

Klomifen Sitrata Dirençli bir Polikistik Over Sendromu Olgusunda Düşük Doz Pürifie FSH ile Başarılı bir Ovulasyon İndüksiyonu

A SUCCESSFUL OVULATION INDUCTION WITH LOW DOSE PURIFIED FSH IN A CLOMIPHENE CITRATE RESISTANT POLYCYSTIC OVARY CASE

Doç.Dr.Recai PABUÇCU, Yard.Doç.Dr.Esat ORHON,
Prof.Dr.inal ÜLGENALP, Dr.Vedat ATAY, Dr.Namık Kemal DURU

G.A.T.A. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

ÖZET

Polikistik Över sendromu (PCOS) olgularında ovulasyon İndüksiyonu için tek ve seçkin bir tedavi yöntemi henüz belirlenmemiştir. Ovadan hiperstimülasyon, çoğul gebelik, spontan abortus ve fekondasyon oranının düşük olması bu olgularda ovulasyon İndüksiyonunda sık karşılaşılan problemlerdir. Bu çalışmada klomifen sitrat'a dirençli ve Human Menopozal Gonadotropin (hMG) tedavisinde multipl folliküler gelişim ve hiperstimülasyon tehlikesi nedeniyle başarısız kalan bir PCOS olgusunda düşük doz pürifie Follicle Stimulating Hormon (FSH) ile başarılı bir ovulasyon İndüksiyonu sonrasında oluşan gebelik olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler. Ovulasyon İndüksiyonu,
Polikistik över sendromu, Pürifie FSH

T Klin Jinekolojisi 1992, 2:286-294

İlk kez Chereau 1845'de sklerokistik ovarian değişimi tanımlamış ve 1897'de Avrupa'da bu tür overlerde parsiyel rezeksiyon şeklinde operasyonlar yapılmaya başlanmıştır. 1935'de Stein ve Leventhal tarafından kistik overlerle birlikte oligo-hipomenore şeklinde menstruel düzensizlik stérilité, hirsutizm ve obesite şeklinde bir klinik sendrom tanımlanmıştır. Daha sonraları karakteristik endokrin disfonksiyonla birlikte geniş spektrumlu patolojilere yol açan bu durum, jenerik olarak polikistik över sendromu (PCOS) olarak tanımlanmaya başlamıştır.

Bu çalışmada klomifen sitrata dirençli ve hMG ile hiperstimülasyon oluşmuş bir PCOS olgusunda düşük doz pürifie FSH protokolü uygulanarak başarılı bir ovulasyon İndüksiyonu yapılmıştır. Olguda henüz 13 hafta-

Geliş Tarihi: 2.5.1992

Kabul Tarihi: 2.6.1992

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Recai PABUÇCU
G.A.T.A. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
ANKARA

286

SUMMARY

One single method has been accepted as the treatment of choice for induction of ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Ovarian hyperstimulation, multiple pregnancy, spontaneous abortion, and low cycle fecundity are still common problems of ovulation induction in PCOS. Induction of ovulation was made successfully by purified (FSH) Follicle stimulating hormone in a PCOS patient resistant to clomiphene citrate and whose treatment with hMG cancelled because of multiple follicular development.

Key Words: Ovulation induction,
Polycystic ovary, Pure FSH

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:286-294

lık komplikasyonsuz intrauterin tek gebelik devam etmektedir.

Olgu Sunumu

Hasta 23 yaşında ve 5 yıllık evli olup çocuk isteği, oligomenore ve tüylenme yakınmalarıyla 1989'da kliniğimize başvurdu. Primer infertilite tanısıyla olgunun yapılan sistemik muayenesinde bir patoloji saptanmadı. Ancak pelvik muayenede adnexler bilateral normalden büyük olarak belirlendi. HSG'de uterin kavite regülerdi, bilateral tubal açıklık saptandı. Adetin mid folliküler fazında yapılan pelvik ultrasonografide uterus antevert, 68x56x43mm. boyutlarında myometrium homogen, endometrial eko 5 mm. kalınlıkta sağ över 35x41 mm. ve sol över 37x40 mm. boyutlarda olup, her ikisinde dens bir stroma içinde yerleşmiş mikropolkistik görünüm belirlendi. Yine mid folliküler fazda yapılan hormonal profil çalışmasında LH: 21.1 mIU/ml, FSH: 6 mIU/ml, LH/FSH: 3.5, Free testosteron: 47 pg/ml, Prolaktin: 13,2 ng/ml mIU/lt., DHEA-S04: 192.4 ugr/dl, 17-OH Progesteron: Estradiol: 17.1 ng/ml, TSH: 11.3 mIU/ml,

T Klin Jinekolojisi 1992, 2

T3 Uptake: % 30.3 Free T4: 15.1 pmol/ml olarak ve progesteron değerleri 19-22 ve 24 günlerde sırasıyla 5-9-6 ng/ml olarak belirlendi (Tablo 1).

