görülen üreme sistemi düzensizliğidir. Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize olup, infertilite, hirsütizm, insülin direnci, tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalık ve endometrial kanser risklerinde artış ile ilişkilidir^(1,2). Sendromun oluşmasında birden çok faktör ve genin rol oynadığı düşünülmektedir⁽³⁾. PKOS hastaları klinik, biyokimyasal ve metabolik açıdan heterojenite gösterirler⁽⁴⁾. PKOS teşhis kriterleri, Mayıs 2003 Rotterdam'da ESHRE ve ASRM ortak toplantısı sonrası gözden geçirilip düzenlenmiştir⁽⁵⁾. Yeni tanımlamada şu üç kriterden en az ikisine gereksinim duyulmaktadır: (i) oligo ve/veya anovulasyon, (ii) hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal), (iii) diğer etiyolojik faktörlerin dışlanmasıyla beraber polikistik overlerin (PCO) ultrasonografide şu özellikler ile görülmesi: a) bir düzlemde 2–9 mm çapında 12 veya üzerinde follikül bulunması b) ovarian volüm artışı (>10 cm³), c) follikül dağılımı ve stroma tanımı teşhiste gerekli değildir. Bununla beraber farklı yorumlara neden olabilen ve semptomların az veya çok tahmin edilebildiği, diğer hiperandrojenizm nedenlerinin gözden kaçırılabilceği Rotterdam Kriterleri'nin hala iyileştirilmesine gerek vardır⁽⁶⁾.

Ovulasyon indüksiyonu

PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce infertilite tetkikleri tamamlanmalı, hipofiz, adrenal ve tiroid fonksiyonları araştırılmalı, gebelik için ön testler (ör. Rubella, Rh uyumsuzluğu) yapılmalı, şişman hastalar diyet ve egzersizle zayıflamaya teşvik edilmeli, folik asit (400 µg/gün) önerilmeli, hastanın bulunduğu duruma göre uygun indüksiyon protokolü seçilmelidir.

PKOS hastalarında infertilitenin ana nedeni anovulasyon olduğundan, gebelik istenildiğinde ovulasyonu sağlamak gerekmektedir. PKOS'taki ovulasyon indüksiyonunda amaç tek dominant follikül gelişiminin sağlanmasıdır. Bu hastalarda amaç ovulasyon için tek bir follikül geliştirmektir. Bu olayı aşağıdaki diğer iki ovarian uyarı şekline ayırmak gerekir; i) açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda hafif ovarian uyarı yapıp iki veya üç follikül elde edip fertilizasyon şansının artırılması ki, bu tedavi intrauterin inseminasyon (IUI) ile kombine edilebilir; ii) ovülatuar kadınlarda çok sayıda follikülün geliştirileceği in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisidir. Bu iki suprafizyolojik yaklaşımın aksine PKOS'daki ovulasyon indüksiyonu fizyolojik olan monofolliküler

siklusu taklit eder. Komplikasyonsuz başarılı bir sonuç için hasta plazma östradiol (E2) düzeyleri ve ultrasonografi ile monitorize edilmelidir.

Kim LH ve arkadaşları PKOS'da uygulanan tedavi protokollerini bir algoritim olarak ortaya koymuşlardır (Tablo I). Bu algoritime göre konu ele alınacaktır.

Tablo I: PKOS'da ovulasyon indüksiyonu için önerilen algoritim

Basamak	Yaklaşım
1	Artmış VKİ durumunda kilo verilmesi
2	Klomifen sitrat ve/veya glukokortikoidler
3	Tek ajan olarak insülin sensitizer kullanımı
4	İnsülin sensitizer ve klomifen sitrat
5	Gonadotropin tedavisi
6	İnsülin sensitizer ve gonadotropin tedavisi
7	Ovarian cerrahi
8	IVF

(Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL. *Fertil Steril* 73: 1097-8, 2000)

Kilo verilmesi

Obezite (vücut kitle indeksi, (VKİ) ≥ 32 kg/m²) PKOS hastalarında % 50 oranında görülebilir. PKOS'lu hastalarda diyet veya egzersizle kilo kaybının metabolik ve klinik sonuçlar üzerine, insülin direncini azaltıcı etki gibi, iyileştirici etkisinin olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir^(7, 8). Ek olarak kilo kaybı ile beraber seks hormon-bağlayıcı globülin seviyeleri azalmakta, serbest androjen indeksi azalmakta, testosteron seviyeleri azalmakta ve sonuçta siklus düzeni sağlanmaktadır⁽⁹⁾. PKOS'lu hastalarda %10 gibi kilo kaybı ovulasyon sıklığında artmaya sebep olmaktadır⁽¹⁰⁾. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada kalori kısıtlamasının insülin hassasiyetini düzelttiğini, klinik ve endokrinolojik parametrelerin düzelmesi en çok kalori kısıtlaması döneminde olduğu belirtilmektedir. Kilo alımı ile birlikte birçok yarar geri kaybedebilmektedir⁽¹¹⁾. Kilo kaybı ile ortaya çıkan yararlar ve özellikle VKİ'ndeki düzelleme ovulasyon indüksiyonunun başarısındaki temel olaydır⁽¹²⁾. Bu nedenle obezite tedavisi ovulasyon indüksiyonunda önemli bir adjuvan tedavi şekli olarak görülmektedir. Ovulasyon indüksiyonunun temel riskleri, obezitenin gebelikte getireceği riskler, genel sağlık üzerine olan sorunlar obezite tedavisini medikal ovulasyon indüksiyonu öncesi gerekli hale getirmektedir⁽¹³⁾.

PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonu için sıklıkla klomifen sitrat gibi anti-östrojenler, insülin sensitize edici ajanlar ve gonadotropinler kullanılmaktadır (Tablo II).

Tablo II: PKOS'da ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanlar

Anti-östrojenler	Klomifen sitrat
Aromataz inhibitörleri	Tamoksifen
Gonadotropinler	Letrozole HMG HCG u-FSH, hp FSH rek-FSH, rek-LH, rek-HCG
GnRH analogları/ antagonistleri	Goserelin, Leuprolide/ Cetrorelix, Ganirelix
Diğer ajanlar	Dopeminerjik, Glukokortikoidler, GH

Anti-östrojenler

Klomifen sitrat anovulasyon tedavisinde en çok kullanılan ajandır. Klomifen sitrat iki stereoizomerin rasemik karışımıdır. Enklomifen kısa yarılanma ömrüne sahipken, zuklomifen uzun bir klirens süresine sahiptir. İki izomer in vitro olarak farklı agonistik ve antagonistik etkiye sahiptirler. Klomifen sitrat ile E2 blokajı sağlandıktan sonra hipofizer FSH artımı olmakta ve ovaryan uyarı sağlanmaktadır. Serum FSH düzeylerinde bazale göre %50–60 artış olmaktadır⁽¹⁴⁾. Klomifen sitratın temel kullanım yeri hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksı sağlam ve anovülatuvar infertilitesi olan hastadır. Bu anlamda birinci basamakta tercih edilen ajan olmaktadır.

Erken ve orta folliküler fazda oral olarak verilmesiyle % 50 endojen serum FSH'ında yükselmeye neden olmaktadır. Bu yükselmeye benzer LH da yükselmektedir. Beş gün süreyle verilmesiyle beraber geç folliküler fazda FSH'ın düşmesine izin verilmekte ve böylelikle monofolliküler bir ovulasyon sağlanmış olmaktadır. Bazen yükselen gonadotropin seviyeleri geç folliküler fazda da devam etmektedir.

