

KLOMİFEN SİTRAT SİKLUKLARINDA PERİOVULATUVAR ENDOMETRİAL KALINLIK ve ENDOMETRİAL EKOJENİTE PATERNİNİN GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF PREEVULATORY ENDOMETRİAL THICKNESS AND ENDOMETRİAL ECHOGENITY PATTERN ON PREGNANCY OUTCOME IN CLOMIPHENE CITRATE TREATED CYCLES

Bahar ŞENTÜRK, Nedim ÇİÇEK

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 09.01.2012 Kabul Tarihi:03.01.2013

Özet

Amaç: Endometrial kalınlık ve endometrial ekojenite paterninin klomifen sikluslarında gebelik sonuçları üzerine etkisini incelemeyi hedefaldık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışma Temmuz 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemiz infertilite polikliniğine çocuk istemi ile başvuran toplam 102 hasta ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar için kabul edilme kriterleri olarak; 20-35 yaşları arasında olmak, primer ya da sekonder infertil olmak ve daha önceden hastanemizde ya da dış merkezde gonadotropin veya IVF tedavisi almamış olmak şeklinde tanımlandı. Hastalara menstruasyonun 2. , 3. veya 4. gününde bazal hormon tetkikleri, transvajinal ultrasound yapıldı ve eş zamanlı olarak hastaların eşlerinden 3 günlük cinsel perhiz sonrası spermiogram bakıldı. Hastalar bir sonraki menstruasyonun bazal döneminde tekrar çağırıldı. Hormonal tetkikler tekrarlandı ve bazal folikülometri yapıldı. Folikülometri esnasında eş zamanlı endometrial kalınlık ve endometrial ekojenite paternine bakıldı. Ardından hastalara menstruasyonun 5 ile 9. günleri arasında kullanmak üzere 100 mg klomifen sitrat tedavisi uygulandı. Hastalara aynı gün hCG enjeksiyonu yapıldı, 36 saat sonrasında intrauterin inseminasyon (IUI) uygulandı ve bu hastaların gebelik sonuçları takip edildi. Gebelik sonuçları değerlendirilirken β -hCG pozitifliği esas alındı. Gebelik devamı ve progresi açısından ek takip uygulanmadı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan) yanı sıra ölçümlerle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ortalama değerler için Mann-Whitney U testi, Chi-Square testi ve ROC eğrisi kullanıldı. % 95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Tüm hastaların bazal hormon seviyeleri normaldi. Bazal USG incelemelerinde kist formasyonu ve histerosalpingografi (HSG) ile tetkiklerinde tubal patoloji izlenmedi. Erkek spermiogramlarında sperm sayısı 5 milyon üzeri, Kruger değeri %4-%14 arasında ve sperm A+B'si > %25 idi. 102 hasta içinde gebe kalan hasta sayısı $n=18$ (%17,65), gebe kalamayan hasta sayısı ise $n=84$

(%82,35) olarak bulundu. Hastalarda yapılan değerlendirmeler sonucunda periovulatuvar endometrial kalınlığın gebelik sonucu ile ilişkili olmadığı ($p < 0,05$), periovulatuvar endometrial ekojenite paterninin gebelik sonucu ile ilişkili olduğu saptandı. ($p < 0,05$). Elde edilen veriler ışığında periovulatuvar endometrial ekojenite paterni triple olan hastalarda gebelik oranları triple olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,05$)

Sonuç: Periovulatuvar endometrial kalınlığın klomifen sikluslarında gebelik oranları ile ilişkisiz olmasına rağmen, periovulatuvar endometrial ekojenite paterninin gebelik oranları ile ilişkili olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Ovülasyon indüksiyonu, klomifen sitrat, endometrial kalınlık, ekojenite şekli

Abstract

Aim: We examined the effect of endometrial thickness and the pattern of echogenity on pregnancy rate in clomiphene treated cycles.