Adetin 26. günü yapılan endometrial biopsi proliferatif endometrium bulguları ve normal bir siklusun 6-7 nci günüyle uyumlu olarak raporlandı.

Olgunun eşinin bir aylık aralıklarla yapılan 3 spermogram çalışmasında çiftin infertilitesinden sorumlu erkek faktör saptanmadı.

infertilite nedenini saptamak için yapılan çalışmaları tamamlamak üzere uygulanan laparoskopide uterusun antevert, normal boyutlarda olduğu, tubaların normal görünümde, overlerin ise normalden büyük beyaz-sedefi renkte ve tipik mikropolistik yapıda olduğu görüldü. Bunun yanında pelviste endometriozis, adezyon gibi patolojilere rastlanmadı. Transservikal uygulanan metilen mavisinin bilateral tubal rahat geçişi izlendi. O dönemde kliniğimizde laparoskopik ovarian diatermi henüz uygulanmadığından bu yöntemle başvurulmadı. PCOS tanısıyla ovulasyon indüksiyonu uygulanmasına karar verildi.

Olguya 2 ay süre ile gece yatarken 0,5 mg. deksametazon verildi. Bu tedaviye devam edilirken 50 mg. klomifen sitrat siklusun 5-10. günleri arasında verildi. Daha sonra sırasıyla günde 100, 150 mg. dozlarında her siklusta 5'er gün olarak uygulandı. Ancak dozajın her siklusda artırılmasına karşın dominant folliküler gelişim günlük ultrasonografik monitorizasyonda izlenemedi ve 150 mg/gün dozundaki uygulamada dahi estradiol düzeyi 200 pg/ml'ye ulaşamadı ve 12 mm. üzerinde follikül gelişemedi.

Bunun üzerine bir önceki siklusun 20. gününden başlanarak 900 pg/gün buserelin asetat intranasal uygulamasına devam edilirken siklusun ilk gününden itibaren düşük doz hMG ile ovulasyon indüksiyonu denendi. Günlük ultrasonografik monitorizasyonda multipl dominant follikül gelişiminin olması, over boyutlarının solda 59 mm. sağda ise 69 mm. üzerinde saptanması ve estradiol düzeyinin 3064 pg/ml ye çıkması üzerine hiperstimülasyon riski nedeniyle hCG uygulamadan tedavi sonlandırıldı.

Daha sonra 6 ay süre ile oral kontraseptif verilerek tedaviye ara verilen olguya düşük doz purifie FSH (Metrodin) (Metrodin-Serono-italya-Ruhsat 8.11.89-88/97) uygulandı. İlk 7 gün, günde 37.5 IU (1 1/2 ampul) İM purifie FSH uygulandı. E2 düzeyleri dikkate alınarak 7. günün sonunda doz iki katına yükseltildi.(75 IU/gün), 14. günden sonra 3 gün süre ile günde 112.5 IU (1 1/2 ampul) İM uygulandı. 16. günde mikropolistik-

tik zeminde sağ overde iki adet ve sol overde bir adet dominant follikül elde edildi. Estradiol'ün 327.3 pg/ml olması nedeniyle son purifie FSH dozundan 24 saat sonra 10.000 IU hCG İM yapıldı. Hastaya son injeksiyondan 24 saat sonra koitus önerilerek taburcu edildi (Tablo 2, 3).

Hastada daha sonra menses gecikmesini takiben yapılan immünolojik beta-HCG testi ve sonrasında yapılan ultrasonografide gebelik saptandı.

