

Klomifen Sitrat'a Bağlı 79 Gebeliğin Değerlendirilmesi

Klomifen Sitrat'a Bağlı 79 Gebeliğin Değerlendirilmesi



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. AHMET ESMER

1989

Klomifen Sitrat'a Bağlı 79 Gebeliğin Değerlendirilmesi

Ahmet ESMER**

ÖZET

1983-1988 yılları arasında, Klomifen sitrat ile ovulasyon induksiyonu sonucu gelişen 79 gebelik incelendi. Gebeliklerin % 73.4'ü ilk 3 tedavi siklusunda oluştu. Gebeliklerin % 2.5'i ikiz (2 adet ikiz gebelik) idi. Abortus insidansı, % 11.4 ve ovarial kist insidansı % 15.3 idi. Klomifen dozu arttıkça, elde edilen gebelik sayısının azaldığını saptadık. Bu gebelikler arasında 3 adet kongenital anomali vardı. Bunlardan birincisi, bir anansefali olgusu, ikincisi, bir megasistis-mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromu olgusu ve üçüncüsü renal agenezis, pulmoner hipoplazi olgusu idi.

SUMMARY

The Evaluation of 79 Pregnancies Related to Clomiphene Citrate

Between the years 1983-1988, 79 pregnancies were, as the result of ovulation induction with Clomiphene citrate, evaluated. The % 73.4 of the pregnancies were occurred in the first three cycles of the therapy. The % 2.5 of pregnancies were twins (2 twin pregnancies). The incidence of abortion was % 11.4 and the incidence of ovarian cyst was % 15.3. We observed that, as the dosage of clomiphene was increased the pregnancy rate was decreased. There were three congenital anomalies in these pregnancies. The first of these anomalies was an anencephaly case, the second was an megacystis-microcolon intestinal hypoperistaltism case and the third one was a renal agenesis and pulmonary hypoplasia case.

Ovulasyon induksiyonu, infertilite tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu gaye ile kullanılan ilaçlardan biri de Klomifen Sitratır (Klomifen). Bu madde oral yoldan etkili, steroid olmayan bir estrogen antagonisti olup kimyasal adı,

* Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

2 [(p-chloro-1,2 diphenylvinyl) phenoxy] triethylamino dihydrogen citrate'tır¹. Klomifen'in yapısı Diethylstilbestrol'e benzediğinden estrogen reseptörlerine bağlanma özelliği vardır ve bu özelliği nedeniyle, özellikle intrasellüler estrogen reseptör konsantrasyonlarını değiştirerek hipotalamik aktivitede değişikliklere neden olur^{1,2}.

Klomifen uygulandığı zaman Follikül stimüle edici hormon (FSH) ve Lüteinize edici edici hormon (LH) seviyelerinde artış olur. Bu nedenle ovarial folliküllerde oluşan hormonal ve morfolojik değişiklikler sonucunda ovulasyon olayı olur. Klomifen, doğrudan ovulasyonu sağlamaz ancak normal siklustaki fizyolojik olayların oluşmasını sağlayarak ovulasyona neden olur. Bu ilacın etkinliği, yeterli miktarlarda FSH salgılanmasının sağlanması ile ortaya çıkmaktadır. Klomifen, progesteronik, androjenik, veya antiandrojenik etkilere sahip değildir ve Adrenal gland ve Tiroid gland fonksiyonları ile etkileşmez¹.

Klomifen, invitro fertilizasyon amacı ile çok sayıda follikül elde etmek için de kullanılmaktadır. Bu konuda ilk çalışma Lopota tarafından yapılmış ve daha sonra bir çok araştırmacı tarafından da uygulanmıştır^{3,4,5,6}. Menstrüel siklusta dominant follikül seçimi siklusun başlarında olmakta ve bu seçimden sonra diğer sekonder folliküller atreziye uğramaktadır⁷. Klomifen'in menstrüel siklusun başlarında uygulanması, LH ve FSH seviyelerinde geçici bir artışa neden olmakta ve bu da sekonder follikülleri atreziye uğramaktan kurtarmaktadır¹. İlacın uygulanması genellikle siklusun beşinci gününde başlatılmakta ve alınan cevaba göre doz, günde 50-200 mg arasında değişerek 5-7 gün süre ile uygulanmaktadır¹.

