

PERİKARDİAL KİSTLER VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Recep ASLAN (*)

Dr. Hakkı AKALIN ()**

Dr. Erdoğan YALAV (*)**

Perikardial kistler, mediastinumun ince duvarlı, berrak bir sıvı ihtiva eden içi mezotelyum ile kaplı olan oluşumlarıdır. PICKHARDT'ın (5) ilk defa 1934 yılında bir vak'asından başarılı olarak pleuropericardial kisti çıkarması tetkik edip yayınlaması üzerine hadise klinik ve patolojik yöntemleri ile ortaya çıkmış ve dikkati çekmiştir. Bununla beraber perikardial kistler üzerinde araştırmalar daha eski tarihlere kadar uzanmaktadır. ROKİTANSKY 1854 yılında, CRUVEILHIER 1849'da, COEN 1885 ve ROHN 1905 yıllarında bu oluşumu, perikardium fibröz lifleri içerisine doğru uzanan perikart serozasının herniasyonu olarak tanımlamışlardır (5). ATAYAS — MARATY ve ROHN biraz daha değişik tutumla perikardiumdaki zayıflığın perikardium serozasının dışarıya doğru uzanmasına ve keseleşme yaptığı kanısını savunmuşlardır (5). Bu görüşmelerin dışında GRABOWSKI bir vak'asında müşahade ettiği kistin genetik orijinli olabileceğini, DUFOUR, MOURRUT ve YATER hadisenin lenfatik sistemle alakalı olabileceği tezini savunmuşlardır (5). LAMBERT 1940 yılında lezyonun büyük bir ihtimal ile konjenital olabileceğini ifade ederek ilk defa perikardial celomic kist tabirini kullanmıştır. Hastalık muhtelif araştırmacılar tarafından değişik tarzda adlandırılmıştır. JEAUBERT'DE BEAUJEU «pleuropericardial kist», ROCHE «pleural kist» CHURCHILL ve

* A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Asistanı

** A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Asistanı

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Profesörü

MALLORY «mezotelyal kist veya ince duvarlı kist» deyimini kullanmışlardır (4).

MATERYEL VE METOD :

Perikardial kistler mediastinumun konjenital kistlerinin nadir bir bölümünü kapsar. Kliniğimizde rastladığımız 4 vak'alık bir seri bu bakımdan önem taşımaktadır. Vak'alar incelenmiş, literatür ile karşılaştırılarak özellikleri üzerinde durulmaya çalışılmıştır.

Vak'a — I : A. D. 29 yaşında erkek, 7 aydan beri göğsünün sol tarafındaki ağrıdan şikâyetçi. Akciğer grafisinde : Sol kardiofrenik sinüste kenarları keskin hudutlu, kalb gölgesi ile karışan 4 cm. çapında yuvarlak dansite tesbit edildi. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları normaldi. Casoni - Weinberg testleri menfi idi. Torakotomide 5×4 cm. çapta içinde berrak sıvı bulunan perikardla iştiraki olmayan perikard üzerine oturmuş kist tesbit edildi. Kist çıkarıldı. Hergangi bir komplikasyon görülmedi ve hasta 9. günü şifa ile taburcu edildi.

Vak'a — II : H. U. 31 yaşında erkek. Hiç bir şikâyeti olmayan hastanın rutin akciğer kontrol grafisinde, sağ kardiofrenik açıda 8×5 cm. ebadında muntazam kenarlı, yuvarlak, kalb ve diafragma gölgesi ile karışan homojen dansiteli lezyon tesbit edilmiştir. Hastanın fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal bulundu. Lezyonun perikarda bir sapla iştirakte ve içinde berrak sıvı bulunan kistik bir oluşum olduğu torakotomi'de tesbit edildi. Çıkarılan kistin histopatolojik tetkikinde : Müteaddit fibröz doku şeritleri, sıralı epitel örtüsü tesbit edildi. Bu epitele komşu alanlarda ise eozinofilik amorf materyal tesbit edildi. Ayrıca fibröz doku içerisinde damar kesitleri ve yer yer lenfo - histiositer iltihabı topluluklar bulunmaktaydı. Hasta şifa ile taburcu edildi.

Vak'a — III : G. Y. 31 yaşında erkek. Şikayeti olmayan hastada, rutin akciğer kontrol grafisinde lezyon tesbit edilmiş. Grafide sağ kardiofrenik açıda 7×6 cm ebadında yuvarlak, kalb ve diafragma ile karışan düzgün kenarlı homojen bir gölge mevcut. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal bu-

lundu. Torakotomide, perikarda yapışık fakat iştiraki olmayan 9×7 cm. ebadında şeffaf, içinde berrak sıvı ihtiva eden kist bulundu. Kist çıkarıldı. Histopatolojik tanıda lenfositlerden oluşan odaklarla karakterize ince fibröz bir cidar ve birkaç sıralı yassılaştırmış kübik epitel ile döşeli sahalar tesbit edilmiş olup, celomic kist olarak değerlendirilmiştir.

Vak'a — IV : A. K. 55 yaşında erkek. 2 senedenberi devam eden nefes darlığı, çarpıntı, şikayetleri mevcut. Fizik muayene normal hudutlarda. EKG normal. Kan tetkikleri normal. Akciğer grafisinde solda kardiofrenik açıda kalb gölgesi ile karışan düzgün kenarlı yuvarlak 15×20 cm. ebadında homojen dansite mevcut. Torakotomide : perikard üzerinde perikard ile iştiraki olmayan içinde 250 cc. berrak sıvı ihtiva eden kist tesbit edildi. Özofagus ile ileri derecede yapışıklık gösteriyordu. Kist çıkarıldı. Histopatolojik incelemede : her sahada, dağınık yuvarlak hücreler ve tek tük polimorf nüveli lökositler ihtiva eden fibröadipö doku, bir sahada kısmi proliferasyon gösteren mezoteli hücrelerinin döşediği boşluk tesbit edilmiş ve perikardial kist olarak değerlendirilmiştir.

MÜNAKAŞA :

Perikardial kistler genellikle büyük bir çapa erişmedikçe klinik semptom vermemektedirler. Çok kere hastanın yandaş hastalığı tetkik edilirken veya rutin radyolojik tetkikler arasında tesbit edilir. Kanımızca pek çok perikardial kist vak'ası klinik semptom vermediği için teşhis ve tedavi imkanından mahrum kalmışlardır.

NELSON, SHEFTS ve BOWERS'e göre perikardial kistler radyolojik olarak bütün mediastinal tümörlerin ortalama % 7 sini teşkil etmektedirler (1).