Materials and Method: This prospective study included 102 women with the diagnosis of primary/secondary infertility who were evaluated at Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital between July 2011 & December 2011. Patients age ranged from 20 to 35. The inclusion criteria were as follows: Regular marital life for at least one year, diagnosis of unexplained infertility, receiving no other ovulation induction agents except clomiphene citrate. All women had patent fallopian tubes proved with HSG and normal semen analysis for their partners. Patients received 100 mg of clomiphene citrate daily starting on the day 5. until the 9th day of the menses. Ultrasonographic examination was performed before initiation of treatment, and one day 12 and as required until dominant follicle reached 15 mm and upper. At the same time, by using transvaginal ultrasound, endometrial thickness and echogenic pattern were evaluated. hCG (10 000 IU IM) was given when at least one follicle measured

15 mm and upper. IUI was performed 36 h after hCG administration. Serum oestradiol and progesterone were measured on the day of hCG injection. Serum β -hCG concentration was determined 14 days after hCG injection if menses had not yet occurred. Pregnancy was defined as an increase in the serum β -HCG concentration on serial determinations at least 2 days apart. Biochemical pregnancy was defined as falling β -hCG concentration on serial determination.

Results: All the patients had normal basal hormone concentrations, had no ovarian cysts in the ultrasonographic examination and had patent fallopian tubes. Semen analysis results for their partners were: sperm concentration >5 million, sperm A+B >%25 and sperm Kruger value between %4-14. Of 102 patients with unexplained infertility 18 patients achieved clinical pregnancy (%17,65), 84 patients did not achieve pregnancy (%82,35). Conception and non-conception

cycles were compared. There was no difference in the endometrial thickness between the pregnant and non-pregnant patients ($p > 0,05$). Patients achieving pregnancy showed significantly more triple layer endometria and non-significant trend for less homogenous endometrium than patients failing to get pregnant ($p < 0,05$).

Conclusion: In clomiphene induced cycles, periovulatory endometrial echogenic pattern was associated with achievement of pregnancy whereas periovulatory endometrial thickness did not alter pregnancy rates.

Key words: Ovulation induction, clomiphene citrate, endometrial thickness, endometrial echogenic pattern.

Giriş

Açıklanamayan infertilite normal spermogram saptanması ve infertilite açısından araştırılan kadında testlerin normal olmasına rağmen bir yıl süre ile düzenli korunmasız cinsel ilişki sonucu gebe kalamama şeklinde tanımlanır. Ovulatuvar disfonksiyonu veya tubal disfonksiyonu olan kadınlar ve semen analizinde anormallik saptanan erkek hastalarda infertilite nedenini bulmak nispeten kolaydır. Bu sayılan nedenler yaklaşık etyolojisi bilinen infertil vakaların %75'ini oluşturur. Kalan %25'in içinde ise endometriozis (%8), veya muhtelif faktörler (servikal faktör, immünolojik faktörler, uterin faktörler)(%2), ve açıklanamayan infertilite (%15) yer alır (1,2).

Klomifen, son 40 yılda infertilite alanında en sık kullanılan medikal tedavi olmuştur. Tedavi yönetiminin kolay olması ve az yan etkisinin olmasından dolayı geniş kullanım alanı bulmuştur. Klomifen tedavisi altında olan hastalarda serum folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) seviyelerinde yükselme gözlenmiştir. Normal siklusu olan kadınlarda klomifen tedavisi ile LH puls frekansında artma (amplitüd etkilenmez), Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) puls frekansında artma gözlenmiştir. (3) Klomifen tedavisinin over dokusu üzerine doğrudan etkisinin olduğu tahmin edilmektedir, fakat ne yönde etki yarattığı saptanamamıştır. Uterus üzerindeki etkileri çok yönlüdür ve şu şekilde sıralanabilir;