TARTIŞMA

İnfertilite ile başvuran PCOS olgularında başarılı ovulasyon indüksiyonu oldukça zor bir problem olarak karşımızdadır ve henüz seçkin bir tedavi yöntemi oluşturulamamıştır. İlk tedavi seçeneği olarak bu olgularda klomifen sitrat yaygın biçimde kullanılmaktadır. Mac Gregor ve arkadaşlarının yaptığı geniş olgu sayılı bir çalışmada klomifen sitrat ile ovulasyon oranı % 76, gebelik oranı ise % 33 olarak saptanmıştır (1). Klomifen sitrata rezistan olgularda Human Menopozal Gonadotropin (hMG) ikinci seçenek olarak uygulanmaktadır. Wang ve Gemzell tarafından yapılan 724 olguluk çalışmada ovulasyon oranı % 79-95 iken gebelik oranı % 28 olarak saptanmıştır. Ancak hMG tedavilerinde spontan abortus, çoğul gebelik ve overian hiperstimülasyon oranları kabul edilemeyecek düzeyde fazla görülmüştür

PCOS'nda bazal serum Luteinization Hormon (LH) konsantrasyonları yüksek bazal serum Follicle Stimulating Hormon (FSH) konsantrasyonları normal veya subnormal belirlenmekte ve LH/FSH oranı da 2,5 (1,0 - 1,6) den yüksek görülmektedir. Yüksek LH konsantrasyonu nedeniyle PCOS olgularında normal sıklık FSH-LH değişimi gerçekleşmemekte ve böylece ovulasyon oluşmamaktadır. Ayrıca ovulasyon olsa bile elde edilen oositin fizyolojik olarak yaşlı olduğu, fertilizasyon kapasitesinin bu nedenlerle düşük olduğu ve yine gebelik gelişse de abortus olasılığının fazla olduğu gösterilmiştir (3,4,5).

Hirsutismus ve yüksek androgen düzeyine sahip infertil PCOS olgularında deksametazon 2-3 ay boyunca gece yatarken olmak üzere 0.5-1 mg/gün verilerek başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca deksametazon ve beraberinde Klomifen Sitrat kombinasyonu da başarılı bulunmuştur. Klomifen Sitrat'a dirençli olgularda Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) agonisti ve hMG protokolü ile ovulasyon indüksiyonu bir başka seçenektir. Öte yandan 8 haftalık GnRH agonisti sonrasında pulsatil GnRH ile ovulasyon indüksiyonu da yapılabilmektedir. PCOS olgularında laparoskopik ove-

Tablo 1. Olgunun hormon profili, klinik bulguları ve daha önce yapılmış tedavisi

Y>8	LH	FSH	LH/FSH ORAKI	T	17.OH PROGESTERON	PRL	DHEASO«	KLİNİK	ÖHCEKİ TEİ>Vİ
23	21.1 (Inin/ml)	1 (mIU/ml)	3.5	47 (PS/ml)	o.a (og/nl)	13,2 (na/ml)	192.4 (mgr/dl)	İnfertilite Oligmenore Hirsutism*	Deksametsron KlomiifeD sitrat buseraiin + hMG
	< 25	< 15	1.0 - 1.6	< 30	0.2-1.2	(1.3-20.8)	(35 - 430)		

Tablo 2. Olgunun siklus günleri, FSH dozu, estradiol, follikülometri, HCG günü ve dozu, endometrium kalınlığı ve ovülasyon günü (MPC: Mikropolikistic)

TEDAVİ SÜRESİ	PURIFIED FSH (IU)	E ₂ (pp/ml)	FOLLİKÜLOMETRİ		ENDOM.EK0. (mm)
			SAĞ OVER	SOL OVER	
1. GÜN	37.5	11	MPC	MPC	1
2. GÜN	37.5	-	-	-	-
3. GÜN	37.5	-	-	-	-
4. GÜN	37.5	21.5	MPC	MPC	1.5
5. GÜN	37.5	-	-	-	-
6. GÜN	37.5	-	-	-	-
7. GÜN	37.5	-	5 x 7 7 x 7	7 x 8	2.5
8. GÜN	75	-	"	-	-
9. GÜN	75	96.1	8 x 9 9 x 9	9 x 9	3.5
10. GÜN	75	116.0	10 x 9 11 x 9	10 x 10	5
11. GÜN	75	<u>129.1</u>	12 x 12 13 x 15	13 x 12	6
12. GÜN	75	138	H x 12 15 x n	14 x 13	7
13. GÜN	112.5	196.9	16 x 17 15 x 16	15 x 16	7
14. GÜN	112.5	221	17 x 17 16 x 17	18 x 17	8
15. GÜN	112.5	327.3	18 x 18 18 x 19	20 x 21	
16. GÜN	HCG 10.000 İÜ		KORPUS LUTEUM	22 x 22	9

