

# Klomifen Sitrata ile Ovulasyon İndüksiyonunda Eksojen Östrojen Kullanımının Ovarian Follikulometri Bulguları Üzerine Etkisi

Dr. Özcan Balat<sup>1</sup>, Dr. Arif Kökçü<sup>2</sup>, Dr. Şükrü Çokşenim<sup>2</sup>, Dr. Cazip Üstün<sup>2</sup>

*Ultrason ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, follikül gelişimini izlemek üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Klomifen sitratın (CC) dominant follikül gelişimi üzerine etkisi spontan sıkluslara göre belirgindir. Bu çalışma ovulatuvar disfonksiyonu olan 48 hastada yapıldı. 48 hastanın 24'üne yalnızca CC, diğer 24 hastaya ise CC+ konjuge östrojen verildi. Çalışma ve kontrol grupları arasında 14. gün ölçülen serum E2, serum T düzeyi, ve dominant follikül çapları esas alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p< 0.05). Klomifen sitrat ile eksojen östrojen verilen sıkluslarda belirgin olarak artmış dominant follikül çapının nedenini tam olarak açıklayamadık, ancak görünen o ki bu sıkluslarda azalmış serum T düzeyleri vardı ve bir olasılıkla bu sorumlu faktör olabilir. Ancak bu konuda daha sağlıklı bilgilerin elde edilebilmesi için daha geniş serilerde, özellikle androjen serisini de içeren hormonal ve gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(3):191-194]*

**Anahtar Kelimeler:** Klomifen sitrat, ultrason, anovulasyon, konjuge östrojen.

## The effect of exogenous estrogen on ovarian folliculometric findings in ovulation induction with clomiphene citrate

*Ultrasound is commonly used to assess growth of the dominant follicle in patients underwent ovulation induction. Accelerated growth has also been found in clomiphene citrate cycles. This study was performed in 48 patients with ovulatory dysfunction. Twenty-four patients received only clomiphene citrate (CC) while the other 24 patients received CC and conjugated estrogen. Based on the levels of serum E2, T, and the diameters of dominant follicle on 14<sup>th</sup> day, there was significant difference between study and control groups (p< 0.05). We could not explain the reason of increased dominant follicle diameter, but there were the low levels of serum T in these cycles, and may be this could be a responsible reason. However, to have the exact data, the further hormonal investigation including androgens series and the developed imaging techniques should be used in larger studies. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(3):191-194]*

**Key Words:** Clomiphene citrate, ultrasound monitoring, anovulation, conjugated estrogen

Ultrason ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, follikül gelişimini izlemek üzere yaygın olarak kullanılmaktadır (1-5). Klomifen sitratın (CC) dominant follikül gelişimi üzerine etkisi spontan sıkluslara göre daha belirgindir (2,4,6,7). Klomifen sitrat ile indüklenen sıkluslarda dominant

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup> 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

follikül çapı, spontan siklusa göre daha büyüktür. Mevcut çalışmalarda klomifen sitratın bu etkisi, indüklenmiş sikluslarla spontan siklusların karşılaştırılması ile ortaya konmuştur. Ancak bilgilerimize göre eksojen östrojen kullanımının follikül gelişimi özellikle dominant follikül çapı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış çalışma yoktur. Biz bu çalışmada klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalara konjuge östrojen vererek, dominant follikül gelişimi üzerine olan etkisini araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından izlenmekte olan ovulatuvar disfonksiyonu olan 48 hastada yapıldı. Bu 48 hastanın 34'ü primer infertilite, 14 hasta ise sekonder infertilite tanısı almış ve bunların 38'inde anovulasyon, 10'unda oligoovulasyon saptanmıştır. 48 hastada CC ile ovulasyon indüksiyonu planlandı ve ovulasyon indüksiyonundan önce tüm hastaların laboratuvar ve fizik muayene işlemleri tamamlandı. Laboratuvar tetkiklerinden; Hb, Hct, biyokimya değerleri, rutin laboratuvar tetkikleriyle ölçüldü. Tüm hastaların tedaviden önce hormon profili çıkarıldı. Serum follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol (E2), progesteron (P), prolaktin (Pr), dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS), testosteron (T) düzeyleri menstruel siklusun 21. gününde saptandı. Tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemisi olan anovulatuvar hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar sadece bir siklus için değerlendirildi. 48 hastanın 24'üne yalnızca CC, diğer 24 hastaya ise CC+ konjuge östrojen verildi. Hastaların herbirine spontan veya indüksiyon sonrası oluşan adetlerinin 5-9. günleri arası 2X50 mg CC verildi.