Preparatlar ve rejimler. Birçok hastada, konvansiyonel olarak 50 mg/gün, doğal âdet veya progesteron çekilme kanamasının 3.-5. günlerinde başlanıp 5 gün kullanılmaktadır. 50 mg ile yetersiz yanıt alındığında doz önce 100 mg/gün, sonra 150 mg/güne çıkarılabilir. Bazen doz 250 mg/güne ve 10 gün süreye artırabilir. Adet kanamasının 9. gününden 1 hafta sonra cinsel ilişki önerilir.

Klinik sonuçlar. % 60–85 civarında hastalar ovulatuvar olur ve %30–40 oranında da gebelik oluşur^(15, 16). Dört plasebo-kontrollü oligomenoreik hasta çalışmasına dayanan meta-analizde klomifen kullanımı ile odds oranı sırasıyla ovulasyon için 6.8 ve gebelik için 4.2 bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Ovülatuvar olanların % 50'si 50 mg/gün dozu ile tedavi edilmişlerdir⁽¹⁸⁾.

Transvajinal USG, folliküler gelişimi, ovulasyonu ve ilişki için zamanlamayı belirtmede yardımcı olabilir.

USG aynı zamanda multifoliküler gelişimi dolayısıyla çoğul gebelik riskini ve ovaryan hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) belirtebilir. Bazıları sadece ilk siklusta fazla cevabı görmek amacıyla monitorizasyonu önermektedirler⁽¹⁹⁾. İlk siklusta yanıt veren hastaların % 85'i diğer sikluslarda da yanıt vermeye devam ederler.

İntrauterin inseminasyon planlanan hastalarda follikül çapı 22-25 mm olduğunda zamanlamayı kesinleştirmek açısından HCG 10,000 IU veya rekombinant HCG 250 µg yapılır. Bunun haricinde ovulasyonu garantilemek amacıyla rutin HCG verilmesi gebelik oranlarını artırmamaktadır. Eğer takipde follikül çatlamamış ise bunu HCG ile çatlatmak yerine, bir sonraki siklusda doz artırmak daha yararlı olabilir. İntrauterin inseminasyon hafif erkek faktörü haricinde, klomifene bağlı servikal mukusun kalitesinin bozulduğu%15'lik bir hasta grubunda da düşünülebilir. Aşırı yanıt veren hastalarda doz 25 mg/gün olarak değiştirilebilir. Yumurtlamanın olmadığı hallerde VKİ de göz önüne alınarak 250 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Fakat olguların %50'sinin 50 mg/gün ve ek %20'sinin 100 mg/gün ile yanıt verdiği unutulmamalıdır. Ancak pratik uygulamada 150 mg/g üzerinde doz uygulaması çok yarar getirmemektedir.

Klomifen ile ovulatuvar hastalarda 6–12 aylık gebelik oranları %70 civarındadır. Gebeliklerin %75'i ilk 3 siklusta oluşmaktadır. Genelde 3-6 siklus sonrası klomifen tedavisi sonrası başka tedaviye geçilmesi önerilir. Klomifen ile OHSS ise çok nadirdir.

Bazı anovülatuvar PKOS hastalarının neden klomifene yanıt vermedikleri-klomifen dirençli oldukları-tam anlaşılammıştır. Over seviyesinde FSH'a yanıtta lokal intra-ovaryan otokrin ve parakrin faktörler, FSH reseptör ekspresyonu veya reseptörlerdeki polimorfismin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca birçok çalışmada obezite de bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır⁽²⁰⁾. Yakın zamanda yapılan bir multivaryant analizde serbest androjen indeksi, vücut kitle indeksi, amenore varlığı (oligomenoreye karşıt olarak) ve over volümü ovulasyon için bağımsız faktörler olarak bulunmuştur⁽²¹⁾.

Klomifen tedavisiyle bazı hastalar ovulatuvar olmakta fakat gebelik oluşmamaktadır. Burada hasta seçimi, uygulanan rejim ve diğer subfertilite nedenlerinin varlığı gibi durumlar düşünülmelidir. Klomifenin genital sisteme olan anti-östrojenik etkisi de düşünülmelidir. Klomifenin tubal geçişe olan negatif etkisi, servikal mukusun hem kalitesini hem de miktarını ters yönde etkilemesi ve endometriuma olan negatif etkilerinin olduğu belirtilmektedir. 4 aylık klomifen uygulamasından sonra

endometrium kalınlığı daha ince bulunmaktadır. Bunu artırmak için östrojen eklenmesi gebelik oranlarını yükseltmez. Klomifen sitrat ile başarısız olduğunda diğer infertilite nedenleri gözden geçirilip hasta ikinci basamak(gonadotropin tedavisi gibi) tedavisi için hazırlanmalıdır.

Klomifen tedavisinde %13-25 arasında değişen düşük oranları bildirilmektedir. Bu oranlar yüksek gibi görülmesine rağmen spontan ve IVF sonrası düşüklerle aynı düzeydedir⁽²²⁾. Genelde anovulatuvar hastalar klomifenle tedavi edildiklerinde düşük oranları anlamlı bir artış göstermemektedir. Klomifene bağlı ektopik gebelik riski daha çok IVF çalışmalarına dayanmaktadır. Bununla beraber, %0,5-4,4 arasında rapor edilmekte ve bu oran %0,8 olan genel popülasyon oranı civarında seyretmektedir. Olası tubaya olan anti-östrojenik etki ve subfertil hastalardaki mid-tubal anomaliler bu artmış riskin altında yatan nedenler olabilir.

Yan etki ve komplikasyonlar. Klomifen tedavisi sırasında %10 civarında görülebilen ateş basmaları dışında, yan etki az görülmektedir. Bulantı, kusma, hafif deri reaksiyonları, meme hassasiyeti, baş dönmesi ve geriye dönüşlü saç dökülmesi olabilir, fakat bunlar %2'nin altında görülmektedir. Midraizise bağlı geriye dönebilen bulanık görme yine az sayıda hasta da görülebilmektedir.

Bazı yayınlarda 12 ay süreyle klomifen kullanılması halinde artmış over kanseri riskinden bahsedildiğinden bazı ülkelerde kullanımı 6 ayla sınırlandırılmıştır⁽²³⁾. Son olarak klomifen ile preterm doğumlar ve konjenital anomaliler arasında ilişki kurulmaktadır. Fakat bu konularda iyi planlanmış prospektif çalışmalar yoktur, belki artmış çoğul gebelik nedeniyle bu ilişkiler kurulmaktadır. Ayrıca tamoksifen gibi östrojen antagonisti olan başka bir ajanla bu gibi ilişkiler kurulamamıştır.

İnsülin Sensitize eden ajanlar

Birçok PKOS hastasının ovaryan disfonksiyonunun patofizyolojisinde insülin direnci önemli bir rol oynamakta ve insülin sensitize edici ajanlar ovulasyon indüksiyonu için kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç metformindir. Metformin (dimetilbiguanid) oral olarak kullanılan, tip 2 diabetik hastalarda kan glukoz seviyesini azaltan bir ilaçtır⁽²⁴⁾. Antihiperlipidemik olarak etki eder ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek, kas hücrelerinin glukoz alımını ve kullanımını artırarak insüline olan sensitiviteyi artırır. Bu olaylar sonucunda insülin direnci azalır, insülin sekresyonu azalır ve serum insülin düzeyleri azalır.

Son zamanlarda birçok çalışma ovulasyon indüksiyonu için bu ilacın kullanılmasını önerirken, iyi planlanmış çalışmalar hala az sayıdadır. Klinik olarak güvenilirliği ve etkisi tam anlamıyla ortaya konmayana kadar kullanımı ihtiyatla karşılanmakta, ayrıca altgrup hasta tanımlamaları yapılarak kimler için kullanımının uygun olduğu ortaya konulmalıdır.