RİNGERTZ ve LİDHOLM'un mediastinal kitle gösteren serilerinde perikardial kist oranı % 4-7 arasındadır (4). Keza KEY'in oranı % 4 dür (4).

Literatürde en fazla oranda rastlandığı yaş 35-40 yaşları arasındadır, mamafih daha erken yaşlardada tesbit edilmişler-

dir. Erken yaş grupları içerisinde KEY'in 23 yaşında bir vak'ası, VANPEPERSTRAETE'ninde 18 yaşındaki bir vak'ası kayda değer (4).

Bizim serimizde en genç hastamız 29 ve en yaşlı hastada 55 yaşlarındadır.

GRUNDMANN'ın 91 vak'alık serisinde % 61,5 erkek % 38,5 kadarı kadın ROCHE ise 3 erkeğe mukabil 1 kadında perikardial kist tesbit etmiştir. RİNGERTZ ve LİDHOLM'un 6 vak'asının 4'ü erkek 2'si kadındır. Yine LEROUX'un 20 vak'asının 12'si erkektir (4). WALTER ve arkadaşlarında 8 erkeğe mukabil 4 kadında perikardial kist tesbit etmişlerdir (5). Bizim serimizdeki 4 vak'anın hepside erkektir.

Erkeklerde kadınlardan fazla oranda hastalığın tesbiti çalışma koşulları içerisinde erkeklerin kadınlara nazaran daha fazla radyolojik kontrole tutulmaları ile gösterilebilir.

Kist büyük bir çapa erişmişse: nefes darlığı, öksürük, retrosternal ağrı, çarpıntı gibi baskı belirtileri verebilir. GRUNDMANN'ın 91 vak'asının 38'inde (% 41,7) hastaların şikayeti olmadığını, 53 vak'ada (% 58,3) ise muhtelif şekilde şikayetler bulunduğunu tesbit etmiştir. Bunlar: 53 vak'anın 24'ünde pleuropulmoner, 15'inde kardiyak, 14'ünde müphem şikâyetlerdir (4). Bizim vak'alarımızdan 1 tanesinde göğüs ağrısı, 1 vak'amızda nefes darlığı, çarpıntı şikayeti mevcuttu. Diğer 2 vak'a ise rutin radyolojik kontrolda tesbit edilmiştir.

Perikardial kistler uniloküler, yuvarlak veya elipsoittirler. Muhtelif çaplarda pediküllü ve pedikülsüz olabilirler. Ağırlık ortalaması 100 - 300 gr. arasındadır. Fakat daha büyük hacimlerde çıkabilir. LAM 1974'de 25 × 37,5 cm, ebadında ve içerisinde 1 Lt. mayi bulunan bir perikardial kist tesbit etmiştir (4).

LAMBERT ekstra perikardial kistlerin oluşumunda mezodermal mesafedeki yetersizliğin sebep olduğunu söylemiştir. LİL-LİE, MC. DONALD ve CLAGETT ise bu malformasyonun daha sonraki devirlerde yani perikardial kavitenin tamamlandığı zaman husule geldiğini ifade eder (1). Bu zamanda perikardial kavite periton kavitesi ile iştiraktedir. Yani pleuro - peritoneal

kanal dorsal olarak devam eder ve septum transversum ile iki kısma ayrılır. Anomali bu septumun ventral kısmının teşekkülü sırasında meydana gelir. LİLLİE ve arkadaşları bu yolla sadece perikardial kistleri değil perikardial divertikülleride izah etmişlerdir (1). Perikardial kistlerin visseral perikardiumdan meydana gelmiş olmasının izahı LAMBERT teorisi tarafından da desteklenir. Buna göre perikardial lakünlerin birleşmesinde noksanlık vardır.

Kistlerin duvarı basit bir histolojik yapı gösterir. Kist duvarı devamlı endotelial bir tabakanın bunun üzerine yerleştiği, kuboit ve yassı epitel hücrelerinden oluşur. İnce fibröz duvarda konnektif doku kaybolmuştur ve müsküler lifler görülmez.

Yeni bir kliniko - patolojik antite olarak ortaya çıkan ve mezotelyum ile kaplı olan perikardial kistler konjenital veya akkiz olabilirler (3). Akkiz olanlar sekonder olup, iltihabi perikarditis ve perikardial effüzyonun husule getirdiği herniasyon ile ortaya çıkabilirler (3).

Bu görüşle bizim vak'alarımızda konjenital gruba girmektedir. JAMES ve arkadaşlarına göre perikardial kist ve perikardial divertikül ayrı ayrı antite olmaktan ziyade aynı oluşumun değişik zamanlarda gelişmesidir (3). RİNGERTZ ve LİDHOLM kistin perikardiumla olan iştirakinin sonradan veya divertikülüm tarzındamı olduğu hakkında kati söz söylemenin imkansız olduğu fikrindedirler (4).

Perikardial kistlerde en iyi teşhis metodu radyolojik tetkiktir. İlk önce düz ve yan akciğer grafileri alınmalıdır. Tomografi, bronkoskopi, icabında kimografi uygulanabilir. Lezyon sağ veya sol kardiofrenik açıda ise perikardial kist olduğu düşünülmelidir. Maling tümörler daha ziyade mediastinumun yukarı ve arka, troid ve timus kistleri ise üst ve ön mediastende otururlar. Scopi altında derin insprum ve eksprumda konturlarında değişiklik görülebilir. Pnömomediastinumun teşhiste fazla bir değeri yoktur. Komplikasyonları olabilen bir metoddur. Kati tanı torakotomide konur.

Ayırıcı tanıda MORGAGNİ ve LARREY diafragma hernile-

rinden, perikardial yağ topluluğundan, mediastinal ve diafragma tümörlerinden, nadiren de kalb ve perikardium tümörlerinden ayırmalıdır. Bunlarda kimografi ve angiografi yardımcı olur. Diafragma hernisi için baryumlu barsak grafileri alınmalıdır. Perikardial yağ dokusu ise şişman hastalarda ve üçgen şeklinde kalb gölgesinin sol tarafındadır.