Spontan menstrual sikluslarda görülen uterin volum artışı ve endometrial kalınlık artışı, klomifen tedavisi ile indüklenen sikluslarda yüksek östrojen düzeyi olmasına rağmen gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda ise klomifen sikluslarında luteal fazda anormal endometrial morfoloji gözlenmiştir. (Klomifen tedavisinin direk implantasyon verimliliğini düşürdüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir (6). Servikal mukus üzerinde etkisi tartışmalıdır. Sadece bir çalışma servikal mukus üzerine zararlı etki oluşturmadığını savunmuş olsa da (7), tüm klomifen dozlarında servikal mukus miktarının ve kalitesinin azaldığı gösterilmiştir (8). Klomifen sitrat ovulatuvar etki oluşturacak şekilde hipotalamusta anti-östrojenik etki gösterir. Ayrıca endometrial östrojen ve progesteron reseptör salınımları üzerine negatif etki gösterir. (9) Bu etkilerinin olması klomifen tedavisinin yüksek ovulatuvar oranları olmasına rağmen (%80-90), düşük gebelik oranları (%35-40) olmasını açıklamaktadır (10). Birçok çalışmada IVF (in vitro fertilizasyon) sikluslarında endometrial kalınlığın gebelik oluşması ile ilişkili olduğu yönünde veriler sunulmaktadır. (11-13) Endometrial kalınlık 4 mm altındaki değerlerde bile normal implantasyon ve gebelik oranları gösterilmiş (14) olmasına rağmen başarılı bir implantasyon için minimum endometrial kalınlık değeri 6 mm olarak tanımlanmıştır (15). Ayrıca bazı çalışmalarda klomifen sikluslarında azalmış endometrial kalınlığın gebelik oranları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (16).

Çalışmalarda endometrial kalınlık 14 mm ve üzeri olduğunda implantasyon ve gebelik oranlarının anlamlı derecede düşmekte olduğu gösterilmiştir (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda klomifen sitrat indüksiyonu yapılan sikluslarda endometrial kalınlığın ve endometrial ekojenite paternlerinin durumu hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında çelişkili bilgiler mevcut olup literatürdeki çalışmalarda bu durum; genellikle klomifen sitrat sikluslarında yüksek ovulatuvar oranlarının olmasına rağmen düşük gebelik oranları ile karşı karşıya kalındığı yönünde tespit edilmiştir. Çalışmamızda endometrial ekojenite ve paternium gebelik sonucu ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Gereçler ve Yöntem

Çalışma Temmuz 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemiz infertilite polikliniğine çocuk istemi ile başvuran toplam 102 hasta ile yerel etik kurulu kararı sonrası yapıldı. Hastalardan çalışmaya katılımla ilgili yazılı kabul onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar için kabul edilme kriterleri olarak; 20-35 yaşları arasında olmak, primer ya da sekonder infertil olmak ve daha önceden hastanemizde ya da dış merkezde gonadotropin veya IVF tedavisi almamış olmak şeklinde tanımlandı.

Çocuk istemi şikayetiyle infertilite polikliniğine başvuran, çalışmaya dahil edilen 102 hastanın demografik özellikleri kayıt altına alındıktan sonra menstruasyonun 2., 3. veya 4. gününde bazal hormon seviyeleri; FSH kemilüminesans immün yöntem, LH kemilüminesans immün yöntem, tiroid uyarıcı hormon (TSH)kemilüminesans immün yöntem, prolaktin kemilüminesans immün yöntem, estradiol(E₂) kemilüminesans immün yöntem ile bakıldı. Tüm hastalara bazal transvajinal ultrasound yapıldı ve menstruasyon bitiminde (HSG) tetkiki uygulandı. Eş zamanlı çalışmaya dahil edilen hastaların eşlerine en az 3 günlük cinsel perhiz uygulaması sonrası spermiogram değerlendirmeleri yapıldı.

Hastalardan ve eşlerinden geçmişe yönelik detaylı anamnez alındı ve sonrasında bir sonraki menstruasyon siklusunun bazal döneminde kontrole çağırıldı. Hastalar menstruasyonun 2., 3. veya 4. günü geldiklerinde tekrar bazal hormon seviyeleri bakıldı ve bazal folikülometri yapıldı, ardından hastalara menstruasyonun 5. ile 9. günleri arasında kullanmak üzere 100 mg klomifen sitrat tedavisi uygulandı. Tüm hastaların transvajinal ultrasound değerlendirmeleri Logic Pro Series 20 6,5 mHz transvajinal prob ile yapıldı. Hastalar menstruasyonun 12. gününde over folikül gelişimi açısından kontrole çağırıldı.