Preparatlar ve rejimler. Ovulasyon indüksiyonu için ilk kullanımını 1994 yılında olmuştur. Bu çalışmada metformin insülin sensitivitesini düzelttiği, LH, total ve serbest testosteronu azalttığı, FSH ve seks hormonu bağlayıcı globülini arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Diğer çalışmalarda anovulatuvar hastalarda hiperinsülineminin düzeltilmesi, menstrüel siklusun normale dönmesi, spontan ovulasyonların sağlanması yararlı etkileri olarak görülmüş ve sonunda fertilitenin sağlanmasında faydalı bulunmuştur⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Araştırmacılar oral metformine 500 mg/gün olarak başlanmasını ve 7-10 gün içinde 500 mg/gün 3 kez alınmasını önermektedirler⁽²⁷⁾. Görülen yanıtı göre bu doz 1000 mg/gün, günde 2 kez olarak değiştirilebilir. Optimal tedavi süresi kesin olarak belirtilmemiştir, fakat birçok çalışmada bu süre 2-4 ay olarak belirtilmektedir^(28, 29). Metforminle yan etki görüldüğünde veya hasta 3 ay sonunda anovulatuvar kaldığında başka alternatif tedavilere geçilmelidir. 2000 mg/gün dozu tip 2 diabetik hastalarda glukozu kontrol eden optimal doz olarak karşımıza çıkarken, ovulasyon için bu yüksek doz için kesin bilgi elimizde bulunmamaktadır. Bu tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi ovulatuvar sikluslar sağlandıktan sonra 6-12 ay sürdürülmelidir.

Klinik sonuçlar. Metformin kullanımı ile ilgili çalışmaların çoğu küçük ve kontrolsüz olgu serileridir⁽³⁰⁾. En çok elde edilen bilgi obez hiperinsülinemik PKOS'lu hastaların menstrüel düzenlerinin yeniden sağlanmasıdır. Ovulasyon indüksiyonu sonuçları da bu hasta grubunda verilmiştir. Dört randomize kontrollü çalışma sonucuna göre PKOS'lu hastalarda metformin ile %56, plasebo grubunda %35 ovulasyon sağlanmıştır⁽³¹⁾. Bu çalışmalarda açlık insülin veya VKİ'nde anlamlı bir düşme sağlanamamıştır. Bir çalışmada 94 oligomenoreik ve PKOS'lu hasta 16 ay süreyle günde 2 kez 850 mg metformin ve plasebo almak üzere randomize edilmiş ve çalışma süresince belirgin olarak kilo kaybı ve leptin düzeylerinde azalma izlenmiş, metformin grubunda ovulasyonda anlamlı artış izlenmiştir⁽³²⁾.

Çok az sayıda PKOS'lu obez hastalarda klomifen ve metforminin beraber kullanılmasıyla ovaryan yanıtın

arttığını gösteren çalışmalar vardır^(33,34). Sadece klomifen alan gruba göre açlık insülin seviyeleri azalmış ve ovulasyon oranları artmıştır. Fakat randomize bir klinik çalışmada tedavi öncesi 3 ay süreyle hastaların bir grubuna oral metformin 1500 mg veya plasebo verilmiş, sonraki 3 ay klomifene dirençli PKOS'lu hastalarda klomifen ve metformin veya plasebo beraber verilmiş, ovulasyon oranlarında olumlu bir etki gözlenmemiştir⁽³⁵⁾.

Yakın zamanda yapılan randomize bir çalışmada metformin ve klomifenin gonadotropinlerle ardışık kullanıldığı klomifen rezistanslı PKOS grubunda her iki grupta da menstrüel fonksiyonlarda ve ovulasyon oranlarında anlamlı değişiklikler görülmüştür⁽²⁹⁾. Bu çalışmanın gebelik oranları için yeterli analiz gücü bulunmamasına rağmen, iki grup arasında fark bulunmamıştır. Gonadotropin grubuna göre metformin-klomifen grubunda üçte bir oranında daha az maliyet izlenmiştir. Obez insülin direnci olan PKOS hastalarında ikinci tedavi basamağı olarak gonadotropinlerin yerini metformin-klomifen tedavisinin alması için analiz gücü yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır. İnsülin sensitize edici ilaçların obez olmayan hastalarda kullanımı tartışmalıdır. Bununla beraber yapılan bir çalışmada metformin obez olmayan insülin resistansı bulunmayan hastalarda ovulasyon oranlarını arttırmış, testosteron düzeylerini azaltmıştır^(36,37).

Anovulatuvar PKOS hastalarında FSH'a aşırı bir yanıt vardır, metformin burada hiperinsülinemi düzelterek gonadotropin tedavisine verilen cevabı arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada klomifen rezistan PKOS hastalarına FSH tedavisi öncesi bir gruba metformin diğer gruba plasebo verilmesi sonucu, metformin alanlarda multiple follikül gelişme riski azaltılmıştır⁽³⁸⁾. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, klomifen rezistan 32 PKOS hastasında rec FSH ile beraber bir gruba metformin diğer gruba plasebo verilmiş ve sonuçta insülin seviyeleri ve ovaryan yanıtta önemli farklılıklar saptanmamıştır⁽³⁹⁾. Gonadotropinle beraber adjuvant olarak metformin kullanımı için fazla sayıda güçlü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son zamanlarda ortaya atılan PKOS'lu hastaların erken gebelik döneminde metformin verilmesiyle düşük riskinin azaltılabileceği düşünceleri net değildir⁽⁴⁰⁾. Etki mekanizması açık değildir, fakat son çalışmalar metforminin glikodelinin denilen proteinin dolaşımdaki düzeyini arttırdığını göstermektedir⁽⁴¹⁾. Bu proteinin özellikle endometriyumun embriyoya verdiği bağışıklık yanıtını baskılayarak implantasyonda önemli rol

oynadığına inanılmaktadır.

Anovulasyonda metformin tedavisinin etkisini gösteren geniş çaplı iyi planlanmış çalışmalar olmamasına rağmen, ilaç bu endikasyonla klinik kullanıma girmiştir. Metforminin tek başına veya klomifen ile birlikte kullanımıyla, metformin spontan ve klomifene bağlı ovulasyon oranlarını arttırmıştır. Son zamanlarda yapılan bir meta analiz, PKOS'da metformin kullanımını incelemiştir⁽⁴²⁾. 15 çalışmanın incelendiği 543 hastanın verilerinin olduğu meta analizde metforminin ovulasyon oranlarını arttırdığı, (OR=3,88, %95 güvenlilik aralıkları, GA= 2,25–6,69) ve klomifenin yalnız kullanıldığı durumlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (OR=4,41, %95GA=2,37–8,22). Metformin klomifenle beraber kullanıldığında gebelik oranlarını arttırmaktadır (OR=4,40, %95GA=1,96–9,85). Özellikle obez PKOS hastalarda klomifen ve metforminin beraber kullanımı gonadotropinlerin yerine ikinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir; hatta son veriler bu tedavinin ilk basamak tedavisi olarak da kullanılabilceğini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmaların sonrasında metforminin PKOS'lu hastalarda direkt olarak ovulasyon indüksiyonu ajanı gibi davrandığı düşünülmeye başlanmıştır⁽⁴³⁾. Birçok çalışma metforminin VKİ üzerine etkilerini incelemiştir. Bir çalışmada 22 PKOS'lu hastada 6 ay süreyle 500 mg/gün metformin dozunun etkileri incelenmiş, ortalama VKİ değeri 26,8±4,1 kg/m²'den 26,2±4,0 kg/m² değerine düşmüştür (p<0,001)⁽⁴⁴⁾.