Genellikle perikardial kistler sağ kardiofrenik açıda otururlar. WALTER ve arkadaşlarının 12 vakalık serisinden 8'i sağ kardiofrenik açıda, 3 tanesi solda üstte anterior mediastende, 1 tanesinde sağda superior ön mediastendedir. Ahşık olmadık lokalizasyon olarak superior mediastinum, aortik arkus, hilus söylenebilir (3). GRUNDMANN, FISCHER ve GRIESSER literatürden 91 vak'ayı incelemişler: % 51 sağ kardiofrenik açıda, % 48 sol kardiofrenik açıda, % 4,5 sol auriküla seviyesinde, % 4,3 sağ auriküla seviyesinde, % 1 aortik arkus seviyesinde lokalizasyon gösterdiklerini tesbit etmişlerdir (4). DAUMET'in 3 vak'asında sağ kardiofrenik açıda lokalizasyon göstermektedir (4). KEY ise 2 vak'a posterior, 2 vak'a anterior mediastinumda tesbit etmiştir. WELLENS ve SWARTENBROEKX biri sağ biri solda olmak üzere ön mediastinumda lokalizasyon gösteren 2 vak'a neşretmişlerdir (4). LILLIE, MC DONALD ve CLACET 29 vak'anın analizinde sağ kardiofrenik açıda 17 kist bulmuşlardır (5). FLAVELL 1957'de perikardial kistlerin % 70 nin sağ kardiofrenik açıda olduğunu bildirmiştir. Keza MORRISON 13 vak'anın 12 sini aynı lokalizasyonda tesbit etmiştir (4). GOOD ise bu oranın % 66 olduğunu söylemektedir.

Bizim serimizde ise 2 vak'ada sağ, 2 vak'ada sol kardiofrenik lokalizasyon tesbit edilmiş olup oranı % 50 dir. Bununla beraber literatür araştırmamızda bariz olarak çoğunluk sağ kardiofrenik açıdadır.

NETİCE :

Mediastinumun mezotelyumla olan perikardial kistleri, çok kere klinik belirti vermedikleri için teşhis edilmeleri ancak rastlantı ile olmaktadır. Bu nedenle tesbit edilen sayı mevcut olandan çok daha az olmaktadır. Rutin radyolojik taramalar

perikardial kistlerin tesbitini artırmaya yardımcı olmaktadır. % 70'e kadar varan sağ kardiofrenik lokalizasyon perikardial kistler için patognomonik bulgu olarak kabul edilebilir. Perikardial kistlerin tedavi şekli cerrahidir. Kist bütünüyle çıkartılmalıdır.

Sadece EUGENE (2) yaptığımız literatür taramasında değişik bir yöntem uygulamıştır. Bu yazar 2 vak'asında skopi altında ponksiyonla kisti delmiş, kontrast madde verdikten sonra yaptığı radyolojik tetkiklerle bunun perikardial kist olduğunu anladıktan sonra kist sıvısını tamamen aspire etmiştir. 3 sene müddetle bu vak'alarını takip de nüks görmediğini bildirmiş isede bugün için halen tavsiye edilen şekli cerrahi olmaktadır.

ÖZET :

Kliniğimizde cerrahi müdahale uyguladığımız 4 vaka münasebetiyle perikardial kistler incelenmiş ve literatür taraması yapılarak diğer serilerle mukayese edilmiştir.

SUMMARY

Four cases of pericardial cyst were operated on recently at our clinic. Surgical management is described and results reviewed and compared with others in literature.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Edwards, M. H., A., Ahmed : Epicardial cyst-a case report. Thorax 27:503, 1972.
- 2 — Eugene, C., Klatte, M. D. and Heun, Y., Yune, M. D. : Diagnosis and treatment of pericardial cysts. Radiology 104:541, 1972.
- 3 — James, F., King, M. D., Ivan, Crosby, M. D., David Pugh, M. D. and William Reed, M. D. : Rupture of pericardial cyst. Chest 60:611, 1971.
- 4 — PH. De Roover, Jean Maisin and A. Lacguet : Congenital pleuro-pericardial cysts. Thorax 18:146, 1963.
- 5 — Walter, I., Lillie, M. D., John, R., Mc. Donald, M. D. : Pericardial celomic cysts and pericardial diverticula. The journal of thoracic surgery 20:494, 1950.

**ANOVULATAVAR SIKLUS VAKALARINDA
OVULASYONUN CLOMIPHENE CİTRATE
İLE BAŞLATILMASI**

Dr. Şerif ÇANGA (*)

Dr. İnci BÜKE ÜNAL ()**

İnfertilite sebebi olarak karşımıza çıkan anovulatuvar siklus vak'alarında, ovulasyonu sağlamak amacıyla, sayısız çalışmalar yapılmış ve pek çok ilaç denenmiştir. Ovulasyonun indüksiyonunun temininde en etkili tedavi metodlarını kısaca şöyle sıralayabiliriz :

- 1 — İnsan koriyonik gonadotropinleri. (H. C. G.)
- 2 — İnsan hipofizer gonadotropinleri. (H. P. G.)
- 3 — İnsan menapozal gonadotropinleri. (H. M. G.)
- 4 — Non - hormonal bazı bileşikler. (Clomiphene citrat,

MER - 25, F - 6006, Quinestrol, Folitropin, Cyclophenyl.)

Biz bu yazımızda, son zamanlarda ovulasyonun indüksiyonunda kullanılan bazı non - hormonal bileşiklerden kısaca bahsedip, bilhassa clomiphene citrate üzerinde durmak istiyoruz.

MER — 25 :

Non - hormonal bileşiklerle ovulasyonun temini konusunda, başlangıç çalışmaları MER - 25 ile yapılmıştır. MER - 25 bir östrojen antagonist olup, yapı bakımından clomiphen citrate'a benzerlik göstermektedir. Bu ilacın farelerde, hipofizer gonadotropinleri inhibe edici etki gösterdiği tesbit edilmiş ve insanlarda da bu maksat için kullanılmıştır. Fakat, beklenilenin aksine, bu

* A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kliniği Kürsü Başkanı

** A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kliniği Asistanı

ilâcın hipofizer gonadotropinleri stimüle ettiği görülmüştür. Son görüşlere göre, MER - 25 daha ziyade 17 - beta - oldehidrogenazı fermante ederek, estradiol'ün, estron'a geçiş mekanizmasına etkilidir. Bu etki ile, östrojenin ara metabolitleri, pitüiter ve hipotalamik stimülasyon husule getirerek, tesir ederler.

TYLES (1960) ve çalışma arkadaşları ve KİSTNER (1962), MER - 25 ile başarılı ovulasyon indüksiyonları vak'aları yayınlamışlardır. Ancak, bu ilâcın toksik etkisinin fazla olması nedeniyle, bugün için hemen hemen terkedilmiştir (7).

F — 6006 :

F - 6006'nın aktivitesi, sarıh olarak anlaşılmakla beraber, clomiphene citrat'ın aynı olduğu zannedilmektedir. Böyle olmakla beraber, clomiphene citrate'a göre, daha az tesirlidir.