Transvajinal ultrasoundda overlerin herhangi birinde veya her ikisinde 15 mm ve üzeri büyüklükte bir ya da daha fazla folikül geliştiren hastalardan eş zamanlıprogesteron (P) seviyesi estradiol (E₂) ve progesteron(P) hormon seviyelerine bakıldı.

Eş zamanlı olarak folikülometri sırasında endometrial kalınlık ölçüldü ve endometrial gelişim paternine bakıldı. Endometrial kalınlık ve ekojenite bakılırken uterusun sagittal kesit kullanıldı ve endometrial-myometrial ekojenite farklılık bölgesi ile triple-layer orta çizgisi üzerinden karşı yüz endometrial-myometrial sınıra kadar endometrial kalınlık tam olarak ölçüldü, ayrıca endometrial-moyometrial her iki sınır arası tüm endometrium incelenerek triple-layer görünümüleri ekojenite farkından yararlanarak tespit edildi. Hastalara aynı gün hCG enjeksiyonu yapıldı, 36 saat sonrasında intrauterin inseminasyon (IUI) uygulandı ve bu hastaların gebelik sonuçları takip edildi.

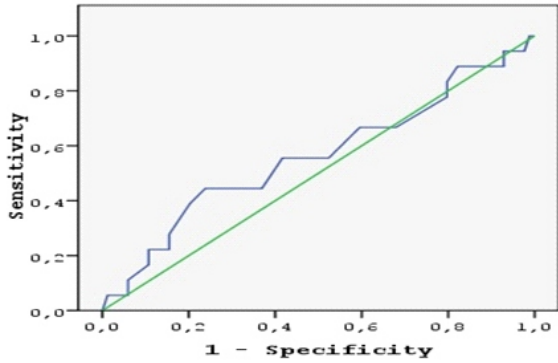
İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan) yanı sıra ölçümlerle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ortalama değerler için Mann-Whitney U testi, Chi-square testi kullanıldı. % 95'lik güven aralığında, p<0.05 ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir. Toplam 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 26 olarak bulundu ve ortalama infertilite süresi 3,3 yıl olarak saptandı. Ayrıca hastalarda BMI ortalaması 23,98 olarak bulundu ve obezitenin getirebileceği ovulatuvar disfonksiyon ve oluşabilecek hormonal dengesizlik en aza indirilmeye çalışıldı.

Tablo 1: Çalışmada yer alan hastaların demografik özellikleri

| | Sayı | Ortalama | Maksimum | Ortanca | Minimum | Standart Sapma |
|--------------------------|------|----------|----------|---------|---------|----------------|
| Yaş (yıl) | 102 | 26 | 34 | 26 | 20 | 4 |
| İnfertilite süresi (yıl) | 102 | 3,3 | 11,0 | 3,0 | 1,0 | 1,9 |
| Boy (m) | 102 | 1,61 | 1,84 | 1,60 | 1,48 | ,06 |
| Kilo (kg) | 102 | 61,7 | 85,0 | 62,0 | 45,0 | 9,0 |
| BMI (kg/m ²) | 102 | 23,98 | 35,03 | 23,35 | 17,53 | 3,53 |



Grafik-1: Perioovulatuvar endometrial kalınlık ile gebelik oranları ilişkisinde ROC(receiver Operating Curve)

