T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

‘’ POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA YAPILAN OVULASYON İNDÜKSİYONUNDA KLOMİFEN SİTRATIN OVULASYONU SAĞLAMADAKİ ETKİN DOZUNU BELİRLEMEDE KONTİNÜ STEP-UP KULLANIMI YENİ BİR METOT OLABİLİR Mİ? ‘’

Dr. Kemal KILIÇ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Yakup KUMTEPE

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR…… i
ONAY……ii
ÖZET……iii
SUMMARY……..iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ…… 1
2. GENEL BİLGİLER…… 2
2. 1. İnfertilite tanımı ve etiyolojisi 2
2. 2. Üreme fizyolojisi 3
2. 3. İnfertil çiftin değerlendirilmesi 4
2. 3. 1. Anamnez 4
2. 3. 2. Fizik muayene 4
2.4. Ovulatuar faktörler 5
2.5. Polikistik Over Sendromu 5
2.5.1. Klinik ve Laboratuvar 7
2.5.2. Etyopatogenez 10
2.5.3. Tedavi 12
2.6. Klomifen Sitrat 13
2. 6. 1. Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği 13
2. 6. 2. Klomifen Sitrat'ın Etki Mekanizması 13
2. 6. 3. Endikasyonlar 14
2.6. 4. Klomifen Sitrat Tedavi Rejimleri 14
2.6. 5. Klomifen Sitrat Tedavi Sonuçları 15
2.6. 6. Klomifen Sitratın Antiöstrojenik Etkilerine Bağlı Yan Etkileri 15
2.7. Transvaginal ve doppler sonografi 17
2.7.1. Transvaginal USG 17
2.7.2. Dopler sonografi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM…… .21
4. BULGULAR……26

5. TARTIŞMA…….32
6.KAYNAKLAR…….……..…...36

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yakup Kumtepe'ye en içten dileklerimle teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Sedat Kadanalı'ya, bana emek veren hocalarım Doç.Dr.Metin İngeç, Yrd.Doç.Dr.Bünyamin Börekçi ve Yrd.Doç.Dr.Ragıp Atakan Al ' a , tezin yazımı ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımını esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Armağan Hayırlı hocama, çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara, manevi desteğini her zaman yanımda hissetiğim sevgili meslektaşlarıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ONAY

‘’ Polikistik over sendromlu hastalarda yapılan ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitratın ovulasyonu sağlamadaki etkin dozunu belirlemede kontinü step-up kullanımı yeni bir metod olabilir mi? ‘’ isimli çalışmamızın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun tarih ve sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun tarih ve sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız tarih ve sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve tarih ve sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

ÖZET

Bu çalışma, infertilite polikliniğimize başvuran polikistik overli hastalarda yapıldı. Çalışmanın asıl amacı Klomifen sitrat (KS)' ın ovulasyonu sağlamadaki etkin dozunu belirlemede farklı bir yöntem denemek ve bu yöntemin başarısını standart KS uygulama ve doz arttırma protokolüyle karşılaştırmaktı.

Bu çalışma, Ekim 2007 tarihinden Aralık 2008'e kadar Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite nedeni ile başvuran hastalara yapıldı. Olgular polikistik overli, infertilite tanısı almış olan, overyan veya adneksial cerrahi geçirmemiş, infertiliteye sebep olacak erkek faktörü olmayan, HSG'de bilateral tubal açıklık olduğu tesbit edilmiş, hipotroidi, hiperprolaktinemi gibi başka bir endokrin hastalığı olmayan hastalardan seçildi.