Başka bir çalışmada ise PKOS'lu 43 hastaya değişik metformin rejimleri uygulanmış, %67 kiloda azalma ve VKİ değerinde 36,4±7,0 kg/m²'den 35,1±6,7 kg/m² değerine düşme gözlenmiştir (p<,001). Küçük çalışmalarda daha düşük etki izlenirken, geniş çaplı araştırmalarda kilo kaybı ve VKİ de %1-4 oranında azalma görülmektedir⁽²⁸⁾. PKOS'lu hastalarda hiperinsülineminin azaltılması ovaryan fonksiyonun düzeltilmesinde temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu sayede hastalara infertilite dışında koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve lipid bozuklukları gibi durumlar için uzun süreli sağlıkla ilgili yararlar sağlanabilmektedir^(32,45).

Yan etkiler ve komplikasyonlar. Metformin uzun süredir ve güvenle çok az yan etkiyle diyabetik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Diyabetik hastaların gebe kalmasıyla artmış bir anomali riskine rastlanılmamıştır, invitro çalışmalarda teratojenite gösterilmemiştir.

Çok nadiren, hepatik veya renal hastalığı olanlarda laktik asidoz gelişebilir (insidans=0,3/10000 hasta-yıl). Altta yatan hastalıklar tedavi öncesi değerlendirilmelidir.

Metformin tedavisinde yan etki olarak %10-25 oranında bulantı ve kusma görülebilir. Ayrıca barsak duvarında laktik asit birikimine bağlı ishal olabilir. Bu yan etkiler doz azaltılmasına rağmen gözlenirse alternatif tedaviler verilmelidir. Bu amaçla metformine düşük dozla başlayıp artan dozlarda devam edilmelidir.

Troglitazone bir thiazolidinedione olup, PKOS'lu hastalarda kullanılmış insülin azaltıcı ilaçtır. Geniş randomize bir çalışmada troglitazone ovulasyon indüksiyon ajanı gibi etkili bulunmuştur. Fakat ölümcül karaciğer toksisitesi nedeniyle FDA tarafından ilaç kullanımdan çekilmiştir. Teratojinitesi ve çocuklardaki uzun dönem etkileri tam bilinmemektedir. KC toksisitesi olmayan yeni nesil glitazonların ovulasyon indüksiyonu için kullanımları henüz prospektif randomize çalışmalarla gösterilememiştir.

Aromataz inhibitörleri

Son yıllarda klomifenin yaptığı işlevi taklit eden aromataz inhibitörlerinin kullanımları ön plana çıkmaktadır (46, 47). Aromataz inhibitörleri androstenedionun sırasıyla E2 ve E3'e dönüşmesini bloke ederler(48). Böylece hipotalamik-hipofizer yolda östrojen miktarını azaltıp gonadotropin salımını ve follikül uyarımını artırır.

Aromataz inhibitörleri yaklaşık 20 yıldır postmenopozal ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri yalnızca overyan aromataz enzimini inhibe etmektedirler. Bu ajanlar oral alınabilmekte ve yarılanma ömürleri yaklaşık 45 saat olup vücuttan hızlıca temizlenmektedirler. Üçüncü kuşak ajanlardan biri olan letrozole ovulasyon indüksiyonunda kullanılmaktadır.

Klinik sonuçlar. Letrozole erken folliküler fazda veril-diğinde hipofizer-hipotalamik yola östrojen geri bildirimini azaltır ve gonadotropin salınımını artırır. Klomifene dirençli hastalarda 2,5 mg 3.-7. günler arası verildiğinde ovulasyonu artırdığı küçük çalışmalarda gösterilmiştir. Lokal olarak intraovaryan androjenlerin artımı FSH reseptör gen ekspresyonunu artırdığı için FSH'a olan yanıt da artmaktadır(49).

Yan etkiler ve komplikasyonlar. Çalışmalar 5 mg/gün letrozole ile doz bağımlı olarak çok az yan etkiyle E2,östron ve östron sülfatın kan düzeylerinin belirgin azaldığını ve açıklanamayan infertilitede follikül sayısını artırdığını göstermektedir.

Aromataz inhibitörleri klomifene alternatif tedavi ajanları olup, klomifen ve gonadotropinlerle beraber

kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Bu açıdan rollerinin tam anlaşılabilmesi için kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(47). Letrozolün tek başına veya klomifen/gonadotropinlerle beraber kullanılmasıyla ortaya çıkan gebelik sonuçları cesaret vericidir.

Gonadotropinler

Gonadotropin tedavi protokolleri

Gonadotropinlerle yapılan çok sayıda ovulasyon indüksiyonu protokolleri tanımlanmışken, en sık low-dose-step-up ve low-dose-step-down protokolleri klinik pratikte uygulanmaktadır. Kronik low-dose protokolleri ile birden fazla follikül gelişme riski en aza indirilmektedir (50).

Monofoliküler gelişim için Brown tarafından ortaya atılan "FSH eşiği" anlayışının önemi infertilite ile uğraşanlar için vazgeçilmezdir(51).

Monofoliküler gelişim fizyolojisi

Folikülogenez ardı ardına gelen karmaşık ve birbiriyle ilişkili hipotalamik, hipofizer ve overyan olayların sonucunda meydana gelmektedir. Gonadotropinler özellikle de FSH follikülogenezde ana rolü oynamaktadır. Folliküler gelişimde preantral gelişime kadar olan evreler gonadotropin bağımlı değildir; bununla beraber FSH in vitro olarak follikül gelişimi ve devamını sağlayabilmektedir(52). Follikül gelişimin başlangıcı ve gelişimi ile ilgili lokal ve/veya endokrin faktörler hakkında çok az bilgi mevcuttur(53). Antrumdan ovulasyona kadar geçen follikül matürasyonunun ileri evreleri gonadotropin bağımlıdır ve ovulasyondan 2 hafta öncesi sıklusa bağlı değişiklik gösteren FSH ve LH ile regüle edilmektedir(53). İnsanlarda gelişmekte olan folliküllerin çoğu atresiye giderken yalnızca bir tanesi ovüle olmak için gelişimine devam eder(54). Korpus luteumun gerilemesi, östrojen ve progesteron seviyelerindeki düşüş ile beraber luteal fazın sonunda FSH konsantrasyonunda artış meydana gelir(55, 56). Luteofoliküler dönemde yükselen FSH değerleri folliküler grup seçimi ve 2-5 mm çapındaki antral folliküllerin gelişmeye başlaması için güçlü bir uyarıcıdır (57). Bu seçilen folliküllerin gelişimleri tamamlanmış, oosit erafında zona pellisuda oluşmuş ve mayoz bölünme için uygun duruma gelmişlerdir(58). Her bir büyüyen follikülün preovülatuar döneme girebilmek için geçmesi gereken FSH eşik değeri vardır(51,59). Mono-ovülatuar sıkluslarda bu eşik değerini tek bir follikül geçebilmekte ve iki hücre-iki gonadotropin modeline göre FSH'a yanıt verip aromataz enzimi ile teka hücrelerinde androjenlerden

yeterli östrojen sentezi yapabilmektedir⁽⁶⁰⁾. Yükselen östrojen ve inhibinin negatif etkisiyle geç folliküler fazda FSH düşmektedir. FSH düzeylerinin düştüğü dönemde de dominant follikül yeterli FSH reseptörleri içerdiğinden FSH' a duyarlı hal alıp gelişimini sürdürebilmektedir^(61,62). FSH seviyeleri uyarı için gerekli olan eşik FSH değerinin altına düştüğünde az sayıda matür follikül atresiyeye uğrar. Bu "FSH penceresi" süresince gerekli olan eşik konsantrasyonun üzerinde yapılan uyarının süresi pre-ovülatuvar evreye ulaşacak olan follikül sayısını belirlemektedir^(63,62). Bu ileri folliküler gelişim evreleri eksojen FSH ile tedaviye uygun hal alırlar.