Çalışma grubuna ilave olarak siklusun 9-14. günleri arası 0.625 mg konjuge östrojen (Premarin) verildi. Ovulasyon indüksiyonu yapılan tüm hastalar; gün aşırı ovarian follikülometri ve serum E2 düzeyi, 14. gün serum E2 düzeyi, dominant follikül çapı, ve serum T düzeyi ölçümleri ile moniterize edildi. Tüm hastaların follikülometri ölçümleri abdominal ultrason kullanılarak yapıldı. Ayrıca, 14. gün serum T düzeyleri ile 14. gün

serum E2 düzeyleri ve ovarian follikülometri bulguları arasındaki ilişki incelendi. Çalışma ve kontrol gruplarında elde edilen sonuçlar istatistiksel veriler, ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde belirtildi. Çalışma ve kontrol gruplarının verileri arasındaki farklılıklar student t testi ile incelendi. Verilerin birbirleri ile olan bağlantıları korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi (8,9).

## BULGULAR

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından izlenen 48 anovulasyonlu olguda yaptığımız çalışmada:

1. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 24 hastada yaş ortalaması  $27.41 \pm 3.97$  yıl, bazal E2 değerlerinin ortalaması  $99.2 \pm 33.2$  pg/ml idi

2. Klomifen sitrat + konjuge östrojen tedavisi alan 24 anovulasyonlu hastada yaş ortalaması  $28.29 \pm 4.37$  yıl, bazal E2 değerlerinin ortalaması  $91.8 \pm 19.2$  pg/ml idi.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve bazal E2 değerleri arasında farklılık olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ )

Çalışma grubunda vakaların %79.2'sinde ovulasyon saptanırken, kontrol grubunda vakaların %66.7'sinde ovulasyon saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ )

Çalışma ve kontrol grupları arasında 14. gün ölçülen serum E2, serum T düzeyi, ve dominant follikül çapları esas alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0.05$ ) (Tablo1).

Eksojen östrojen verilen verilen grupta 14. gün serum T düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanırken E2 düzeyleri yüksek saptandı.

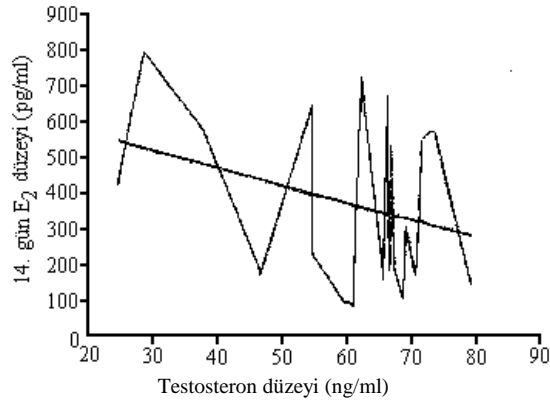
Çalışma ve kontrol grupları arasında 14. gün serum T düzeyi ile 14. gün E2 ve dominant follikül çapı arasındaki ilişki incelendiğinde fark istatistiksel