QUİNESTROL :

Bu ilâç, clomiphene citrate ile kombine tedavide kullanılmakta olup, bu kombinasyondan çok iyi neticeler alındığı bildirilmiştir.

FOLLİTROPİN :

Son zamanlarda, ovulasyonu temin gayesi ile, follitropin kullanılmış, iyi neticeler alınmış fakat yüksek insidansta düşüklükler, çoğul gebelikler, ve sıklıkla hiperstimülasyon reaksiyonu tesbit edilmiştir (4).

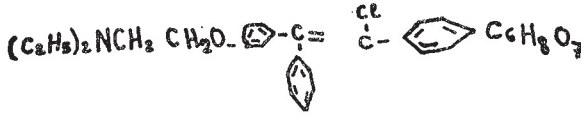
Follitropin, koriyonik gonodotropinler gibi, konjenital anovulasyonda ve hipofizer orijinli anovulasyonda daha iyi netice vermektedir. Polisitozis follitropin tedavisi için kontrendikasyon teşkil eder (4).

CYCLOPHENYL :

Bu ilâç da anovulatuvar siklus vak'alarında denenmiş, fakat bugün için rizikli görülmüştür. Bu ilâç üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

CLOMIPHENE CITRATE :

Son zamanlarda, ovulasyonun indüksiyonunda kullanılmakta olan non - hormonal bileşiklerden, en çok kullandığımız clomiphene citrate'dır. Bu ilaç MERRELL firması tarafından piyasaya sürülmüş olup, Almanyada DYNERIC, Amerikada CLOMID adı altında satılmaktadır. Açık formülü :



2 — (P — (2 — chloro - 1,2 - diphenyl - vinyl) phenoxy) triethylamin dihydrogene citrate.

Görülüyor ki, clomiphene citrate chlorothianisen grubu kimyasal yapıya sahip, non - steroida, östrojen antagonisti bir maddedir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde, hipofizer - gonadal sistem üzerine etkili, iki geometrik izomer ihtiva eder :

- 1 — Cycloclomiphene
- 2 — Transcycloclomiphene.

GREENBLATT (1961) ve arkadaşlarının, clomiphene citrate ile tedavi ettikleri 36 anovulasyonlu hastada, % 78 oranında ovulasyon meydana geldiğini rapor etmelerinden beri, clomiphene citrate tedavide başarı ile kullanılmaktadır(7).

CLOMIPHENE CITRATE'IN ETKİ MEKANİZMASI :

Clomiphene citrate'ın etki mekanizması, halen kesin olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasını izah konusunda oldukça değişik görüşler ortaya atılmıştır.

1 — ÖSTROJEN İNHİBİTÖRÜ ETKİSİ :

Bu gün için, hipotalamustaki gonadotropin kontrol merkezlerinin, yüksek dozda olmak şartıyla, östrojen hormonu tarafından bloke edildiği kabul edilmekte ve bu sebeple östrojen, en önemli fizyolojik hipotalamus bloke edici ajan sayılmaktadır. Buna karşılık, clomiphene citrate'ın, kuvvetli bir östrojen inhi-

bitörü olduğu ve tabii östrojen ile rekabet ettiği kabul edilmektedir. Clomiphene citrate'ın, östrojeni, uterus, hipofiz ve hipotalamustaki birleşme yerlerinden ayırarak, östrojenin buralara yerleşmesini önlemek suretiyle etki ettiği belirtilmektedir.

JONES ve MORAEES - RUEHSEN, clomiphene citrate, hipotalamik eşikte etki yaparak, östrojen hormonunun etkisini ortadan kaldırmaktadır demektirler.

VAN CAMPENHOUT (20) ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarında, kastre edilmiş kadınlarda genital reseptörler üzerine, clomiphene ile beraber verilen «etinyl - östradiol» un tesirini, sadece aynı miktardaki etinyl - östrediol verilen, kontrol grup kadınlarındaki siklik değişiklikler ile karşılaştırmış ve clomiphene'in periferik anti - östrojenik tesirini sarik olarak ortaya çıkarmışlardır.

2 — SERUM FSH VE LH SEVİYESİNDE, ARTMA MEYDANA GETİRME ETKİSİ:

Bu gün için, clomiphene'in, FSH itrahını kontrol eden, hipotalamustaki «FSH - realising factor» üzerinde, hipotalamusun süpressif tesirini kaldırarak etki ettiği gösterilmiş ve kabul edilmiştir. Yine, klinik ve eksperimental çalışmalar göstermiştir ki, clomiphene'in en önemli etki yeri hipotalamustur. İlâç, LH sekresyonunu stimüle eder, ovarial steroidogenezi aktive eder.

Clomiphene citrate, hipotalamus, hipofiz ve over, fonksiyon yapabilecek kapasitede olduğu takdirde, FSH - RF salgılanmasını arttırmakta, böylece hipofizden FSH salgılanmasını stimüle etmekte, endirekt yoldan overlerde follikül gelişmesini ve büyümesini sağlamaktadır. Aynı zamanda, çok az miktarda da olsa, LH mevcut olduğu takdirde, östrojen salgılanmasının hızlandığı kabul edildiğinden, bu östrojen de, LH - RF ü etkileyerek, LH salgılanmasını artırır. Buna karşılık, hipotalamus, söz konusu stimuluslara cevap vermekte yetersiz kalırsa, veya hipofiz LH salgılayacak kapasitede değilse, clomiphene citrat ovulasyonu sağlamakta etkili olmayacaktır (11).

BRET ve COİFFARD, hipofize sağlam olan vak'alarda, clo-

miphene ile indüksiyonu takiben, serum FSH seviyesinin yükseldiğini tesbit ettiler (1).

GRAMBRELL (6) ve arkadaşları, clomiphene citrate tedavisi uygulanan 30 vak'adan 9 tanesinde, tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra serum FSH ve LH değerlerini ölçmüşler, tedaviden sonra, seviyelerde yükselme tesbit etmişlerdir.

CUİSTİNA (8) ve arkadaşları da, plazma LH konsantrasyonu üzerine, clomiphene'nin tesirini, erkeklerde ve bir grup normal, bir grup da hipotalamik - hipofizer disfonksiyonlu kadınlarda, radio - immuolojik metotla araştırmışlar, plazma LH seviyesinde artma meydana geldiğini tesbit etmişlerdir.