Perioovulatuvar endometrial tiptemenin gebelik olan ve olmayan gruplardaki dağılımı Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Perioovulatuvar endometrial tiptemenin gebelik üzerine etkisi için Pearson'ski-kare testi kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirmeler

| | Değer | df | Anlamlılık düzeyi (çift yönlü) | Kesin anlamlılık düzeyi (çift yönlü) | Kesin anlamlılık düzeyi (tek yönlü) |
|--------------------------|----------|----|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Pearson Ki-kare testi | 4,250(b) | 1 | ,039 | | |
| Devamlılık Düzeltme(a) | 3,240 | 1 | ,072 | | |
| Olasılık oranı | 4,516 | 1 | ,034 | | |
| Fisher'ın kesinlik testi | | | | ,065 | ,034 |
| Doğrusal ilişki | 4,209 | 1 | ,040 | | |
| Geçerli vakaların sayısı | 102 | | | | |

a 2x2 tablosuna göre hazırlanmıştır.

b hiçbir değer 5'in altında değildir, beklenen minimum sayım 7,94'tür.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda perioovulatuvar endometrial ekojenite paternleri incelendiğinde, triple-layer paterni olan hastalarda daha yüksek oranda gebelik oranı bulunmuş olup bu veriler istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır.($p < 0,05$).

Tartışma

Klomifen sitrat son 40 yılda en sık kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanı olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda folikül gelişimi ve ovulasyon çoğu hastada başarılı bir şekilde sağlansa da gebelik sonuçları aynı oranda yüksek bulunmamıştır.(18)

Literatürde yapılan çalışmalarda klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyon sikluslarında endometrial kalınlık ve ekojenite paterni ile gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmıştır, fakat bu bilgiler arasında farklılıklar ve çelişkiler göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 102 hastada gebelik sonuçlarına baktığımızda, perioovulatuvar endometrial kalınlık ile gebelik oranları arasında herhangi bir ilişki gözlemedik. Ayrıca bu hastalarda endometrial ekojenite paternine baktığımızda, triple-layer görünümü ile gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Triple-layer görünümü olan hastalarda gebelik oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna vardık ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Shahin S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klomifen sikluslarında endometrial kalınlık için sınır değerler tariflenmiş ve gebelik oranları verilmiştir. Bu çalışmada en düşük gebelik oranları endometrial kalınlık 11,6 mm ve üstü olan hastalarda tespit edilmiş, 5,5 mm ve üstü hastalarda en yüksek gebelik oranları tespit edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise perioovulatuvar endometrial kalınlık ve gebelik oranları arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Shahin S ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ayrıca perioovulatuvar endometrial ekojenite paterninin triple-layer şeklinde olmasının yüksek gebelik oranları ile ilişkili olduğu hususundan bahsedilmektedir. Biz de çalışmamızda Shahin S. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde perioovulatuvar endometrial ekojenite paternini yüksek gebelik oranları için prediktif olarak saptadık.

Yasuhiko N. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada klomifen sitrat indüksiyonu yapılanlar ile kontrol grupları arasında, geç proliferatif evrede endometrial kalınlığın klomifen sitrat sikluslarında anlamlı derecede ince olduğu ve bu sikluslarda midsekretuar dönemde kontrol grubu ile klomifen sitrat alan gruptaki hastalarda endometrial kalınlık açısından fark izlenmemiştir. Klomifen sitratın bu etkisi muhtemel endometrium üzerindeki anti-östrojenik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca midsekretuar dönemde endometrial triple-layer paterni klomifen sitrat alan sikluslarda kontrol sikluslarına göre daha farklıydı. Bu durum ışığında klomifen sitratın endometrial etkinliğinin aslında midsekretuar dönemde olduğu söylenebilir.

Dickey RP. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada midsekretuar dönem endometrial kalınlık implantasyon için önemlidir denir ve bu etkinin klomifen sitrat dozları ile negatif korele olduğu bulunmuştur.[20] Bizim çalışmamızda hastalar perioovulatuvar endometrial kalınlık açısından değerlendirilmiştir ve endometrial kalınlık açısından gebelik oranları ile anlamlı farklılık bulunmamıştır.(20)