Bu çalışmaya siklusun 3,4,5,6,7. günleri 50mg/gün KS (klomifen sitrat) verilen polikistik overli infertil hastalardan matür follükül (18 mm ve üstü follikül) gelişmeyen 80 tane hasta alındı. Bu hastalar 2 gruba ayrıldı. 1.gruptaki hastalara diğer adetlerini beklemeksizin 50 mg/ gün KS son dozundan 10 gün sonra 10 mg/gün Medroksiprogesteron Asetat (Farlutal tbl 5 mg) 5 gün verildi. Progesteron çekilme kanamasının 3. günü toplam 5 gün olacak şekilde 100 mg/ gün KS başlandı. 100 mg/gün KS alan ancak matür follükül gelişmeyen hastalara yine aynı şekilde son KS dozundan 10 gün sonra 10 mg/gün Medroksiprogesteron Asetat (Farlutal tbl 5 mg) 5 gün verildi. Progesteron çekilme kanamasının 3. günü toplam 5 gün olacak şekilde 150 mg/ gün KS başlandı. Bu dozdaki KS ile de matür follükül gelişmeyen hastalar KS' ye dirençli kabül edildi. 1.grupta uygulanan yönteme ise kısaca kontinü step-up (KSU) yöntemi denildi. 2.gruptaki hastalara sonraki siklusun 3,4,5,6,7. günleri 100 mg/gün KS verildi. Bu grupta 100 mg/ gün KS ile

matür follikül elde edilemeyen hastalara diğer siklusun 3,4,5,6,7. günleri 150 mg/ gün KS verildi. Bu dozdaki KS ile de matür follükül gelişmeyen hastalar KS' ye dirençli kabül edildi. İkinci grupta uygulanan yönteme kısaca step-up (SU) yöntemi denildi. Amaç bu şekilde KS uygulanan 2 grup hastayı matür follikül gelişen KS dozu, matür follikül sayısı, matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi, endometrial kalınlık, endometrial kan akımı ve gebelik üzerine etkileri açısından araştırmak ve sonuçlarını karşılaştırmaktı.

Tedavi sonrasında tüm hastaların matür follikül sayısı, matür follikül gelişim günü, endometrium kalınlığı, HCG sonrası 8.gün serum progesteron düzeyi, uterin ve endometrial Doppler akımları ve gebelik oranları değerlendirildi.

Sonuç olarak, bu çalışmada SU ve KSU gruplarındaki veriler incelendiğinde her 2 gruptaki ovulasyon oranları, endometrial kalınlıklar, dopler değerleri,matür follikül sayıları benzer bulunmuş olup, matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi hangi KS dozunda matür follikül gelişirse gelişsin, KSU yönteminde daha kısa bulunmuştur. Ancak tedavide asıl başarı kriteri olan gebelik oranları her iki gruptada benzer bulunmuştur. Sırasıyla gebelik oranları SU ve KSU gruplarında %25,7 ve 23,3 şeklinde gelişmiştir..

Anahtar kelimeler: Klomifen Sitrat, Polikistik over sendromu, Ovulasyon indüksiyonu, Doppler, Gebelik oranı.

SUMMARY

This study was performed in patients with polycystic ovaries who were presented to our infertility clinic. Main aim of this study was to try a new method to determine the effective dose of clomiphene citrate (CC) for ovulation induction and to compare success of this method with standard CC administration and step up protocol.

This study was performed in infertile patients who were presented to Erzurum Ataturk University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic between October 2007 and December 2008.Patients with polycystic ovaries, who had a previous diagnosis of infertility, no history of ovarian and adnexial surgery,no male factor causing infertility,bilaterally intact fallopian tubes detected by HSG,no other endocrine factors such as hypothyroidism and hyperprolactinemia were included into the study.

Eighty infertile patients with poycystic ovaries who were previously administered CC (clomiphene citrate) at days 3,4,5,6,7 of the cycle at a dose of 50 mg/day and had no mature follicles (follicle 18mm and larger) developed were included into the study..Patients were divided into two groups. Patients in the 2st group were administered CC at days 3,4,5,6,7 of the next cycle at a dose of 100 mg/day. Patients in this group who had no mature follicles developed as a response to CC at the dose of 100mg/day were administered 150mg/day of CC at days 3,4,5,6,7 of the next cycle. Those who had not developed mature follicle with that dose were regarded as resistant to CC. After 10 days following the last dose of CC of 50mg/day, patients in the 1nd group were administered 10mg/day of Medroxyprogesterone Acetate (Farlutal tb 5mg) for 5 days without waiting their next cycles.At the 3rd day of progesterone withdrawal bleeding, 100mg/day of CC was started and administered for 5 days.Those who had no mature follicles developed with the dose of 100mg/day were administered 10mg/day of Medroxyprogesterone Acetate for 5 days after