Klomifen kullanılan anovulatuor sikluslu olgularda % 70-90 oranında ovulasyon elde edilmekte ancak olguların % 30-50'sinde gebelik oluşmaktadır^{8,9,10,11}. Klomifen kullanılacak hastaların daha iyi seçimi ovulasyon ve gebelik elde etme olasılığını arttırmaktadır. Klomifen günümüzde, anovulatuor siklus ve invitro fertilizasyon dışında folliküler faz defekti olan hastalarda, Lüteinize çatlamamış ovum sendromu (LUF sendromu) olgularında ve anormal LH ovulasyon kan seviyesi olan hastalarda da kullanılmaktadır¹¹.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda 1983-1988 yılları arasında Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 66 kadında elde edilen 79 gebelik ele alınmıştır. Bu olguların bir kısmı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan, bir kısmı da araştırmacının özel hastalarından oluşmaktadır. Bütün hastaların Klomifen uygulanmadan önce, servikal müküs muayeneleri (fern testi, spinberkeit testi, müküs kalite ve kantitesi) ve bazı temperatürleri incelenerek anovulatuor oldukları tespit edilmiştir. Hastaların ayrıca Histerosalpingografi ile uteruslarının normal ve tuba uterinalarının en az birinin açık olduğu belirlenmiştir. Hastaların kan Prolaktin seviyelerinin normal olduğu da saptanmıştır. Hastaların eşlerinin de sperm muayeneleri yapılarak normal oldukları tespit edilmiştir. Hastalara siklusun 5.-9. günleri arasında, günde 50-200 mg arasında değişen dozlarda Klomifen sitrat oral yoldan verilmiş ve bazal temperatürleriyle servikal müküsün siklusun 12. ve 26. günlerinde incelemesi yapılarak ovulasyon olup olmadığı saptan-

mıştır. Ayrıca ultrasonik ve pelvik muayeneleri de yapılarak ovaryumlarda kist gelişip gelişmediği de incelenmiştir. Günde 50 mg klomifen'le ovulasyon elde edilemeyen hastalarda klomifen dozu, ovulasyon elde edilinceye kadar her siklus günde 50 mg artırılmıştır. Hastalara son Klomifen tabletlerini aldıkları günden sonraki 5-7. günlerde koitus yapmaları tavsiye edilmiştir.

Klomifen uygulamasının yapıldığı siklus sayısı 1-10 siklus arasında değişirken bu hastaların infertilite süreleri 1-15 yıl arasında değişmekte idi.

BULGULAR

Klomifen ile ovulasyon indüksyonu sonucu oluşan 79 gebeliğin 20'si (% 25.3) birinci siklusta, 21'i (% 26.6) ikinci siklusta, 17'si (% 21.5) üçüncü siklusta, 11'i (% 13.9) dördüncü siklusta, 6'sı (% 7.6) beşinci siklusta oluşmuştur. Daha uzun süre tedavi edilen hastalardaki gebelik oranı ise toplam olarak % 5.1'dir Tablo I.

Tablo: I
Klomifen Uygulanan Siklus Sayısına Göre Gebelik Dağılımı

Siklus Sayısı	Gebelik Sayısı	Gebelik Oranı %
1	20	% 25.3
2	21	% 26.6
3	17	% 21.5
4	11	% 13.9
5	6	% 7.6
6	2	% 2.5
9	1	% 1.3
10	1	% 1.3
Toplam	79	% 100

Araştırmamızda 77 adet tek ve 2 adet ikiz gebelik oluştu. Bu gebeliklerden 70'i (% 88.6) terme ulaşmış ve 9'u (% 11.4) abortus ile sonuçlanmıştır. İki adet ikiz gebelikten (% 2.5) biri terme kadar ulaşmış bir kız bir erkek çocuk doğururken, diğer ikiz gebelik, 14. gebelik haftasında collum yetmezliğine uyan bir tablo ile abortus yapmıştır. Bu gebenin de bebeklerinden biri kız biride erkek idi. Aynı hastaya daha sonra yine aynı dozda (50 mg) Klomifen tedavisi uygulanmış ve 14. gebelik haftasında Mc. Donald operasyonu uygulanmış ve termde bir kız çocuğu doğurtulmuştur Tablo II.