PKOS hastaları anti-östrojenlerle yumurtlayamaz veya gebe kalamazlarsa, tedavi ajanı olarak üriner veya rekombinant gonadotropinler kullanılabilir. Rekombinant FSH (rek-FSH)'ın kullanıma girmesiyle hem saflık, hem de ürün içi uyum sağlanmıştır.

Preparatlar ve rejimler. Üriner FSH'a ek olarak, rek-FSH, follitropin-alfa ve follitropin-beta olmak üzere 1996'dan itibaren klinik kullanımdadır. Son zamanlarda rek-LH ve rek-HCG da ovaryan uyarı için klinik kullanıma girmiştir.

Gonadotropinlerle tek bir dominant follikül geliştirip gebelik elde etmek için farklı tedavi ve monitorizasyon protokollerine ihtiyaç vardır. En sık kullanılan protokoller, low-dose step-up ve de son zamanlarda step-down protokolleridir (Tablo III).

Tablo III: PKOS'da gonadotropinler ile uygulanan ovulasyon indüksiyonu rejimleri

1-	Konvansiyonel step-up rejimi
2-	Düşük doz steup-up rejimi
3-	Düşük doz step-down rejimi
4-	Ardışık step-up ve step-down rejimleri

Konvansiyonel step-up protokolünde günlük FSH başlangıç dozu 75–150 IU'dir. Gerektiğinde her 5–7 günde bir 75 IU FSH artımı yapılmaktadır. Fakat bu dozda yüksek komplikasyon oranları geliştiği için bu protokol bırakılmıştır. Kümülatif gebelik oranları %21–75 arasında değişmekle beraber çoğul gebelik oranları %36'larda, ovaryan uyarı % 14'lerde bulunmuştur⁽⁶²⁾.

Brown⁽⁵¹⁾ tarafından ortaya atılan FSH eşik değeri, follikül gelişimi olurken geçilmesi gereken FSH dozu olarak tanımlanmaktadır. Bu değere ulaşıldıktan sonra folliküler gelişim için az bir doz artımı yeterli olacaktır. Daha yüksek dozlarda FSH verilmesi fazla miktarda follikül gelişimine neden olacaktır. Bu deneysel anlayış

low-dose step-up protokolünün teorik olarak temelini oluşturmuştur⁽⁶⁴⁾. Low-dose step-up protokolü FSH eşik değerine yavaş yavaş ulaşmaya olanak verir, bu rejim fazla uyarı ve çok sayıda preovülatuvar follikül gelişimini engellemektedir.

Bu protokolde başlangıç dozu günlük 50–75 IU olup ciltaltı veya intramüsküler olarak uygulanmaktadır. 14 gün sonunda USG ve serum E2 (2-3 gün arayla) ile yanıt alınmıyorsa doz artırılır. Haftalık olarak günde 37,5 IU artırımlar yapılır ve total doz 225 IU geçmez. Ovaryan yanıt sağlandıktan sonra (serum estradiol 100 pg/ml üzerine geçtiğinde) ovulasyonu tetiklemek için yapılacak olan HCG (follikül çapı 17 mm ve üzerinde ise 10,000 IU yapılır) gününe kadar o dozla devam edilir. Eğer eşit FSH dozları folliküler fazın başından itibaren verilecekse 5–7 gün sonra kararlı FSH düzeyine ulaşılır⁽⁶⁵⁾. Step-up protokolü uygulanan hastalarda dominant follikülün seçilmesi nedeniyle serum FSH düzeylerinde artma izlenebilir.

Low-dose step-up protokolü, FSH penceresi denen dönemde FSH seviyesini eşik değer üzerinde uzun süre tutarak tek dominant follikülü seçmeyi amaçlar. Bu görüşe kısa süreyle FSH eşik değerinin üzerinde durulduğunda dominant follikül sayısında bir artış olmamasının görülmesiyle ulaşılmıştır⁽⁶⁶⁾. Aksine normal siklularda görülen geç folliküler fazdaki FSH azalmasını dışardan FSH vererek engellendiğinde FSH'a olan artmış sensitiviteden dolayı birçok follikül dominans kazanır⁽⁶⁷⁾.

Eğer tedavinin 35. günü olduğu halde folliküler yanıt alınmazsa siklus iptal edilir. HCG'den 6-8 gün sonra kan progesteron düzeyi ölçülerek ovulasyonun olup olmadığı belirlenir (5 ng/ml üzeri ovulasyonu gösterir). HCG sonrası 14. gün kanda gebelik testi yapılır. Gebelik oluşmaz ise sonraki siklusta eşik dozun 37,5 IU azaltılmış dozuyla siklusa başlanır. Önceki siklusta çok fazla sayıda follikül gelişimi sağlanırsa sonraki siklusa daha düşük dozlarla (37,5 IU gibi) başlanıp artırımlar da düşük dozlarda (18,5 IU gibi) yapılır.

PKOS'lu hastalardaki fizyolojiyi taklit ederek folliküler fazda folliküler gelişim sırasında gonadotropin dozunu azaltarak uyarı yapma anlayışı Fauser tarafından tanımlanmıştır. Step-down protokolünde, spontan veya progesteronla indüklenmiş menstrüel kanamadan kısa bir süre sonra günlük 150 IU FSH dozuyla hızlı bir FSH eşik değerine ulaşılmaktadır. Bu doza dominant bir follikül gelişene kadar devam edilmekte (10 mm, USG ile), daha sonra doz 112,5 IU günlük doza düşürülmekte ve 3 gün sonra doz 75 IU düşürülmekte ve HCG gününe kadar bu

dozda devam edilmektedir⁽⁶⁸⁾. Eğer ovaryan yanıt 3–5 gün içinde alınmazsa FSH dozu artırılmaktadır.

Bazı hastalar için FSH eşik değerindeki farklılıklardan dolayı 150 IU yüksek olabilir. Uygun başlangıç dozu önceden low-dose step-up protokolü uygulanarak uygun FSH eşik değeri bulunarak bir sonraki siklus için doz belirlenebilir^(69,70). İlk doza yanıt vermeyen hastalarda ise doz artımı yapılır. İkinci siklusa 37,5 IU ile step-down protokolü ile başlanabilir⁽⁷¹⁾.

Step-down rejiminin tecrübelerle göre en önemli sorunu bazı hastalar için başlangıç dozunun fazla olmasıdır.

Bu sorunu gidermek için ardışık low-dose step-up ve step-down rejimleri önerilmiştir⁽⁷²⁾. Step-up rejiminde follikül çapı 14 mm olduğunda FSH dozu azaltılır. Karşılaştırma yapıldığında low-dose step-up rejimi ile tedavi edilen hastalarda monofoliküler follikül gelişim insidansı aynı bulunmuştur.

Klinik sonuçlar. 225 PKOS hastasının 10 yıl süreyle low-dose step-up rejimiyle tedavi edilmesiyle %72 oranında ovulasyon ve %45 oranında da gebelik elde edilmiştir⁽⁷³⁾. Standart protokole göre low-dose step-up protokol ile fazla sayıda follikül gelişimi görülmüş ve hiperstimülasyon riski az bulunmuştur. Gebelik oranları ise benzer bulunmuştur⁽⁷⁴⁾. Fakat yaş ve obezite low-dose step-up protokolünü negatif olarak etkilemektedir⁽⁷⁵⁾.