3 — GONADOTROPİK FONKSİYONA ETKİSİ :

Clomiphene citrate tedavisi esnasındaki gonadotropin değişiklikleri, stimülasyona bağılı olarak, sekonder teşekkül etmiş olabilir, veya hipotalamik seviyedeki baskıdan kurtulmaya bağılı olabilir diyen araştırmacılar vardır. Clomiphene citrate'in, gonadotropik fonksiyonu etkilediğine delil olarak, şu bulgular öne sürülmüştür :

- 1 — Clomiphene uygulanan bir grup hastada, idrar gonadotropinlerinde artış tesbit edilmesi.
- 2 — Amenoreli hastalarda, menstüasyon husule getirmeleri.
- 3 — Luteal faz yetmezliği olanlarda, bu fazda uzama tesbit edilmesi.
- 4 — Yalancı gebelik tablosuna yol açabilmeleri.
- 5 — Korpus luteum gelişmesine sebep olmaları.

Aynı şekilde, SPELLACY ve COHEN (2), sekonder amenore, gonadotropin ve östrojen yetersizliği gösteren 35 vak'ada, clomiphene ile % 80 oranında ovulasyon temin ettiklerini bildirmişlerdir. Bu bulgular da clomiphene citrate'in gonadotropik fonksiyona etki yaptığı görüşünü doğrulamaktadır.

Yine, KİSTNER (12), clomiphene citrate'in, endojen gona-

dotropinlerin etkisini kuvvetlendirdiği gibi, kendisinin de bizzat gonadotropin gibi etki ettiğini belirtmiştir.

Yukarıda bahsettiğimiz çeşitli görüşlerden de anlaşılacağı gibi, clomiphene citrate'in etki mekanizmasını izah konusunda, oldukça değişik görüşler ortaya atılmıştır. Bu gün için hakikat şudur ki; etki mekanizması hangi yolla olursa olsun, iyi seçilmiş anovulatuvar siklus vak'alarında, clomiphene citrate başarı ile kullanılmaktadır.

CLOMIPHENE CİTRATE TEDAVİSİNDEN SONRA ENDOMETRİAL HİSTOLOJİ :

LAMB (13) ve arkadaşları, anovulasyonu olan infertil kadınlara 1 - 20 siklus boyunca, clomiphene tatbik ettiler ve tedavi siklusu sırasında, muayyen aralıklarla endometrial biyopsi yaparak, histolojikman değerlendirdiler :

a) Preovulatuvar endometriumda; tahmin edildiğinden daha az olmak üzere, hücrelerde mitoz ve nükleuslarında daha az tabakalaşma tesbit ettiler. Bu düşük östrojen stimülasyonunu gösteriyordu.

b) Post ovulatuvar endometriumda; histolojik değişiklikler, normal sekretuar endometriumda olduğu gibiydi.

CLOMIPHENE CİTRATE TEDAVİSİNDE HASTALARIN SEÇİMİ :

Clomiphene citrate, kocalarında normal sperm bulunan ve gebe kalmak isteyen, iyi seçilmiş anovulatuvar sikluslu hastalarda, başarılı bir tedavi sağlamaktadır. Yapılan araştırmalar, clomiphene'nin endojen olarak کافی miktarda östrojen salgısı ve rezidüel folliküler fonksiyonu olan hastalardaki ovulasyonun tedavisinde, etkili olduğunu göstermiştir.

KİSTNER (12) e göre, folliküler fonksiyonu mevcut, 17 - keto steroid seviyeleri normal veya normalden az düşük, tiroid fonksiyonları normal, gonadotropin iTRAHI normal veya normalden az düşük olan polikistik overli hastalar, clomiphene tedavi-

sine çok iyi cevap vermektedirler. Yazar çalışmalarında ovulasyon oranını % 70, gebelik oranını % 27 olarak tesbit etmiştir.

Normal fonksiyonunun uyarılması mümkün olmayan, primer hipofiz ya da over yetmezliklerinde, clomiphene tedavisi etkin değildir. Clomiphene tedavisinin, anovulasyona sebep olabilecek tiroid ve sürrenal hastalıkları gibi diğer organ bozuklukları için gerekli olan özel tedavinin yerini tutması beklenemez.

Yine, erken menapoz, gonadal disgenezis ve panhipopitüiterizm, clomiphene tedavisine tatminkâr cevap vermez.

Her ne kadar, gonadotropin yetersizliği ile birlikte olan sekonder amenore vak'alarının, clomiphene'e cevap vermiyeceği bildirilmişse de, SPELLACY ve COHEN (2), ve diğer bazı araştırmacılar, bu tip vak'aların da, normal gonadotropin değerleri gösteren, disfonksiyonel kanama vak'aları gibi, tedaviye cevap verdiğini bildirmişlerdir.

Aynı şekilde, JONES ve MORAAS - RUEHSEN (11), de, ileri derecede hipofizer yetmezlik gösteren 18 vak'ada, 250 - 500 mg. clomiphene vererek, başarılı sonuçlar elde ettiler.

Son senelerde, hipofiz fonksiyonları hakkında kesin bilgi edinmek için clomiphene citrate'in test olarak kullanılması üzerinde çalışmalar yapılmıştır. NEWTON (15) ve arkadaşları, hipofizer hastalığı bulunan 11. vak'ayı, standart hipofiz fonksiyonları ile karşılaştırarak, clomiphene citrate'ı hipofizin LH hormon rezervi tesbitinde, test olarak kullanmışlardır. Bu test neticesinde, komplet hipopitüitarizmlileri, parsiyel hipopitüitarizmlilerden, kesin olarak ayırmanın mümkün olduğu kanısını bildirmişlerdir.

Teorik olarak, clomiphene citrate, luteal faz defekti tedavisinde, eğer relâtif östrojen miliösü de varsa, bir kıymet olabilir. Esasen, luteal faz defekti etiyolojisine çok ender rastlanmakta olup, daha çok rastlanılan sebep, eksik hipofizer LH salgısına bağlı olan, progesteron eksikliğidir.

Aslında, yapılan araştırmalar göstermiştir ki, clomiphene citrate, tatbiki görüşte, hastanın kendi hipofizinin LH salgısını düzeltmiyor, östrojen seviyelerinin daha yeterli hale gelmesini

sağlıyor. O halde, luteal faz defektinin tedavisinde, progesteron tedavisi, daha basit bir tedavi olarak görülmektedir. Ve çoğul gebelik rizki de yoktur.

TEDAVİYE BAŞLAMADAN ÖNCE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR :

Clomiphene citrate tedavisi görecekt hastaların, daha önce dikkatli bir muayeneden geçmeleri, ve tedaviye başlamadan önce, tedavinin amacına engel olabilecek hususların giderilmesi gerekir.