rian diatermi son yıllarda uygulanan ve tek başına ovülasyonu sağlayabilen bir yöntem olarak görülmektedir. Klomifen Sitrat'a dirençli olan PCOS olgularında bu tedavi seçeneklerinden olan hMG ile ovülasyon indüksiyonu uygulanırken hMG'nin LH içeriğinin, zaten LH serum düzeyinin yüksek olduğu bu olgularda hiperstimülasyon gibi bir komplikasyona neden olabileceği açıktır. Bu nedenlerden dolayı LH içeriği çok düşük olan pürifie FSH bu olgularda hMG'ye bir alternatif olarak gündeme gelmiştir.

Yüksek androgen düzeyleri ve hirsutismus ile seyreden PCOS olguları klomifen sitratla ovülasyon indüksiyonuna daha dirençlidir. Bu olgulara geceleri 0.5 mg. deksametazon uygulanması Adreno Corticotrop Hormon'un (ACTH) gece pikini önleyerek dolaşımdaki androgen düzeyini azaltmakta ve ovarian folliküllerin mikroortamındaki androgen aktivitesini düşürmektedir. Deksa-

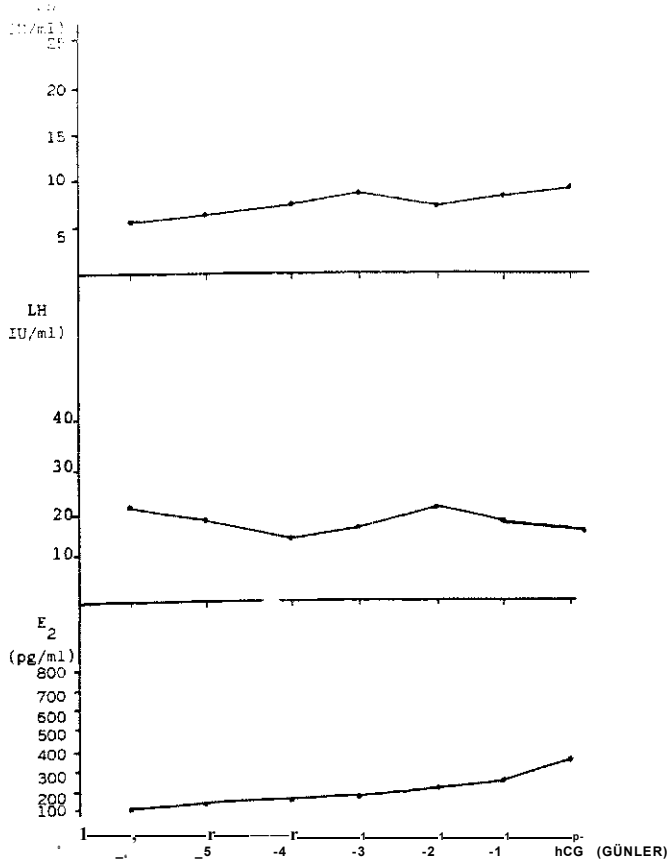
metazon eklenen klomifen sitrat tedavisinde hirsutismus ve hiperandrogenemi gerilemekte, ovülasyon ve konsepsiyon oranları artmaktadır.

PCOS olgularının gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonunda majör problemler ovarian hiperstimülasyon, çoğul gebelik, fekdasyon oranının düşük olması, implantasyon güçlüğü ve spontan abortustur.

Brown PCOS'da hiperstimülasyonun önlenmesi için tek bir matür follikülün gelişiminde gerekli gonadotropin eşik değerinin saptanabileceği teorisini ortaya atmış, Polsen ve Sagle bu teoriye dayanarak en düşük sayıda matür preovuluar follikülün oluşturulabileceği en düşük dozdaki gonadotropin protokolünü uygulamışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (6,7,8).

Seibel ve arkadaşları düşük doz pituitar pürifie FSH'ı başlangıç dozu 40 IU/gün olarak belirleyerek hCG yapmadan ovülasyon indüksiyonu denemişlerdir.

Tablo 3. Olgunun siklus günlerine göre FSH, LH ve estradiol düzeyleri



Bu çalışmada hiperstimülasyon ve çoğul gebelik oranını çok düşük bulmuşlardır (9).