Son yapılan çalışmalarda başlangıç dozunun 50 IU veya 37,5 IU olabileceği bildirilmektedir⁽⁷⁵⁾. Bu yaklaşımla ovulasyon sağlanmakta fakat tedavi süresi uzamaktadır. Yüksek FSH eşik değerine sahip olan hastalarda low-dose step-up rejimi ile FSH yanıt dozuna erişmek için gerekli olan süre kimi zaman uzayabilmektedir. Kişinin yanıt vereceği FSH dozunun belirlenmesi bu protokolün daha etkin kullanılmasına olanak vermektedir.

Step-down protokolü uygulanan 82 hastada tedavi süresi kısa ve uygulanan total gonadotropin dozu az bulunmuştur⁽⁷⁶⁾. Dahası monofoliküler gelişim daha çok sağlanmıştır. Bu bulgular sonradan iki protokolün karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışma ile doğrulanmıştır⁽⁷⁷⁾. Step-down protokol ile monofoliküler gelişim %88 oranında sağlanmış iken, bu oran step-up rejiminde %56 bulunmuş ve buna bağlı olarak çoğul gebelik ve hiperstimülasyon oranları düşük bulunmuştur.

Step-down protokolde ortalama tedavi süresi 9 gün iken, step-up protokolde bu süre 18 gün bulunmuştur. Başka bir çalışmada low-dose step-up protokolü modifiye step-down protokolü ile karşılaştırılmıştır. Burada başlangıç dozu 300 IU alınmış, üç gün sonra günlük doz

75 IU artırılmıştır. Step-down grubunda monofoliküler gelişim daha çok izlenmiş ve daha az oranda siklus iptali görülmüştür⁽⁷⁸⁾. Yine son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada step-down grubunda tedavi süresi kısa bulunmuştur. Kümülatif klinik gebelik oranları aynı iken, bu çalışmanın içinde yer alan bir merkezin erken sonuçlarında daha yüksek monofoliküler gelişim ve daha düşük hiperstimülasyon oranları step-up grubunda bulunmuştur⁽⁷⁹⁾. Burada önemli olan step-down protokolünde tedavi monitorizasyonunun önemli bir ölçüt olarak karşımıza çıkmasıdır.

FSH preparatları tiplerinin ovulasyon indüksiyonu sonuçlarını etkileyip etkilemediği tartışmalı bir konudur. Klomifene yanıt vermeyen HMG veya üriner FSH (u-FSH) kullanılan PKOS grubundaki sonuçların incelendiği iki meta analizde, siklus başına gebelik oranlarında fark bulunamamıştır. Bununla beraber u-FSH grubunda daha az orta-ciddi ovaryan hiperstimülasyon izlenmiştir^(80, 81). Rek-FSH ile yapılan çok merkezli bir çalışmada kümülatif ovulasyon oranları uFSH ile sağlanan oranlarla kıyaslanabilir bulunmuştur (üç siklus sonrası %95)⁽⁸²⁾. Toplam recFSH dozu ve tedavi süresi daha az, komplikasyon oranları benzer bulunmuştur.

Son zamanlarda yapılan bir meta analizde klomifene dirençli PKOS hastalarında rec-FSH ve u-FSH arasında ovulasyon oranlarında önemli bir fark bulunmamıştır (OR=1,19, %95GA=0,78–1,80). Gebelik oranları (OR=0,95, %95GA=0,64–1,41), düşük oranları (OR=1,26, %95GA=0,59–2,70), çoğul gebelik oranları (OR=0,44, %95GA=0,16–1,21) ve OHSS oranları (OR=1,55, %95GA=0,50–4,84) arasında rek-FSH ile u-FSH arasında bir fark bulunmamıştır⁽⁸³⁾.

Saf FSH preparatları ve LH preparatlarının kullanıma girip oosit gelişimi ve gebelik oranlarının artmasıyla klinik başarı oranları da artmaktadır. Özellikle birçok klinik çalışma LH'in oosit matürasyonu için gerekli olduğunu göstermesiyle beraber LH'in özellikle anovülatuar infertil hastalarda tedavi edici bir ajan olduğu düşüncesini yeniden gündeme gelmiştir.

Normo-gonadotropik anovulasyonda tedaviye endojen LH eklenmesi gerekli değildir. Burada özellikle fazla LH miktarlarının potansiyeli azaltacağı anlaşılmıştır. Rekombinant FSH ile beraber LH aktivitesinin olması ovulasyon oranlarında artışa neden olmaktadır. Son zamanlarda özellikle geç folliküler fazdaki LH'in oosit kalitesinde oynadığı rol anlaşılmıştır⁽⁸⁴⁾. Bazı hastalarda tedaviye LH eklenmesi, follikül büyümesini hızlandırarak tedavi süresini kısaltmaktadır. Zeleznik ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada, ardışık ovaryan stimülasyon protokolünde monofoliküler gelişim için recFSH sonrası LH eklenip etkinliğini incelenmiştir⁽⁸⁵⁾. Sonradan yapılan bir çalışmada recFSH'a fazla yanıt veren anovülatuar hastalarda oluşacak cevabı görmek için hastalar plasebo ve rec LH olarak randomize edilmişlerdir⁽⁸⁶⁾. LH alanlarda daha az preovülatuar follikül gelişimi görülmüştür.

Yan etkiler ve komplikasyonlar. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılmasında ortaya çıkan komplikasyonlar aşırı ovaryan stimülasyon ile görülmektedir. Amaç monofoliküler gelişim olsa da, OHSS'e neden olan fazla sayıda follikül gelişimi olabilmektedir. Ayrıca çoğul gebelik riskinde de artış olmaktadır. Tedavi şansını artırıp komplikasyon riskini azaltmak için dikkatli şekilde tedaviyi monitorize etmek gerekmektedir. Gonadotropin tedavisinde yanıt transvajinal USG ile follikül çaplarını ölçerek yapılır. USG genellikle 2-4 gün arayla yapılır, en az bir follikül çapı 18 mm'ye ulaştığında intramüsküler HCG 5000-10000 IU yapılır. 15 mm çaptan üçten fazla follikül gelişirse uyarı durdurulur, HCG yapılmaz, çoğul gebeliği ve OHSS riskini azaltmak için bariyer metodu kullanılır. Serum E2 ölçümü de monitorizasyonda yararlıdır.

OHSS hayatı tehdit eden bir komplikasyon olup, overlerin büyümesi, serum seks steroidlerin yükselmesi, ekstrasvasküler alanlara sıvı geçişi (özellikle periton boşluğuna) ile karakterizedir. E2 ölçümlerinin ultrasonografiye ek bilgiler sağlayabileceği tartışmalıdır; çünkü özellikle PKOS'lu hastalarda küçük veya orta çaplı folliküllerden de yüksek miktarda E2 üretilebilir⁽⁸⁷⁾. Bunun yanında 9 mm'nin altında veya 9-15mm çapındaki folliküllerin HCG öncesi USG ile sayıca belirlenmesi de OHSS riskini belirtebilmektedir. Bir çalışmada 16 mm'nin altındaki folliküllerin orta-ciddi OHSS'de bulunma oranı %95 iken 9 mm altı için bu oran %55' dir⁽⁵⁰⁾.

Gonadotropinlerle yapılan ovaryan uyarının uzun dönem riskleri gösterilmemiştir. İdrardan hazırlanan FSH preparatlarına ait protein parçacıkları insan idrarında gösterilmiştir. 40 yılı aşkın süredir kullanıma rağmen bu parçacıklarla ilgili olabilecek bir hastalık gösterilememiştir (Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi). Rekombinant FSH ile ilgili böyle bir hastalığın riskinin olmayacağı düşünülmektedir⁽⁸⁸⁾.