10 days from the last dose of CC.At the 3rd day of progesterone withdrawal bleeding, 150mg/day of CC was started and administered for 5 days. Those who had no mature follicles developed with that dose were regarded as resistant to CC. The aim was to investigate and compare these 2 groups in terms of CC dose that develop mature follicles, number of mature follicles, total time of treatment elapsed till development of mature follicles, endometrial thickness, endometrial blood flow and resulting pregnancies. Following treatment number of mature follicles, day of mature follicle development, endometrial thickness, serum progesterone level 8 days after HCG administration, uterine and endometrial Doppler flow and pregnancy rates were evaluated.

As a conclusion, when the data pertaining to SU and CSU groups were analyzed, ovulation rates,endometrial thickness,Doppler values and number of mature follicles were similar,however without regard to the dose of CC that develop mature follicles,total time elapsed till response was found to be shorter in CSU group. However the main criteria for the success of the treatment;pregnancy rates were found similar in both groups.Pregnancy rates were %25,7 and %23,3 in SU and CSU groups, respectively.

Keywords: Clomiphene Citrate, Polycystic ovary syndrome, Ovulation induction, Doppler, Pregnancy rate.

1. **GİRİŞ VE AMAÇ**

Polikistik over sendromu (PKOS), reprodüktif çağdaki kadınların %4-6'sını etkileyen, infertilitenin yaygın bir nedeni olan, kronik anovulatuar bir hastalıktır(1). Polikistik over sendromlu hastaların ovulasyon indüksiyonu için, yıllardır en sık kullanılan oral ajan klomifen sitrat (KS) olmuştur. Monitorizasyonu kolay, ucuz ve iyi ovulasyon sağladığı bilinen (%60-90) bu ilacın ne yazık ki gebelik oranları düşüktür (siklus başına %10-40) (2). Bu durum KS'nin endometrium ve endoserviksteki antiöstrojenik etkilerine bağlanmaktadır (3). Bununla birlikte kadınların %20-25'i KS'ye dirençlidir ve ovule olmazlar (4). Klomifen sitrat tedavisine yanıt vermeyen PKOS'lu hastaların tedavisinde konvansiyonel yöntem olarak sonraki basamak gonadotropinlerdir. Gonadotropinler pahalı, kullanımı nispeten zor, PKOS'li anovulatuar hastalar için overyan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik riski fazla olan ajanlardır (5).

Çalışmamız infertilite polikliniğimize başvuran ve ilk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanacak polikistik over sendromlu hastalarda yapıldı. Çalışmamızın asıl amacı, KS'nin ovulasyonu sağlamadaki etkin dozunu belirlemede farklı bir yöntem denemek ve bu yöntemin başarısını standart KS uygulama ve doz arttırma protokolüyle karşılaştırmaktı. Bu çalışmaya ilk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanan ve 50 mg/gün KS ' ye yanıt vermeyen 80 polikistik overli infertil hasta alındı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. 1.gruba ise hastaların adet düzenlerinden bağımsız olarak aynı siklus içerisinde progesteronla indüklenmiş kanamayı takiben KS verildi.2.gruba klasik KS uygulama ve doz arttırma protokolü uygulandı.

Bu çalışmada KS'nin efektif dozunu bulmak için bu yeni yöntem ile standart KS uygulama ve doz artırma protokolünü birbiriyle matür follikül elde etmek için geçen toplam tedavi süresi, endometriyal kalınlık, endometriyal kan akımı, matür follikül gelişen KS dozu, matür follikül sayısı ve gebelik üzerine olan etkileri açısından karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi

Kontraseptif bir yöntem uygulamadan, haftada en az iki kez düzenli bir cinsel yaşama rağmen, bir yıl süreyle gebelik oluşmamasına infertilite adı verilir. İnfertilite probleminin üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir (6). İnfertilite, primer ve sekonder olarak iki şekilde değerlendirilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite, buna karşılık daha önce gebelik oluşmasına rağmen, bir başka gebeliğin oluşmamasına sekonder infertilite adı verilir. Kadın yaşamının menopoz, puberte, gebelik gibi dönemlerinde gebelik oluşması mümkün değildir veya zordur, buna da fizyolojik infertilite adı verilir.