**Tablo1.** Çalışma ve kontrol gruplarının 14. gün E2, T, Dominant follikül çaplarının ortalama değerleri

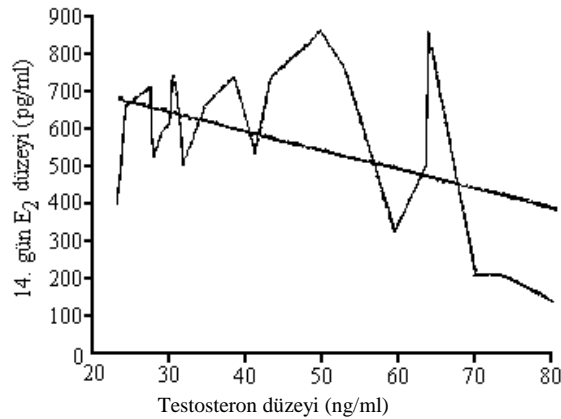
	CC grubu (n:24)	CC+E grubu (n:24)
14. gün E2 (pg/ml)	403,2 $\pm$ 67,2	624,3 $\pm$ 51,4
14. gün Dominant follikül çapı (mm)	16,1 $\pm$ 1,7	19,8 $\pm$ 1,9
14. gün T (ng/dl)	68,7 $\pm$ 27,1	41,3 $\pm$ 19,7

olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Şekil 1,2).

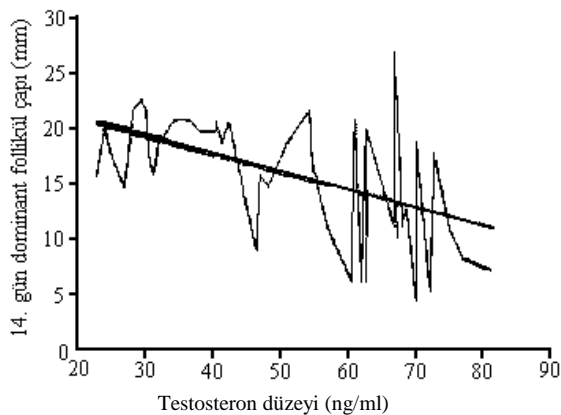
Çalışma grubunda düşük serum T ve yüksek serum E<sub>2</sub> düzeyleri ile birlikte anlamlı olarak



Şekil 1. CC grubunda 14. gün serum T ve E<sub>2</sub> düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 2. CC+E grubunda 14. gün serum T düzeyi ile E<sub>2</sub> düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 3. Total olgularda 14. gün serum T düzeyi ile 14. gün dominant follikül çapı arasındaki ilişki

artmış dominant follikül çapı gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Yine total olgular incelendiğinde 14. gün serum T düzeyleri ile dominant follikül çapı arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu olgularda düşük serum T düzeyleri ile orantılı olarak dominant follikül çapları yüksek saptandı ( $p<0.05$ ) (Şekil 3)

## TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda ultrasonografinin kullanılması ovarian follikül gelişimini incelemek, hiperstimulasyon sendromunun gelişimini önlemek, ve gerektiğinde human koryonik gonadotropin hormon (HCG) verilme zamanını saptamak bakımından son derece önemlidir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (10,11). Klomifen sitrat ile indüklenen sıkluslarda spontan sıkluslara göre daha çok sayıda follikül gelişimi vardır (1,2,3,5). Klomifen sitrat ile indüksiyon yapılan hastalarda folliküler büyüme oranı, spontan sıkluslardaki folliküler büyüme oranına benzerlik gösterir (3,5). Ancak, klomifen sitrat ile indüklenen sıkluslarda folliküler büyüme daha hızlı ve lineer gelişme gösterir (2,4,5,12). Luteinizan hormon (LH) salınımıyla birlikte ölçülen dominant follikül çapları arsında spontan ve CC ile indüklenen sıkluslarda farklılık gözlenmemiştir (3,12). Klomifen sitrat ile indüklenen sıkluslarda artmış dominant follikül çapının nedeni açık değildir. Ancak, klomifen sitrat ile indüklenen sıkluslarda artmış maksimum folliküler çapının nedeni; bu sıkluslarda gözlenen uzamış folliküler faz, ki bu dönem uzamış büyüme periyodu sağlar, sorumlu faktör olabilir (5). Langer ve arkadaşları (13) klomifen sitrat ile eksojen östrojen verilen sıkluslarda, östrojen verilmeyen sıkluslara göre belirgin olarak düşük serum T ve LH düzeyleri saptamışlardır. Biz de benzer olarak klomifen sitrat verilen sıkluslarda 14. gün serum T düzeylerinde belirgin azalma saptadık. Serum T düzeyleri ile dominant follikül çaplarını karşılaştırdığımızda eksojen konjuge östrojen verilen sıkluslarda dominant follikül çapın anlamlı olarak artmış olduğunu gözledik. Yine eksojen östrojen verilen olgularımızda artmış serum E<sub>2</sub> düzeyleri saptadık. Ancak nedenini kesin olarak açıklayamamakla birlikte, bu sıkluslarda artmış olan dominant follikül çapı, yüksek kaliteli follikül ve ovumun bir göstergesi olarak sorumlu faktör olabilir. Klomifen sitrat ile eksojen östrojen verilen sıkluslarda belirgin olarak artmış dominant follikül çapının nedenini tam

olarak açıklayamadık, ancak görünen o ki bu siklularda azalmış serum T düzeyleri vardı ve bir olasılıkla bu sorumlu faktör olabilirdi. Ancak bu konuda daha sağlıklı bilgilerin elde edilebilmesi için daha geniş serilerde, özellikle androjen serisini de içeren hormonal ve gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Queenon JT, O'Brien GD, Bains LM, et al. Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. *Fertil Steril* 1980;34:99.
2. Leerentveld RA, vanGent I, vanderStoep M, et al. Ultrasonographic assesment of graaphian follicle growth under monofollicular and multifollicular conditions in clomiphene citrate stimulated cycles. *Fertil Steril* 1985;43:565.
3. Templeton A, Messinis IE, Baird DT. Charecteristics of ovarian follicles in spontanenous and stimulated cycles in which there was an endogenous lutenizing hormone surge. *Fertil Steril* 1986;46:1113.
4. Vermesh M, Kletzky OA, Davajan V, et al. Monitoring techniques to predict and detect ovulation. *Fertil Steril* 1987;47:259.
5. Randall JM, Templeton A. Transvaginal sonographic assesment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril* 1991;56:208.
6. Lemay A, Bastide A, Lambert R et al. Prediction of human ovulation by rapid luteinizing hormone (LH) radioimmunassay and ovarian ultrasonography. *Fertil Steril* 1982;38:194.
7. Vargyas JM, Marrs RP, Kletzky OA et al. Correlation of ultrasonic measurement of ovarian follicle size and serum estradiol levels in ovulatory patients following clomiphene citrate for in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144: 569.
8. Özdamar K. Biyoistatistik. İsatanbul, Bilim Teknik Yayınevi, 1985:276-314.
9. Sümbüloğlu K. Biyoistatistik. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 1989:150-66.
10. Speroff L, Glas RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (4<sup>th</sup> Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1989:213-31.
11. Hull HE, Moghissi KS, Magyer DM, et al. Correlation of serum estradiol levels and ultrasound monitoring to asses follicular maturation. *Fertil Steril* 1986;46:42.
12. Messinis IE, Templeton A. Superovulation induction in women supresses luteinizing hormone secretion at the pituitary level. *Clin Endocrinol* 1990;32:107.
13. Langer R, Golan A, Ron-El R. Hormonal changes related to impairment of cervical mucus in cycles stimulated by clomiphene citrate. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1990;30:254,

**Yazışma adresi :** Yrd.Doç.Dr. Özcan BALAT  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
44020 MALATYA