- 1 — Tedaviden önce ve her tedavi küründen sonra, tam bir pelvis muayenesi yapılmalı, tedavi ile overler daha fazla büyüyebileceği için, over kisti olan hastalara, clomiphene verilmelidir.
- 2 — Tedaviden önce daima karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir.
- 3 — Yaşın ilerlemesi ile, ovulasyon bozukluğu arttığı gibi, endometrium karsinoması ihtimali de artar. Bunun için, patolojik kanamalar gösteren hastalar, tedaviye başlamadan önce, dikkatlice kontrolden geçirilmeli, endometrium biyopsisi yapılarak, neoplastik bir lezyon ihtimali elimine edilmelidir.
- 4 — Yeterli bir endojen östrojen seviyesi, clomiphene tedavisinin başarılı olmasını sağlar. Bunun için vaginal frotti, endometrium biyopsisi, idrarda östrojen tayini, progesteron tedavisinden sonra, kanama görülmesi gibi kriterlere dikkat edilmelidir.

İLÂCIN KULLANILMASINDA KONTRENDİKASYONLAR :

1 — GEBELİK :

Clomiphene tedavisinin insan fetüsü üzerinde, zararlı bir etkisi yoktur. Bununla beraber, sıçanlar ve tavşanlarda bu etkinin varlığı ispatlanmıştır. Gebe sıçanlara, organogenez dönemi sırasında, oral yoldan günde, 160 - 200 mg./Kg. clomiphene verildiğinde, doğan beşizlerden birinde malformasyon görülmüştür. Daha yüksek dozlar, fetüsün gelişmesini önlemiştir. Doz art-

tığında, malformasyon sıklığının da dozla orantılı olarak arttığı görülmüştür.

Buna karşılık, SEGAL ve NELSON (1961), gebe farelere, gebeliğin 18 - 22 günleri arası, 0,3 mg./Kg. dozda clomiphene verdiler, fakat farelerin normal bir doğum yapmalarını önleyemediler.

BARNES ve MEYER (1961), gebeliğin 18'inci gününde, absorbe edilen 1 - 2,5 mg./Kg. lık clomiphene dozunun, gebeliğin bozulmasını provoke ettiğini ve fetüs ölümüne sebep olduğunu tesbit ettiler.

MAROİS (14) ve arkadaşları ise, gebe farelerde, clomiphene'nin, erken ve geç gebeliklere etkilerini incelediler. Ufak doz clomiphene'nin gebelik üzerine inhibitör etki yaptığını, östrojen kullanılarak, bu inhibitör etkinin yok edilebileceğini belirttiler.

CLOMIPHENE'NİN YAN ETKİLERİ :

Öğütlenen dozlarda yan etkiler seyrektr. Fakat, bazen kısa zaman süresince ve düşük dozlarda kullanıldığında bile, yan etkiler görülmektedir. Yan etkiler genel olarak dozla ilgilidir. Yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavilerde daha sıktır.

1 — SICAK BASMASI :

En çok görülen komplikasyonlardan bir tanesidir. Fakat, menapoz sırasındaki «sıcak basması»na benzeyen vazomotor belirtiler, genel olarak pek şiddetli değildir. Tedavinin bırakılmasından sonra, hemen kaybolur.

2 — KARACİĞER BOZUKLUKLARI :

Clomiphene karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer hastalığı olan ve KCFT'leri bozuk olanlara verilmemelidir.

3 — GÖRME BOZUKLUKLARI :

Yüksek dozlarda vertigo ve görme bulanıklığı, lekeler, uçuşmalar, gök kuşağı görülmesi olmaktadır. Tedavi kesildikten bir kaç gün, ya da hafta sonra, ortadan kalkarlar.

4 — BULANTI — KUSMA — KARIN RAHATSIZLIĞI VE DİĞER BELİRTİLER :

Çok seyrek olmakla beraber, bulantı, kusma, karın rahatsızlığı, sinirlilik, depresyon, halsizlik, uykusuzluk, baş ağrısı, göğüslerde sızı, menoraji, ürtiker veya allerjik dermatit, şişmanlama, geriye dönüşebilen saç dökülmesi tedavi esnasında meydana gelen etkilerdir.

5 — ÇOĞUL GEBELİKLER :

Görülen en önemli iki komplikasyon da, çoğul ovulasyon ve çoğul gebeliklerdir. Clomiphene tedavisinin uygulandığı siklus sırasında ilhak meydana gelirse, üçüz dördüz ve beşizlerin de dahil olduğu çoğul gebelik sıklığı, normalin on katına yükselmektedir.

HACK (9) ve arkadaşlarının, clomiphene tedavisi uyguladıkları 88 vak'anın 8 tanesinde, ikiz gebelik meydana geldi. Aynı yazarlar, ikiz gebeliklerdeki çocuk ölümlerinin % 25'inin prematüreden olduğunu belirttiler.

6 — KONJENİTAL FETAL MALFORMASYONLAR :

Clomiphene uygulanan ve gebeliklerini tamamlayan 1450 kadından doğan çocukların 28'inde, konjenital malformasyon tespit edilmiştir. HACK (9) ve arkadaşları clomiphene ile tedavi ettikleri 96 vak'ada, meydana gelen konjenital fetal malformasyon oranının, normal hudutlarda olduğunu belirttiler.

7 — POLİKİSTİK OVERLERİN TEŞEKKÜLÜ :

Clomiphene tedavisi esnasında, büyük kistik overler meydana gelebilir, rübdür, kanama gibi ciddi komplikasyonlarla ölüme götürebilir.

Bu patolojik ovarium büyümesi, % 2,7 olarak hesaplanmıştır ve meydana gelme ihtimalini azaltmak için, iyi sonuçların beklenebileceği en ufak dozlarla tedaviye başlamalıdır. Polikistik over sendromu olan, gonadotropine aşırı duyar bazı hastalar, clomiphene'nin normal dozlarına bile, aşırı bir tepki gösterir.

rebilir. Buradaki patolojik over büyümesi, clomiphene tedavisi bittikten birkaç gün sonra meydana gelebilir. Tedaviden sonra pelvis sancısından şikayet eden hasta, dikkatlice muayene edilmeli, şayet overlerde büyüme tesbit edilirse, tedaviden önceki durumuna gelinceye kadar, tedaviye ara verilmeli ve gelecek tedavi dozu azaltılmalıdır.