Tablo: II
Gebeliğin Sonlandığı Devreye Göre Hasta Dağılımı

Gebeliğin Sonlanma Devresi	Gebelik Sayısı	Gebelik Oranı %
Termde doğum (tek)	69	% 87.3
Termde doğum (ikiz)	1	% 1.3
Abortus (tek)	8	% 10.1
Abortus (ikiz)	1	% 1.3
Toplam	79	% 100

Klomifen ile ovulasyon indüksyonu sonucu, 13 hastada 2'şer kez gebelik elde edilmiştir. İki gebeliği de termde sonlanan hasta sayısı 6 iken birer abortustan sonra birer termde gebelik olmuştur. Yalnız 1 hastada her iki gebelikte abortus ile sonlanmıştır. Ancak bu gebede collum yetmezliği olduğu saptanmış ve Mc. Donald operasyonu uygulanmasına rağmen gebelik 19. haftada abortus ile sonuçlanmıştır Tablo III.

Tablo: III
Klomifen İle İki Kez Gebe Kalan Hastaların Akibetleri

Gebeliğin Akibeti	Hasta Sayısı
İki kez termde doğum	6
1 Abortus + 1 Doğum	6
İki kez Abortus	1
Toplam	13

Araştırmamızda 9 gebeliğin (% 11.4) abortus ile sonlandığı saptanmıştır. Bu abortulardan 7'si (% 8.9), 50 mg x 5 gün Klomifen uygulaması sonucu oluşurken birer abortus ta 100 ve 150'şer mg klomifenin beşer gün uygulanması sırasında oluşmuştur Tablo IV.

Tablo: IV
Klomifen Dozu İle Abortus Arasındaki İlişki

Klomifen Dozu	Abortus Sayısı	Abortus Oranı %
50 mg	7	% 8.9
100 mg	1	% 1.3
150 mg	1	% 1.3
Toplam	9	% 11.4

Klomifen tedavisi sırasında 12 hastada (% 15.3) ovarial kist oluşmuştur Tablo V.

Tablo: V
Klomifen Dozu İle Ovarial Kist Oluşumu Arasındaki İlişki

Klomifen Dozu	Ovarial Kistli Hasta Sayısı	Ovarial Kist Oranı %
50 mg	4	% 5.1
100 mg	7	% 8.9
150 mg	1	% 1.3
Toplam	12	%15.3

Uygulanan klomifen dozu ile gebelikler arasındaki ilişki incelendiğinde, gebeliklerin 41'inin (% 51.9), 50 mg klomifen uygulamasından sonra oluştuğu, 31'nin (% 39.2) günde 100 mg ve 6'sının (% 7.6) 150 mg klomifen uygulamasından sonra oluştuğu anlaşılmaktadır. Yalnız 1 hasta (% 1.3), günde 200 mg Klomifen'den sonra gebe kalmıştır Tablo VI.

Tablo: VI
Klomifen Dozu İle Gebelik Sayısı Arasındaki İlişki

Klomifen Dozu	Gebelik Sayısı	Gebelik Oranı %
50 mg	41	% 51.9
100 mg	31	% 39.2
150 mg	6	% 7.6
200 mg	1	% 1.3
Toplam	79	% 100

Klomifen induksiyonu sonucu oluşan 79 gebelikten 3'ünde (% 3.8) anomali bebekler doğmuştur. Bu anomalilerden biri anensefali bir bebek, diğeri Megasistis-mikrokolon intestinal hypoperistaltizm sendromu iken bir diğeri ultrasonik olarak tespit edilen renal agenezisli ve pulmoner hipoplazili bir bebek idi. Bu bebeğin doğumu evde gerçekleştiğinden otopsi yapılamadı ancak ultrasonik olarak aynı zamanda oligohidramnios olması, renal agenezis muhtemel tanısını desteklemektedir. Bu bebekte aynı zamanda intrauterin gelişme geriliği vardı.