Anuson T. ve arkadaşlarının düzenledikleri bir çalışmada, menstruasyonun ilk gününde veya 5. Gününde klomifen sitrat indüksiyonu ile çalışmaya başlanmıştır. Çalışma sonunda gebelik oranları ile midsekretuar endometrial faz, histolojik yaş ve ultrasonografik görünüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, klomifen sitrat indüksiyonu ile gerçekleştirilen ovulasyon indüksiyonunda perioovulatuvar endometrial kalınlık ve endometrial ekojenite paterni açısından literatür tarandığında çok sayıda çelişkili bilgilere rastlanılmaktadır. Bununla birlikte, genel literatür bilgisi; klomifen sitratın perioovulatuvar endometrial kalınlıkta ve kalitede bozulma ovulasyon oranında artma ve gebelik oranlarında düşme yönünde yoğunlaşmaktadır. Fakat bazı çalışmalarda perioovulatuvar endometrial kalınlık doğrudan gebelik oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında perioovulatuvar endometrial kalınlık ile gebelik oranları arasında istatistiksel anlamda herhangi bir ilişki bulamadık, fakat perioovulatuvar endometrial ekojenite paterni açısından gebelik oranları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptadık. Çalışmamızda örneklem sayısının sınırlı olması ve çalışmaya katkıda bulunabilecek ek parametrelerden yoksun olması zayıf yönleri olarak görülebilse de ileride yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara yol gösterici olacağı aşikardır.

Kaynaklar

- 1.Collins, J.A. and P.G. Crosignani, Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet* 1992. 39(4): 267-75.
- 2.Guzick, D.S., et al., Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* 1994. 9(12): 2306-10.
- 3.Kerin, J.F., et al., Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985. 61(2): 265-8.
- 4.Bonhoff, A.J., O.G. Naether, and E. Johannisson, Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women. *Hum Reprod* 1996. 11(4): 844-9.
- 5.Serepapong, W., et al., Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000. 73(2): 287-91.
- 6.Thomson, J.L., Effect of two non-steroidal antifertility agents on pregnancy in mice. II. Effects on tubal transport rate and implantation. *J Reprod Fertil* 1968. 16(3): 363-9.
- 7.Thompson, L.A., et al., The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the perioovulatory period. *Fertil Steril* 1993. 59(1): 125-9.

- 8.Gelety, T.J. and R.P. Buyalos, The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1993. 60(3): 471-6.
- 9.Nakamura, Y., et al., Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril* 1997. 67(2): 256-60
- 10.Clark, J.H. and B.M. Markaverich, The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther* 1981. 15(3): p. 467-519.
- 11.Coulam, C.B., et al., Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994. 62(5): 1004-10.
- 12.Bustillo, M., L.W. Krysa, and C.B. Coulam, Uterine receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995. 10(2): 442-5.
- 13.Schild, R.L., et al., Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999. 14(5): 1255-8.
- 14.Basir, G.S., et al., Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002. 19(5): 484-9.
- 15.Check M., Check J. 2011 A retrospective study to determine the lower limit of endometrial thickness on pregnancy outcome with clomiphene citrate induced pregnancy. *Fertil Steril* 76 ; 185-6
- 16.Dietterich C, Wang W, Shucoski K, Check J :The relationship of endometrial thickness and pregnancy in infertile women treated without in vitro fertilizasyon *Fertil Steril* 2001; 81, 29
- 17.Weissman, A., L. Gotlieb, and R.F. Casper, The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999 71(1): 147-9.
- 18.Clark, J.H. and S.C. Guthrie, Agonistic and antagonistic effects of clomiphene citrate and its isomers. *Biol Reprod* 1981. 25(3): 667-72.
- 19.Shahin, A.Y., Endometrial sonographic characters predicting pregnancy following recurrent clomiphene induction in unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2008. 17(6): 795-80220.
- 20.Dickey, R.P., et al., Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993. 59(4):756-60

Sorumlu Yazar: Dr. Bahar ŞENTÜRK

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi
Talatpaşa Bulvarı Hamamönü-Altındağ/ANKARA 06230

Tel:0506 305 94 61

E-mail: baharsenturk83@hotmail.com