Klinik tecrübeler, clomiphene tedavisi sırasında, ortaya çıkan ovarium büyümesi ve kistin, tedavinin kesilmesinden birkaç gün sonra ortadan kalktığını göstermektedir. Bu kistler, yatak istirahati observasyonla yapılan konservatif tedavi ile gerilerler. Mamafih, bazen kistin laparotomi ile aspire edilmesi gerekebilir. Bu şartlarda, overiektomi kontrendikedir.

8 — ABORTUS :

Gonadotropin tedavisinde olduğu gibi, clomiphene tedavisinde de abortus insidensi yüksektir. Abortus oranı % 20'ye kadar çıkabilir. Bununla beraber, bu nisbet, primer infertilitesi olup da gebe kalan hastalarinkine yakındır. HACK ve arkadaşları 96 vak'alık çalışmalarında, clomiphene citrate ile meydana getirdikleri 86 gebeliğin, % 70,5 oranında ziyan olduğunu, ancak 13 çocuğun yaşadığını rapor etmişlerdir. Aynı otorler, bütün fetal ve neonatal çocuk ölümünü % 6,7 olarak belirtmişlerdir.

Esasen, clomiphene citrate tedavisi ile, ovulasyon sağlama oranı % 80 nin üzerinde olduğu halde, gebe kalabilen hasta sayısı, hiçbir zaman bu seviyeye çıkamamıştır ve gebe kalabilenlerde ise, abortus oranı, diğer hastalara nazaran daha yüksek oranda bulunmuştur.

CLOMIPHENE CITRATE TEDAVİSİ İLE OVULASYON VE GEBELİK TEMİNİ NİSBETİ :

Clomiphene citrate tedavisi ile, ovulasyon ve gebelik husu-
le gelme oranı çeşitli araştırmacılar tarafından değişik oranlarda
tarif edilmiştir.

FERREIRA (5) ve arkadaşları, clomiphene kullandıkları 11
hastanın 8 inde ovulasyon temin ettiklerini, 2 vak'ada gebelik

elde ettiklerini rapor ettiler. Aynı yazarlar, 36 vak'alık ayrı bir çalışmalarında, siklusun 5 - 9, günleri arasında günde 50 mg. clomiphene tatbik ederek, 22 hastadan 15 tanesinde, ovulasyon temin ettiklerini, 7 vak'ada ise, gebelik husule geldiğini belirttiler.

SİRBÜ ve arkadaşları, 26 vak'alık çalışmalarında, clomiphene citrati tedavisi ile : 5 gebelik (% 9,3), 2 spontan abortus, 1 hipotrofik fetüs, 1 ikiz gebelik, 1 evolusyonda gebelik elde ettiklerini yayınladılar.

SPELLACY ve COHEN, ovulasyon oranının % 80, gebelik oranının % 35 olduğunu bildirmişlerdir.

JONES (11) ve arkadaşları, ovulasyon oranını % 70, gebelik oranını % 66 KASE ve arkadaşları ise, ovulasyonu % 60,5, gebelik oranını % 25,9 olarak tesbit ettiklerini yayınladılar.

CLOMIPHENE CİTRATE'İN KULLANILIŞ ŞEKLİ :

Clomiphene citrate tedavisi uygulanacak hastalar, dikkatli bir değerlendirmeden sonra seçilmeli, tedaviye başlamadan evvel sonuca ulaşmayı engelleyebilecek ihtimaller ortadan kaldırılmalıdır.

Kullanılacak dozun fazla olmasına lüzum yoktur. Küçük dozların, büyük dozlara nazaran daha başarılı olduğuna ve normale daha yakın ovarial fonksiyon sağladıklarına dair deliller mevcuttur.

ROY ve arkadaşlarının çalışmaları da bu bulguları teyid etmektedir.

Hastaların çoğu beş gün süre ile günde 50 mg. uygulanacak doza cevap verirler.

Clomiphene tedavisinin ilk dönemi için öngütlenen doz beş gün süre ile günde 50 mg. dır. Hastada amenore mevcutsa, tedaviye istenildiği zaman başlanabilir. Progesteron verilerek meydana getirilmiş kanamalarda veya normal adet gören kadınlarda günde 50 mg. dan beş günlük tedaviye, adet in beşinci gününde başlanmalıdır. Bu dozda, ovulasyon meydana gelirse,

gelecek siklularda dozu arttırmak hiç bir üstünlük sağlamaz. Tedavinin ilk döneminde ovulasyon meydana gelmezse, günlük doz 100 mg.'a çıkarılarak devam edilir. Bu tedavi dönemine bir öncekinden otuz gün sonra başlanabilir. Hiç bir hastada ilaç günde 100 mg. dan daha yüksek dozlarda kullanılmamalı tedavi süresi bir kürde 5 günü geçmemelidir.

Hastaların çoğu tedaviye ilk dönemde cevap verdiklerinden, üç tedavi dönemi, uygun bir tedavi süresi teşkil eder. Üç dönemden sonra ovulasyon meydana gelmeyen hastalarda, tedaviye devam edilmemelidir.

CLOMIPHENE CITRATE İLE DİĞER İLÂÇLARIN KOMBİNASYONU :

1 — Clomiphene citrate + Östrojen kombinasyonu :

EVANS, clomiphene citrate'in anti-östrojenik etkisi nedeniyle, «hostil» nitelikte servikal mukus teşekkülüne yol açtığını, bu nedenle, clomiphene citrate verilen vak'lara, aynı zamanda az dozda östrojen hormonu vermekle iyi sonuçlar alınabileceğini bildirmiştir.

2 — Human korionik gonadotropin + Clomiphene citrate kombinasyonu :

GRAMBRELL ve arkadaşları, diğer bazı araştırmacılar, clomiphene citrate tedavisi ile ovulasyon sağlanan vak'alarda, ovulasyonu izleyen devrede, luteal fazı düzene sokmak amacıyla, 3000 - 5000 İ. Ü. HCG kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Hatta HCG yerine, «progesteron» dahi kullanılabilir demişlerdir. Özellikle bu devrede yapılan «artifisiyel inseminasyonların» başarılı olduğu bildirilmiştir.

3 — Human menapozal gonadotropin :

Gonadotrop hormon seviyesi düşük olan, veya hiç endojen gonadotrop hormon olmıyan hastalarda, başlangıçta, HMG kullanılabilir. Yine, 3 - 6 terkip clomiphene tedavisine rağmen cevap alınamıyan hastalara da HMG tedavisi uygulanabilir. Clomiphene ile hastaların aşağı yukarı % 20'si gebe kalabildiğine

göre, geriye HMG tedavisinden fayda görebilecek büyük bir grup hasta kalır (10).