TARTIŞMA

Araştırmamızda Klomifen induksiyonu uygulanan hastalardaki gebelik insidansı ve ovulasyon elde edilme oranları, arşivlemedeki olanakların yetersiz olması nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. Ancak Klomifen uygulanmasında elde edilen ovulasyon oranı, literatürde % 70-90 ve elde edilen gebelik oranı da % 30-40 olarak bildirilmektedir^{8,9,10,11}. Bu nedenle ilacın etkili olması, uygun hasta seçimi ile doğrudan ilgilidir. Klomifen, Hipofizi normal, hiperprolaktinemi olmayan, genital organları normal olan hastalarda uygulanmalıdır.

Araştırmamızda Klomifen uygulaması sonucu elde edilen gebeliklerin % 73.4'ü ilk 3 siklusta elde edilmiştir. Uygulanan siklus sayısı arttıkça elde edilen gebelik sayısının giderek azalması dikkat çekicidir. Literatürde de buna benzer bulgular bildirilmektedir^{11,12,13}. Bu nedenle ovulasyon elde edildikten sonraki ilk 3-4 ovuluar siklusta gebelik oluşmazsa, hastanın yeniden değerlendirilmesi ve anoulasyona ilave olarak başka bir infertilite nedeninin olup olmadığı araştırılmalıdır.

Çalışmamızda 79 gebelikte sadece 2 adet ikiz gebelik olduğu belirlenmiştir. Buna göre ikiz gebelik oranı % 2.5 dolayındadır. Literatürde genel olarak bildirilen Klomifen sonrası ikiz gebelik oranı % 6-8 arasında değişmektedir^{1,14,15}. Üçüz veya daha çok gebelik olma ihtimali ise çok daha az oranlardadır¹². Araştırmamızda ikiz gebeliklerin 50 mg klomifen dozu ile oluştuğu gözlenmiştir. Bu durum bizde

Klomifen dozu ile çoğul gebelik arasında, çok önemli bir ilişkinin olmadığı kanısını uyandırmıştır. Bebeklerin her iki ikiz gebelikte de farklı cinsiyetlere sahip olması, ikiz gebeliğin süperovulasyon sonucunda oluştuğu kanısını uyandırmaktadır. Aynı kanı birçok araştırmacı tarafından da vurgulanmıştır^{13,14}.

Klomifen ile elde edilen gebeliklerin % 88,6'sı termde doğum ile sonuçlanırken, % 11,4'ü abortus ile sonuçlanmıştır. Klomifen ile yapılan araştırmalarda abortus oranları % 10-25 arasında değişmektedir^{8,12,16}. Garcia ve arkadaşları yaptıkları araştırmada Klomifen tedavisi uygulandıktan sonra abortus oranını % 25,3 olarak bildirirken, Klomifen tedavisi kesildikten sonra, aynı hastalarda spontan olarak gelişen gebeliklerde abortus oranını sadece % 10 olarak bildirilmektedirler⁸.

Araştırmamızda klomifen dozu ile abortus arasında önemli bir ilişki olmadığı ve doz arttıkça abortus sayısının azaldığı gözlenmiştir.

Klomifenin yan etkileri, Ateş basması (% 10), abdominal distansiyon ve ağrı (% 5,6), meme şikayetleri (% 2), bulantı ve kusma (% 2,2), görme bozuklukları (% 1,5), baş ağrısı (% 1,5) ve saçların incelik kuruması (% 03), ovarium kistleri (% 5) şeklinde sıralanabilir¹.