Shoham ve arkadaşları PCOS olgularında pürifie FSH'ı düşük doz protokolle uygulayarak ovülasyon indüksiyonu çalışması yapmışlar ve 8 olgudan 5'inde gebelik elde etmişlerdir. Bunların 4'ünde termde normal doğum olmuştur. Bu tedavi protokolünde ovarian hiperstimülasyona hiç rastlanmamıştır (10).

Mizunoma ve arkadaşları ise ilk iki gün 225 IU pürifie FSH uygulamışlar ve bundan sonra dozaj 75 IU/gün'e indirilerek indüksiyona devam edilmiştir. Bu protokolda tedavi süresi ortalama 7.4 güne indirilmiştir. Bu protokoldaki yükleme dozunun temeli olarak başlangıçtaki küçük folliküllerin gonadotropinlere insensitivitesi nedeniyle dominant follikül sayısının artmacağı düşünülmüştür (11).

GnRH agonistlerinin, ovülasyon indüksiyonu protokollerine adjuvan olarak eklenmesi fikri; World Health Organization (WHO) Grup 1 amenore (hipoestrogenik hipogonadotropizm) olgularında gonadotropinlerin daha başarılı sonuç vermelerinden doğmuştur. GnRH-a kullanılarak özellikle PCOS hastalarında (WHO Grup II amenore; normoestrogenik anovülasyon) FSH, LH bioaktif konsantrasyonlarda, E₂ baskılanmakta ve prematüre luteinizasyon (LH piki nedeniyle) önlenmekte ve

böylece WHO Grup 1 hastalardaki hormonal status yaratılmaktadır. Dodson ve Hughes'un çalışmasında LH supresyonu % 16-27 oranında gerçekleştirildiği ortaya konmuştur (12).

GnRH agonistleri genel olarak bir önceki siklusun luteal fazında başlanır ve indüksiyon tedavisi süresince uygulanır.

Fleming ve arkadaşları PCOS olgularında GnRH agonisti ve gonadotropin kullanarak sadece gonadotropin kullanımına göre daha başarılı sonuçlar almışlar ancak çoğul gebelik ve hiperstimülasyon riskini azaltmamışlardır (13).

Diğer bir tedavi alternatifi olan pulsatil GnRH tedavisi ise ilk olarak 1971 yılında Knobil ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Uygulama şekli GnRH pompası ile olup, intravenöz veya subkütan olarak verilebilmektedir (14). Bu tedavi esas olarak endogen GnRH'nin parsiyel veya total eksikliğinde ayrıca seçilmiş olgularda PCOS, hiperprolaktinemi, luteal faz defekti, servikal mukus eksikliği, IVF için ovülasyon indüksiyonunda kullanılabilir (14). Klomifen sitrata dirençli PCOS olgularında hMG'nin hiperstimülasyon riskinin fazla olması nedeniyle pulsatil GnRH tedavisi denenmiştir. Bu tedaviyle LH/FSH oranı azalmakta, böylece mikropolikistik folliküller uyarılmaktadır. Ancak ovülasyon olsa bile çoğu zaman hormonal profilde değişiklik olmayabilmektedir. Yapılan son çalışmalarda ovülasyon oranları %40-50 ve gebelik oranı ise %16 olarak belirlenmiştir. Ancak testesteron ve LH seviyeleri biraz daha düşük olgularda pulsatil GnRH agonistinin 8 hafta uygulaması sonrasındaki pulsatil GnRH ile ovülasyon indüksiyonunda LH/FSH oranının düştüğü, testesteron seviyesinin azaldığı belirlenmiştir. Obesitesi olmayan PCOS olgularında 8 haftalık GnRH agonisti sonrası pulsatil GnRH ile ovülasyon %80-90 oranlarında olabilmektedir (15). Yine de diğer endikasyonlarda yapılan pulsatil GnRH tedavisine göre PCOS olgularında gebelik oranlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (16,17,18).

PCOS olgularında gonadotropin, GnRH agonisti ve gonadotropin, tedavilerinde matür follikül gelişimi için gerekli FSH eşik değeri ile hiperstimülasyona yol açabilecek doz arasındaki sınırın çok kısa olması ve pulsatil GnRH tedavisinde ise beklenen başarının olmaması nedenleriyle matür follikül oluşumu için gerekli en az FSH dozu araştırılması gündeme getirilmiştir. Bu nedenle PCOS olgularında ovülasyon indüksiyonunda pürifie FSH protokolleri geliştirilmeye başlanmıştır.