4 — Clomiphene citrate + Quinestrol kombinasyonu :

Son zamanlarda, clomiphene ile gebelik temin edilemeyen vak'alarda clomiphene + quinestrol kombinasyonu ovulasyon ve gebeliğin temininde çok başarılı olmuştur.

MİTSUNORİ SEKİ (16) ve arkadaşları, yalnız clomiphene ile gebelik temin edilemeyen 32 hastaya, clomiphene + quinestrol kombinasyonu uygulamışlar ve 7 hastada «huhner»'i müsbet yaparak, gebeliğin meydana gelmesini sağladığını ve önceden clomiphene citrate ile servikal mukusleri düzeltilmiş kadınlara tatbik edilmesinin gerektiğini bildirmişlerdir.

Burada kullanılan doz şöyledir :

İlk ay : Siklusun 5. gününden başlamak üzere beş gün günde 100 mg. clomiphene citrate.

İkinci ay : Siklusun altıncı günü başlamak üzere 10 gün müddetle, günde 50 mikrogram quinestrol ve siklusun beşinci gününden itibaren, beş gün 100 mg. clomiphene citrate beraber verilir.

Bu çalışmalarında yazarlar, yalnız bir hastada clomiphene'nin dozunu 150 mg. günde olmak üzere beş gün vermişlerdir.

Bu tedavi esnasında, pregnandiol salgısında az miktarda azalma, luteal faz fonksiyonunda gerileme tesbit etmişler, buna mukabil, karyotik indeks ve servikal mukusta arborizasyon ve huhner testinde (+) ilerleme görülmüştür.

SHARF, GRAFF ve KUZMİNSKY (17) quinestrol'u clomiphene citrate tedavisine eklediler ve gebelik oranının yükseldiğini tesbit ettiler. Bu araştırmacılar, hastalara kombine tedavi uygulamadan evvel, günde 150 mg. dan 5 gün clomiphene vererek, servikal mukuslarını düzeltmişlerdi. Araştırmalar göstermiştir ki, bu ilaçlar, FSH, LH ve servikal mukus üzerine etki ederek, ovulasyonu supresse etmektedirler.

COHEN (2), 20 gün günde 50 mikrogram quineştol verilen hastalarda ovulasyonun inhibe olmadığını, yalnız bir kaç gün geciktğini tesbit etmiştir.

MOREOVER, DİGNAM, PARLOW ve DAANE (3), gonadotropin seviyeleri fluktuasyonlar gösteren hastaların, clomiphene iyi cevap verdiğini göstermişlerdir.

Netice itibariyle, çalışmalar göstermiştir ki; clomiphene citrate tedavisine eklenmiş az dozda quineştol, serumda FSH ve LH seviyelerini az miktarda değiştirmektedir ki, bu da clomiphene citrate ile ovulasyonun temini için gereklidir.

LİTERATÜR

- 1 — Bret, A. J., Coiffard, P. : Change in hormonal excretion under clomiphene treatment. Amer. J. Obstet. Gynec. 99:91, 1967.
- 2 — Cohen, W. D. and Spellacy, W. N. : Clomiphene treatment of prolonged secondary amenorrhea associated with pituitary gonadotropin deficiency. Amer. J. Obstet. Gynec. 97:943, 1967.
- 3 — Diagnam, W. J., Parlow, A. F. and Oaane, T. A. : Amer. J. Obstet. Gynec. 105:679, 1969.
- 4 — Erny, R., Mattei, A., Monany, A. and Serment, H. : Present indication for various ovulation inducers in the treatment of infertility. Clin. Obstet. Gynecol., Fac. Med., Rev. Franc. Gynec. 66/4 (217 - 229), 1971.
- 5 — Ferreira, A. C. and Zalmon, I. : Correction of ovulatory disorders induced by clomiphene. Rev. Gynec. Obstet. 122/1 (33 - 34), 1968.
- 6 — Grambrell, R. D., Greenblatt, R. B., Mahesh, V. B. : Serum gonadotropin levels and ancillary studies in Stein-Leventhal syndrome treated with clomiphene citrate. Obst. et. gynec. 38:850, 1971.
- 7 — Greenblatt, R., Boy, Mahesh, V. B. : Induction of ovulation. Amer. J. Obst. Gynec. 84 : 900, 1962.
- 8 — Guistian, G., Reschini, E., Cantalamessa, A. : Clomiphene induced changes in plasma LH measured by radioimmunoassay. Ann. Obstet. Gynec. 92/5 (296 - 302), 1970.
- 9 — Hack, M., Brish, M., Serr, D. M. et. al. : Amer. J. Med. Ass. 220/10 (1329 - 1333), 1972.
- 10 — Hober, N. : Induction of ovulation. Clinical Obstet. and Gynec. 10/3, 1967.
- 11 — Jones, G. S., Moraes - Ruhsen, M. D. : Clomiphene citrate for improvement of ovarian function. Amer. J. Obstet. Gynec. 99:814, 1967.
- 12 — Kistner, R. W. : Obstet. Gynecol. Survey. 20:873, 1965.

- 13 — Lame, E. J., Colliflower, W. W. and Williams, J. W. : Endometrial histology and conception rates affter clomiphene citrate. *Obstet. Gynec. (N. Y.)* 39:3 (389/396), 1972.
- 14 — Marois, M., Marois, G. : Effets du clomiféne sur l'accouchement de la ratte. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 2:I (5-9), 1973.
- 15 — Newton, J., Ramsy, I. and Marsden, P. : Clomiphene as a test of pituitary function. *Lancet*, 2:7717 (190/191), 1971.
- 16 — Seki, M., Tajima, C., Maeda, H. et. al. : Effect of quínestrol adminestred with clomiphene citrate on serum FSH and LH and on other clinical finding. *Amer. J. of Obstet. and Gyn.* 1, 116:3, (388 - 396), 1973.
- 17 — Sharf, M., Graff, G. and Kuzminsky, T. : *Obstet. Gynecol.* 37:26, 1971.
- 18 — Steele, S. J. and Robertson, D. M. : Plasma progesterone levels for detection of induced ovulation. *Obstet. Gynec. (N. Y.)*, 40:2 (152/155), 1972.
- 19 — Üstay, K. : Infertilite. *Hacettepe Üniversitesi yayınları* B5 (280 - 290), 1973.
- 20 — Van Campenhout, J., Simard, R., Leduc, B. : Antiestrogenic effect of clomiphene in the human being. *Fertil. Steril.* 19/5 (700 - 706), 1968.