Gonadotropin preparatları

1950'lerin sonlarında insan hipofizi ekstrelerinin gonadal fonksiyonları uyardığı gösterilmiştir⁽⁸⁹⁾. Sonradan postmenopozal kadınların idrarlarında FSH ve LH'nin

hazırlanması insan menopozal gonadotropinin geliştirilmesine olanak vermiştir (HMG). 1960'ların başından itibaren gonadal fonksiyonları uyarmak için bu tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları HMG'nin çok güçlü etkisinin olduğu ve hiperstimülasyon riskini arttırdığı görülmüştür. Anovülasyon tedavisinde çoğul gebelik riskinin ve de OHSS riskinin arttığı izlenmiştir.

1970'lerin başında Edwards ve Steptoe IVF sikluslarında HMG kullanarak gebelik elde etmeye çalışmışlardır. Gebelik oluşmadığından dolayı (muhtemelen anormal luteal fonksiyona bağlı olarak) doğal siklusları takip etmişler, 25 Temmuz 1978'de uyarılmamış bir siklus sonunda ilk IVF bebeği, Louise Brown doğmuştur⁽⁹⁰⁾. Sonradan Avustralya'dan klomifen ile IVF gebelikleri bildirilmiştir.

İki dekadı aşkındır açıklanamayan infertilitede ovulatuvar hastalarda da ampirik olarak HMG kullanılmaktadır. Burada amaç in vivo olarak fazla sayıda yumurta gelişimini sağlayarak fertilizasyon şansını arttırmak ve böylelikle aylık fekundite oranlarını arttırmaktır (IUI ile beraber veya değil). IVF tedavilerinde hızlı şekilde kullanımlarının artması ve yakalanan eğilim sayesinde gonadotropin satışlarında artış meydana gelmiştir.

Önceki teknikler kullanılarak yaklaşık 30 litre idrardan sadece bir siklus yetecek HMG elde edilebilmektedir. İlk preparatlarda FSH/LH bioaktivite oranları 1:1 dir. Saflık elde edilince bu bioaktivite oranını elde etmek için insan koryonik gonadotropini (HCG) eklemek gerekmektedir. İlk preparatlarda protein kontaminasyonu vardır ve %5'in altında protein içeriği olan gonadotropin preparatları bioaktivitler.

1980'lerin başından itibaren monoklonal antikor tekniği ile üriner FSH preparatları (u FSH) geliştirilmiştir. Yeni kullanılan saf ürünler sayesinde daha az hipersensitivite reaksiyonları ve cilt altı uygulamalarda daha az ağrı gözlenmiştir. Gonadotropinlerin dünyada yaygın kullanımıyla beraber postmenopozal idrar miktarının yeterli olabileceği garanti edilememiştir. Ayrıca idrar kontaminasyonlarının riski de göz ardı edilememiştir⁽⁹¹⁾.

Rekombinant DNA teknolojisi ile glikoprotein hormonlarının α - subüniteleri ve hormon spesifik β -subünitelerini kodlayan insan genlerinin Çin hamster over hücrelerine transfer edilmesiyle rekombinant FSH üretilmiştir (reK-FSH)^(92,93). Bu preparatlarla ilk ovulasyon indüksiyonu⁽⁹⁴⁾ ve IVF⁽⁹⁵⁾ gebelikleri 1992'de

bildirilmiştir. Yapılan çok merkezli geniş katımlı çalışmalar sonucunda rek-FSH kullanımı etkili ve güvenilir bulunmuştur. Rekombinant ürünler ile saflık, uyum ve geniş katılım imkânı sağlanmıştır. Saflığın ön plana çıkmasıyla rek-FSH'da bioktivite yerine filled-by-mass denen içerdiği protein miktarına göre isimlendirilen preparatlar klinik kullanıma girmiştir⁽⁹⁶⁾. Son yıllarda rek- LH^(97,98) ve rek-HCG^(99,100) preparatları da klinik kullanıma girmişlerdir.

Adjuvan Tedaviler

Deksametazon

PKOS'lu hastalarda glukokortikoidler hem klomifene hem de gonadotropinlere ovulasyon indüksiyonunda adjuvan olarak kullanılmışlardır. Terapotik kullanım amaçları ovaryan androjenleri azaltmak, ovülatuar fonksiyonu iyileştirmek ve ovulasyon indüksiyonu yapan ajanlara oluşan direnci azaltmaktır⁽¹⁰¹⁾. PKOS'lu hastalarda yüksek androjenlerin ana kaynağı overler iken, %60-70 hastada adrenal kökenli adrojenlerde de artma vardır. Gonadotropinlerle tedavi edilen hastaların follikül sıvısındaki testosteronun %50'sinin kaynağı dolaşımdaki DHEAS'dir. Ovülatuar disfonksiyona intrafolliküler testosteron seviyelerini artırarak yol açan olaylardan biri de dolaşımdaki artmış DHEAS'dir.

Supresyon yapmadan adrenal androjen seviyelerini normale döndürmek için günde oral yoldan 0,25-0,5 mg deksametazon veya 5-10 mg prednison devamlı olarak verilmektedir. Yaygın olarak kullanılmalarına rağmen klomifen veya gonadotropinlerle adjuvan olarak kullanımlarında çelişkiler vardır. PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada adrenal androjenlerin glukokortikoidlerle süpresyonu ile basal DHEAS veya süprese edilmiş değerlerle bir ilişkisi bulunmamış, ovulasyon üzerine de sınırlı etkisi olmuştur⁽¹⁰²⁾. Birkaç randomize çift-kör çalışmadan biri olan 22 klomifen dirençli PKOS hastasında deksametazon eklenmesi ovulasyon oranlarını artırmış ama gebelik oranlarını artıramamıştır.

Gonadotropinle birlikte glukokortikoidlerin verilmesiyle de ilgili küçük çalışmalar olup sonuçlar çelişkilidir⁽¹⁰³⁾. Adjuvan veya düşük doz glukokortikoidlerin kullanılmasıyla majör komplikasyonlar az görülse de, kilo alımı ana bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. 0,5 mg günlük dört ay süreyle deksametazon kullanımı ile hastaların %70-80'inde 5 kg'dan fazla kilo alımı görülmüştür. Diğer yan etkiler ise, glukoz intoleransı⁽¹⁰⁴⁾ ve osteoporozdur. Ortaya çıkabilecek yan etkiler ve ovulasyon indüksiyonu için ortaya çıkan sonuçlara bakıldığında kullanımları ikinci basamak tedavi için uygundur. Geç başlayan 21-hidroksilaz

enzim eksikliği olan anovülatuar hastalarda glukokortikoidlerin kullanımı klomifen kullanımı gibi yararlı olabilir⁽¹⁰⁵⁾.

PKOS'lu hastalarda tedavi yanıtını etkileyen prognostik parametreler olarak karşımıza hasta yaşı, obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm, polikistik overler ve klomifene verdiği yanıt çıkmaktadır.