Shoham ve arkadaşlarının klasik pürifie FSH tedavisinde başlangıç dozu ilk 7 gün için 75 IU/gün'dür. İkinci 7 günde doz iki katına çıkarılmaktadır. Ultrasonla 16 mm.lik 3 follikül elde edildiğinde son FSH uygulamasından 24 saat sonra 10.000 IU hCG uygulanmaktadır. Buna karşın 3'den fazla dominant follikül oluşursa hCG yapılmamaktadır (10).

Shoham ve arkadaşlarının düşük doz pürifie FSH tedavisinde 37.5 IU/gün dozunda 7 gün uygulanmaktadır. İkinci 7 günde doz iki katına çıkarılmaktadır. Ultrasonla 16 mm.lik 3 follikül elde edildiğinde son pürifie

FSH uygulanmasından 24 saat sonra 10.000 IU hCG uygulanmaktadır (10).

Klasik düşük doz protokolleri arasındaki belirgin farklılık, düşük doz protokolünde multipl folliküler gelişimin çok az görülmesi ve E2'nin aşırı yükselmemesidir. Bu nedenle düşük doz protokollerinde her siklusda hCG uygulanabilmektedir.

Yüksek E2 düzeyleri foliküler büyümenin terminal fazında oosit kalitesine olumsuz etkiler yapmakta ve ayrıca implantasyona olumsuz yönde etki yapmaktadır (19,20).

PCOS hastalarında ovulasyonun restorasyonu için pelvik adezyon formasyonuna neden olan ovarian wedge rezeksiyonu operasyonlarına alternatif olarak ovarian diatermi 1984'de Gionnaess tarafından geliştirilmiştir. Laparoskopik olarak monopolar elektrokoter yardımıyla överde 5 mm. derinlik, 3-4 mm. çapta minimum 10 delik açılır. Bu yöntemle ovulasyon restorasyonunun nedeni belli olmamakla birlikte postoperatif hormonal değerlendirmelerde LH, testesteron, androstenedion normal bazal düzeylere düşmekte ve ovarian aromataz aktivitesi artmaktadır (21). Böylece lokal androgen konsantrasyonu azalmakta, folliküldeki matürasyon bloku düzeltilerek follikül gelişimi ve ovulasyon olduğu düşünülmektedir. Gionnaess'in çalışmasında anovülasyonlu 62 PCOS olgusunda postoperatif ovulasyon oranı %92 gebelik oranı yalnızca ovarian diatermi ile % 69 olmakta, ovarian diatermi ve klomifen sitrat ile bu oran % 80'e yükselmektedir (22). Greenblatt ve Casper'in çalışmasındaysa, postoperatif spontan ovulasyon oranı % 80-90, gebelik oranıysa % 45-66 arasında bulunarak ilk çalışma konfirme edilmiştir (21).

Laparoskopik Laser Vaporizasyon yönteminde CO₂, argon, KTP ve Nd:YAG laser sistemleriyle över yüzeyinde 3-4 mm. çaplı, 10 ya da daha fazla delik oluşturulur. Daniell ve Miller tarafından laser vaporizasyon ve Kojima-Yanagibarlı tarafından Nd:YAG laser vvedge rezeksiyon uygulanmış; Spontan ovulasyon oranı % 70-80 ve gebelik oranıysa % 60 olarak belirlenmiştir (23,24). Ovarian diatermi yönteminin adezyon formasyonu oluşturup oluşturmadığı konusunda tartışmalar sürmektedir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde yöntemin oldukça etkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmadaki 1989'daki laparoskopide yeni bir teknik olan ovarian diatermi yapılmamıştır. Ancak kliniğimizde 1990 yılından itibaren PCOS olgularında ovarian diatermi ve postoperatif klomifen sitrat tedavisi uygulanmaya başlanmış ve yüzgüldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Bu konu halen devam etmekte olan başka bir çalışma alanı olarak uygulanmaktadır (13 olguda 3 gebelik).

Bu çalışmada klomifen sitrata dirençli bir PCOS olgusunda klasik hMG tedavisinde multiple follikül gelişmesi ve aşırı yüksek E₂ nedeniyle başarılı olunamaması sonrasında düşük doz pürifie FSH siklusu ile

başarılı bir ovulasyon indüksiyonu sağlanmış ve gebelik elde edilmiştir.