Biz yaptığımız araştırmada ovarium büyümesi dışında herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadık. 12 olgumuzda ovarial kist saptadık. Bu komplikasyon gebelerin % 15,3'ünde görülmüştür. Hastaların % 5,1'inde günde 50 mg klomifen uygulaması sırasında ovarium kisti oluşurken, bu oran günde 100 mg klomifen alanlarda % 8,9 olarak saptanmıştır. 150 mg klomifen kullananlarda ise kist oranı % 1,3'dür. Gebeliklerin % 51,9'u 50 mg klomifen ile gerçekleşmiştir. 100 mg klomifen kullananlarda gebelik oranı % 39,2'dir. 150 mg alanda ise gebelik oranı % 7,6'dır. Buna göre klomifen dozu ile ovarial kist oluşması arasında bir ilişkinin olduğu kanısı uyanmaktadır. 50 mg klomifen alarak gebe kalan hasta sayısı 41'dir ve bu 41 gebeden 4'ünde yani % 9,7'sinde kist oluşmuştur. 100 mg klomifen kullanırken gebe kalan 31 hastanın 7'sinde (% 22,5) ovarial kist gelişmiştir. Burada doz ile ovarium kist arasındaki ilişki daha açık bir şekilde görülmektedir. 150 mg klomifenle gebe kalanların sayısı az olduğundan bu gebelerde daha az (% 16,6) ovarium kisti görülmesi hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Klomifen tedavisi sırasında gebelikten önce kist gelişen hastaların hepsinde kistler bilateral idi ve kistler spontan olarak kayboldular. Literatürde ovarial kist gelişme insidansı % 5 olarak bildirilmektedir^{1,8,10,16,17}. Bizim çalışmamızda ovarial kist insidansının % 15,3 olması gebelik kistlerinin muayeneler sırasında saptanmasına ve gebe kalmayan klomifenli olguların çalışmamızda alınmamasına bağlı olabilir. İlacın ilk kullanıldığı yıllarda ovarial kist olma insidansı % 25-32 arasında değişmekte idi¹⁶. Bu oran daha iyi hasta seçimi ve daha uygun dozla başlanması sonucu % 5'lere indirilmiştir^{8,10,16,17}. Klomifen sitrat tedavisi sırasında oluşan kistlerin histolojik yapısı yüksek miktarlarda gonadotropin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen folliküler kist, corpus luteum kisti veya luteinize folliküler kistler şeklindedir¹⁸.

Klomifen sitrat tedavisi sırasında oluşan corpus luteum kistleri LUF sendromundaki (luteinize çatlamamış follikül sendromu) kistlerle aynı görünümü vermektedir¹⁹. Araştırmamızdaki ovarial kistlerin tamamı pelvik ve ultrasonik muayeneler sonucu saptanmış olup, hastaların hiçbirinde kiste ait bir yakınma olmamıştır. Semptom veren ovarial kistler ovumun aşırı gonadotropin ile stimülasyonu sonucu

çatlamamasına^{20,21} veya klomifenin ovaryumdaki folliküler steroidogenezi azaltıcı direkt etkisine²² ve çabuklaştırılmış ovum dejenerasyonuna bağlanmaktadır²³.

Ovarial kist gelişen hastalarda klomifen tedavisine ara verilmesi ve bu kistlerin çok frajil olmaları nedeniyle pelvik muayenelerden ve koitustan kaçınmaları gerekmektedir. Bu hastalara tekrar klomifen ile ovulasyon indüksiyonu uygulandığında kistin geliştiği dozdan daha düşük dozlarda klomifen verilmesi uygundur²⁴.

Klomifen dozu ile gebelik sayısı karşılaştırıldığında gebeliklerin % 51.9'unun günde 50 mg, ve % 39,2'sinin günde 100 mg Klomifen uygulandığında olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar bize, artan miktarlarda Klomifen'e rağmen gebeliğin oluşmaması durumunda hastanın yeniden değerlendirilmesi gerektiğini anlatmaktadır. Klomifen ile bir çok olguda başarılı sonuçlar almamıza karşın yan etkileri nedeniyle, dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. Klomifen'in antiestrogenik etkisi nedeniyle uygun dozların üstünde kullanıldığında servikal müküsün kalite ve kantitesinin bozulmasına neden olmaktadır^{10,25,26}. Ayrıca yüksek dozda Klomifen, ovum maturasyonunu da etkilemektedir²⁷. Bu nedenle sonuç alınmayan olgularda, Klomifen çok uzun süre kullanılmamalıdır. Klomifen tedavisi ile olan gebeliklerin % 80'inde, gebelik 5-6 sıklusta elde edilmektedir²⁸. Bu nedenle ovulasyon sağlandıktan sonra 5-6 siklus içinde gebelik gelişmezse hastayı yeniden değerlendirmekte yarar vardır.