Sonuç olarak PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonu öncesi tüm infertilite tetkikleri tamamlanıp, olası endokrinolojik problemler gözden geçirilmelidir. Özellikle obez hastalarda kilo kaybı sağlanmalı, birinci basamak tedavide klomifen sitrat ve/veya metformin protokolü uygulanmalıdır. Klomifen sitratla 4-6 siklus yumurtlama veya gebelik sağlanamadığı veya yumurtlamanın sağlanıp gebeliğin oluşamadığı hallerde ise gonadotropin protokolleri uygulanmalıdır. Son zamanlarda klomifene dirençli olgularda aromataz inhibitörlerinin de kullanıldığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-2.
2. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Ginecol* 2002;54:97-114.
3. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001;7:405-10.
4. Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Minerva Ginecol* 2003;55:425-39.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19:41-47.
6. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003;7:602-5.
7. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.
8. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2057-62.
9. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight

- loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173-9.
10. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
 11. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-9.
 12. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003;9:429-49.
 13. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:251-7.
 14. Butzow TL, Kettel LM, Yen SS. Clomiphene citrate reduces serum insulin-like growth factor I and increases sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:1200-3.
 15. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2:483-506.
 16. 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 oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91-7.
 17. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000056.
 18. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1617-22.
 19. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359-65.
 20. Polson DW, Kiddy DS, Mason HD, Franks S. Induction of ovulation with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and nonresponders. *Fertil Steril* 1989;51:30-4.
 21. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361-5.
 22. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002;8:333-43.
 23. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331:771-6.
 24. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
 25. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
 26. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:511-9.
 27. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:209-15.
 28. Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:469-81.
 29. George SS, George K, Irwin C, Job V, Selvakumar R, Jeyaseelan V, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003;18:299-304.
 30. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:245-54.
 31. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.
 32. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhoea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569-74.
 33. 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.
 34. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75:310-5.
 35. Sturrock ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:469-73.
 36. Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002;17:1729-37.

37. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:148-56.
38. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:282-5.
39. Yarali H, Yıldız BO, Demiroğlu A, Zeyneloğlu HB, Yigit N, Bukulmez O, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002;17:289-94.
40. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-9.
41. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppala M, Jakubowicz S, Baillargeon JP, Koistinen R, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:833-9.
42. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003;327:951-3.
43. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
44. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392-5.
45. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
46. 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.
47. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors for the treatment of infertility. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:353-71.
48. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990;33:2933-42.
49. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2951-6.
50. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987;47:597-602.
51. Brown JB. Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1978;18:46-54.
52. Wright CS, Hovatta O, Margara R, Trew G, Winston RM, Franks S, et al. Effects of follicle-stimulating hormone and serum substitution on the in-vitro growth of human ovarian follicles. *Hum Reprod* 1999;14:1555-62.
53. Franks S, Roberts R, Hardy K. Gonadotrophin regimens and oocyte quality in women with polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online* 2003;6:181-4.
54. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121-55.
55. Roseff SJ, Bangah ML, Kettel LM, Vale W, Rivier J, Burger HG, et al. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1033-9.
56. le Nestour E, Marraoui J, Lahlou N, Roger M, de Ziegler D, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:439-42.
57. Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF, Jr. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:600-7.
58. Trounson A, Anderiesz C, Jones GM, Kausche A, Lolatgis N, Wood C. Oocyte maturation. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 3:52-62; discussion 71-5.
59. van der Meer M, Hompes PG, Scheele F, Schoute E, Veersema S, Schoemaker J. Follicle stimulating hormone (FSH) dynamics of low dose step-up ovulation induction with FSH in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1994;9:1612-7.
60. Dorrington JH, Armstrong DT. Effects of FSH on gonadal functions. *Recent Prog Horm Res* 1979;35:301-42.
61. Bao B, Garverick HA, Smith GW, Smith MF, Salfen BE, Youngquist RS. Changes in messenger ribonucleic acid encoding luteinizing hormone receptor, cytochrome P450-side chain cleavage, and aromatase are associated with recruitment and selection of bovine ovarian follicles. *Biol Reprod* 1997;56:1158-68.
62. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997;18:71-106.
63. Baird DT. A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 1987;27:15-23.
64. van Weissenbruch MM, Schoemaker HC, Drexhage HA, Schoemaker J. Pharmacodynamics of human menopausal gonadotrophin (HMG) and follicle-stimulating hormone (FSH). The importance of the FSH concentration in initiating follicular growth in polycystic ovary-like disease. *Hum Reprod* 1993;8:813-21.
65. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi

- M. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:1195-6.
66. Schipper I, Hop WC, Fauser BC. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1292-8.
 67. Hohmann FP, Laven JS, de Jong FH, Eijkemans MJ, Fauser BC. Low-dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Hum Reprod* 2001;16:846-54.
 68. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:309-30.
 69. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* 2002;77:83-90.
 70. Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotropic anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online* 2003;7:170-8.
 71. van Santbrink EJ, Eijkemans MJ, Macklon NS, Fauser BC. FSH response-dose can be predicted in ovulation induction for normogonadotropic anovulatory infertility. *Eur J Endocrinol* 2002;147:223-6.
 72. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1996;11:2581-4.
 73. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3821-4.
 74. Shoham Z, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovarian syndrome: safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of purified follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1991;55:1051-6.
 75. Balasch J, Fabregues F, Creus M, Casamitjana R, Puerto B, Vanrell JA. Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:561-5.
 76. van Santbrink EJ, Donderwinkel PF, van Dessel TJ, Fauser BC. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995;10:1048-53.
 77. van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3597-602.
 78. Balasch J, Fabregues F, Creus M, Puerto B, Penarrubia J, Vanrell JA. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod* 2001;16:652-6.
 79. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1626-31.
 80. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000410.
 81. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000097.
 82. Coelingh Bennink HJ, Fauser BC, Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *European Puregon Collaborative Anovulation Study Group. Fertil Steril* 1998;69:19-25.
 83. Bayram N, van Wely M, van Der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002121.
 84. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Hum Reprod Update* 2002;8:543-57.
 85. Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zeleznik AJ. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:228-32.
 86. Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Hillier SG, Baird DT. Clinical evidence for an LH 'ceiling' effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and type II anovulation. *Hum Reprod* 2003;18:314-22.
 87. Schoot DC, Hop WC, de Jong FH, van Dessel TJ, Fauser BC.

- Initial estradiol response predicts outcome of exogenous gonadotropins using a step-down dose regimen for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;64:1081-7.
88. Balen A. Is there a risk of prion disease after the administration of urinary-derived gonadotrophins? *Hum Reprod* 2002;17:1676-80.
89. Gemzell C. Induction of Ovulation with Human Gonadotropins. *Recent Prog Horm Res* 1965;21:179-204.
90. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:737-56.
91. Balen AH, Hayden CJ, Rutherford AJ. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins? Clinical efficacy of recombinant gonadotrophins. *Hum Reprod* 1999;14:1411-7.
92. Keene JL, Matzuk MM, Otani T, Fauser BC, Galway AB, Hsueh AJ, et al. Expression of biologically active human follitropin in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1989;264:4769-75.
93. Fauser BC. Developments in human recombinant follicle stimulating hormone technology: are we going in the right direction? *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 3:36-46; discussion 47-51.
94. Donderwinkel PF, Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. Pregnancy after induction of ovulation with recombinant human FSH in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1992;340:983.
95. Devroey P, Van Steirteghem A, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First singleton term birth after ovarian superovulation with rhFSH. *Lancet* 1992;340:1108-9.
96. Hugues JN, Barlow DH, Rosenwaks Z, Cedrin-Dumerin I, Robson S, Pidoux L, et al. Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant human follicle stimulating hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation. *Reprod Biomed Online* 2003;6:185-90.
97. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1507-14.
98. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2607-18.
99. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment--recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:1446-51.
100. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001;75:1111-8.
101. Hoffman D, Lobo RA. Serum dehydroepiandrosterone sulfate and the use of clomiphene citrate in anovulatory women. *Fertil Steril* 1985;43:196-9.
102. Azziz R, Black VY, Knochenhauer ES, Hines GA, Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:946-50.
103. Bider D, Blankstein J, Levron J, Tur-Kaspa I. Gonadotropins and glucocorticoid therapy for "low responders"--a controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:328-31.
104. Buyalos RP, Geffner ME, Azziz R, Judd HL. Impact of overnight dexamethasone suppression on the adrenal androgen response to an oral glucose tolerance test in women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12:1138-41.
105. Laohaprasitiporn C, Barbieri RL, Yeh J. Induction of ovulation with the sole use of clomiphene citrate in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:224-6.