PCOS olgularında hiperstimülasyon ve çoğul gebelik gibi tedavi komplikasyonlarının en aza indirgeyerek E₂ ve LH düzeyleri ile dominant follikül sayısının tolere edilebilir sınırlarda tutarak tedavi etkinliğini ve güvenliğini arttırmak için düşük doz pürifie FSH tedavisi gündeme gelmiş olup başarılı sonuçları ile umut vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Stanger JD, Yovich JL. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinising hormone levels during the follicular phase. Br J Obstet Gynecol 1985; 92:385.
2. Howler CM, Macnamee MC, Edwards RG, Coswamy R, Steptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinising hormone on outcome of in vitro fertilization. Lancet 1986; 2: 521.
3. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HJ. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy losses in polycystic ovary syndrome. BMJ 1988; 297:1024.
4. Mac Gregor AH, Johnson JE, Bunde CA. Further clinical experience with citrate. Fétil Steril 1968; 19:616.
5. Wang CF, Gemzell C. The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. Fétil Steril 1980; 33:479.
6. Brown JB. Pituitary control of ovarian function concepts derived from gonodotropin therapy. Aust NZ J Obstet Gynecol 1978; 18 :47.
7. Poison DW, Mason HD, Kiddy DJ, Winston RM, Margara R, Franks S. Lowdose folllice-stimulatng hormone in the treatment of polycystic ovary syndrome: a comparison of pulsátil subcutaneous with daily intramuscular therapy. Br J. Obstet Gynecol 1989; 96: 746.
8. Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kidly DJ, Franks S. A comparative randomized study of low-dose human menopausal gonodotropin and folllice-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. Fétil Steril 1991; 55:56.
9. Seibel MM, Kamrava MM, Mc Ardle C, Taylor ML. Treatment of polycystic ovary disease with chronic low-dose folllice stimulating hormone: biochemical changes, and ultrasound correlation. Int J Fétil 1984; 29: 39.
10. Shoham Z, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovarian syndrome: Safety and Effectiveness of stepwise and low-dose administration of purified folllice-stimulating hormone. Fétil Steril 1991; 55: 1051 .
11. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Isuki Y, Igarashi M. Ovulation induction by step-down admistration of purified folllice- stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. Fétil Steril 1991 55:1195.

12. Dodson WC, Hugher CL, Yancy SE, Hamay AF. Clinical characteristics of ovulation induction with human menopausal gonadotropins with and without leuprolide acetate in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1989; 52:915.
13. Fleming B, Haxton MJ, Hamilton MRP, Mc.Cune GS, Black Wp, Mac Naughton MC, Courts JR. Succesfull treatment of infertile women with oligomenorrhoea using a combination of a LHRH agonist and exogenous gonadotrophins. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:369.
14. Knobil E., Plant RM, Wildt L, Belchetz PE, Mrashall G. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: Permissive role of hypthalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1980;207:1371.
15. Wilson JM, Traub AI, Sheridan B, Thompson W, Atkinson AB. Conventional dose intravenous pulsátil GnRH therapy does not induce ovulation in polycystic ovarian disease. *Acta endocrinol (Copenh)* 1988; 117:289-94.
16. Filicori M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analog suppression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(2):327-33.
17. Tucker M, Adam J, Mason WP, Jacobs HS. Infertility, mego-cystic ovaries: Differential response to LHRH therapy. *Ups J Med Sci* 1989; 89:43.
18. Burger CW, Korsen TJM, Hompes PGA, Van Kessel H, Schoemaker J. Ovulation Induction with pulsátil luteinizing-releasing hormone in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary- like disease. Clinical results. *Fertil Steril* 1986; 49:1045.
19. Dor J, Rudak E, Mashiach J, Nebel L, Jerr DM, Goldman B. Periovolatory 17-B estradiol changes and embryo morphologic features in conception and nonconceptional cycles after human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 45:63.
20. Forman R, fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 1988; 49:118.
21. Greenblatt EM, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 279-85.
22. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery throught the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41:20-5.
23. Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril* 1989; 51.232-236.
24. Kojima E, Yanagibori A, Otaka K, Hirakawa S. Ovarian wedge resection with contact Nd: YAG laser irradiation used laparoscopically. *J Reprod Med* 1989; 34:444-6.