Araştırmamızda 3 olguda (% 3.8) anomalili bebek doğduğu saptanmıştır. Ancak bu anomalilerden biri yalnız ultrasonik inceleme sonuçlarına dayanmaktadır ve Anatomohistolojik inceleme yapılamamıştır. Bu olgu göz ardı edildiğinde, kesinlik kazanan anomali olguları, 1 adet Ananefali ve 1 adet megasistis-mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromu olup bu iki olgu gözönüne alınır, araştırmamızda anomali oranı % 2.5'tir. Ananefali ve Klomifen beraberliği literatürde bildirilmektedir^{29,30,31}. Bu durumun çok nadir olmaması, ananefali ile Klomifen arasında bir ilişkinin olabileceğini anlatabilir. Megasistis-megakolon intestinal hipoperistaltizm sendromu olgumuz, Klomifen ile birlikte ilk kez görülmektedir.

Tavşan ve sıçanlarda organogenezis devresinde Klomifen kullanıldığında, doza bağlı olarak artan oranlarda malformasyonlara neden olmakta ve çok yüksek dozlarda verildiğinde fetal gelişme inhibe olmaktadır¹. İnsanlarda Klomifen'in teratojen olduğunu belirleyen kesin kanıtlar elde edilememiştir. Ayrıca Klomifen bebeklerinin doğum sonrası gelişmelerinde de bugüne kadar herhangi bir anormallik saptanmamış olup araştırmalar, Klomifen ile gebe kalanlarda kongenital malformasyon insidansının normal toplumdakinden farklı olmadığını bildirmektedir^{10,32}.

SONUÇ

Araştırmamızda vardığımız sonuç, Klomifen'in infertilitede, ovulasyon indüksiyonunda, uygun hastalara uygun dozlarda uygulandığında yan etkileri göz ardı edilebilecek çok etkin bir ilaç olduğudur.

KAYNAKLAR

1. SPEROFF, L., GLASS, R.H., KASE, N.G.: Induction of ovulation. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Third edition, Williams and Wilkins. Baltimore, London, 1983, p. 523.

2. CLARK, J.H., PECK, E.J., ANDERSON, J.N.: Estrogen receptors and antagonism of steroid hormone action. *Nature*. 251: 446, 1974.
3. LOPATA, A., BROWN, J.B., LEETON, J.F., MC TALBOT, J., WOOD, C.: In vitro fertilization of preovulatory oocytes and embryo transfer in infertile patients treated with Clomiphene and Human chorionic gonadotrophin. *Fertil. Steril.* 30: 27, 1978.
4. MARRS, R.P., VARGYAS, J.M., GIBBONS, W.E., SAITO, H., MISHELL, D.R. Jr.: A modified technique of human in vitro fertilization and embryo transfer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147: 318, 1983.
5. QUIGLEY, M.M., MAKLAD, N.F., WOLF, D.P.: Comparison of two clomiphene citrate dosage regimens for follicular recruitment in an in vitro fertilization program. *Fertil. Steril.* 40: 178, 1983.
6. LOPATA, A.: Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil. Steril.* 40: 289, 1983.
7. DI ZEREGA, G.S., HODGEN, G.D.: Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocrin. Rev.* 2: 27, 1981.
8. GARCIA, J., JONES, G.S., WENTZ, A.C.: The use of clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 28: 707, 1977.
9. DRAKE, T.S., TREDWAY, D.R., BUCHANAN, G.C.: Continued clinical experience with an increasing dosage regimen of clomiphene citrate administration. *Fertil. Steril.* 30: 274, 1978.
10. GYSLER, M., MARCH, C.M., MISHELL, D.J. Jr., BAILEY, E.J.: A decade's Experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil. Steril.* 37: 161, 1982.
11. GORLITSKY, G.A., KASE, N.G., SPEROFF, L.: Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet. Gynecol.* 51: 265, 1978.
12. GOLDFARB, A.F., MORALES, A., RAKOFF, A.E., PROTAS, P.: Clinical review of 160 clomiphene-related pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 31: 342, 1968.
13. HAMMOND, M.G., HALME, J.K., TALBERT, L.M.: Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet. Gynecol.* 62: 196, 1983.
14. HEUBACH, E.M.: Complications of multiple gestation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27: 1003, 1984.
15. SCHENKER, J.G., YARKONI, S., GRANAT, M.: Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil. Steril.* 35: 105, 1981.
16. GREENBLATT, R.B., ROY, S., MAHESH, V.B.: Induction of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 84: 900, 1982.
17. PEPPEREL, R.J.: A rational approach to ovulation induction. *Fertil. Steril.* 40: 1, 1983.
18. NATRAJAN, P.K., GREENBLATT, R.B.: Clomiphene citrate, induction of ovulation. Ed. Greenblatt, R.B. Lea and Febiger, Philadelphia, 1979, p. 69.
19. COULAM, C.B., HILL, L.M., BRECKLE, R.: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. *Fertil. Steril.* 37: 524, 1982.

20. SCHENKEN, R.S., HODGEN, G.D.: Follicle stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in monkeys.: Blockade of the luteinizing hormone surge. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 50, 1983.
21. MARUT, E.L., HODGEN, G.D.: Antiestrogenic action of high dose clomiphene in monkeys: Pituitary augmentation but with ovarian attenuation. *Fertil. Steril.*, 38: 100, 1982.
22. DLUGI, A.M., LAUFER, N., BOTERO-RUIZ, W.: Altered follicular development in clomiphene citrate versus Human menopausal gonadotropin stimulated cycles for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 43: 40, 1985.
23. YOSHIMURA, Y., KITAI, H., SANTULLI, R.: Direct ovarian effect of clomiphene citrate in the rabbit. *Fertil. Steril.*, 43: 471, 1985.
24. DODGE, S.T., STRICKLER, R.C., KELLER, D.W.: Ovulation induction with low dose of clomiphene citrate. *Obstet. Gynecol.*, 67: 63 sup., 1986.
25. WENTZ, A.C.: Comment on clomiphene induction of ovulation. *Obstet. Gynecol. Survey* 37: 595, 1982.
26. DUPON, C., ROSENFELD, R.L., CLEARY, R.E.: Sequential changes in total and free testosterone and androstenedione in plasma during spontaneous and clomid-induced ovulatory Cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115: 478, 1973.
27. LAUFER, N., PRATT, B.M., DE CHERNEY, A.H., NAFTOLIN, F., MERINO, M., MARKERT, C.L.: The in vivo and invitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization, and development of cultured mouse oocytes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147: 633, 1983.
28. GOLDFARB, A.F., SCHLAFF, S., MANSI, M.L.: A life table analysis of pregnancy yield in fixed low-dose menotropin therapy for patients in whom clomiphene failed to induce ovulation. *Fertil. Steril.* 37: 639, 1982.
29. DYSON, J.L., KOHLER, H.G.: Anencephaly and ovulation stimulation. *Lancet* 1: 1256, 1973.
30. SANDLER, B.: Anencephaly and ovulation stimulation. *Lancet* 2: 379, 1973.
31. BIÅLE, Y., LEVENTHAL, H., ALTARAN, M., BEN-ADARET, N.: Anencephaly and clomiphene induced pregnancy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 57: 483, 1978.
32. HACK, M., BRISH, M., SERR, D.M., INSLER, V., SALOMY, M., LUNENFIELD, B.: Outcome of pregnancy after induced ovulation: Follow-up of pregnancies and children born after clomiphene therapy. *Jama.* 220: 1329, 1972.

Doç. Dr. Ahmet ESMER
 Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
 Kadın Hastalıkları ve Doğum
 Anabilim Dalı
 BURSA