İnfertilite problemi olmayan bir çiftin her ovulatuar siklus başına hamile kalabilme şansı %25 civarındadır. Kontrasepsiyon kullanmayan normal çiftlerin %57'si ilk üç ayda, %72'si altı ay içinde, %85'i bir yıl ve %93'ü ise iki yılsonunda gebe kalabilmektedir. İnfertilite, sadece kadına veya erkeğe yada her ikisine ait nedenlerle ortaya çıkabilir.

Erkek faktörü infertilitenin %35'ini oluşturmaktadır. Kadın infertilitesinde en sık nedenler; %40 oranında ovulasyon bozukluğu, %40 tubal patoloji, %10'dan az olarak da anatomik bozukluklardır (7).

2. 2. Üreme Fizyolojisi

Gebelik oluşumunu sistematik bir şekilde düşünmek, infertilitenin değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilir. Üreme fizyolojisini kısaca gözden geçirmek gerekirse, üreme çağındaki bir kadında her ay overlerde bir grup primordial folikül uyarılmakta ve aralarından seçilen bir folikül mayoz bölünme sürecini başlatmaktadır. Primordial folikül döneminden matür oosit aşamasına dek sürecek olan gelişme süreci çok uzun bir süre teşkil etmektedir. Foliküler gelişim yaklaşık üç aylık bir dönemi kapsar (8). Gelişen folikül, ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bülünmenin diploten aşamasında duraklar. Folikül stimüle edici hormon (FSH) etkisi altındaki dominant folikül gelişimini sürdürdükçe artan oranda estradiol (E_2) salgılayacaktır. Folikül belirli bir gelişimi tamamladığında artan E_2 düzeyi luteinizan hormon (LH) salgısını tetikler ve LH düzeyindeki hızlı artış uyarısıyla mayoz bölünmenin birinci aşaması tamamlanır (9). Yaklaşık 24- 36 saat sonra oosit folikül dışına atılır. Oosit bu dönemde mayoz bölünmenin metafaz aşamasında beklemektedir. Oosit tubal fimbrial uçlar yardımı ile tuba içerisine girer, tubal silia hareketlerinin ve tuba kontraksiyonlarının etkisi ile uterusa doğru ilerleyerek ampulla bölgesine ulaşır. Ampullar bölgeye ulaşan sperm ile fertilizasyon gerçekleştiği taktirde oosit ikinci mayoz bölünmesini tamamlar. Kapasitasyon işlemini tamamlayan ve oosite ulaşan sperm, oositi saran zona pellusidaya bağlanır. Akrozom reaksiyonu ile korona radiata tabakasını ve zonayı yıkan enzimler ortaya çıkar ve sperm nükleusu oosit sitoplazması içerisine ulaşır. Fertilizasyonu takiben yaklaşık üçüncü günde gelişen embriyo tubadan uterus içerisine geçer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidadan kurtularak endometrial duvara implante olur. İmplantasyonu takiben trofoblastların endometrial duvara invazyonu ile intra uterin hayat başlamaktadır.

2. 3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirilmesi detaylı bir şekilde eşlerin her ikisi ile birlikte yapılmalıdır. İnfertilitenin çiftin ortak problemi olduğunu vurgulamak ve olayın nedenlerinin eşlerce daha iyi anlaşılabilmesi için uygun ortam sağlamak gereklidir.

2. 3. 1. Anamnez

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde detaylı bir anamnez önemli ipuçları taşımaktadır. İnfertil çiftin anamnezi alınırken aşağıdaki bilgiler sorgulanmalıdır:

- Evlilik süresi
- İnfertilite süresi
- Daha önce kontrasepsiyon uygulayıp, uygulamadıkları
- Mevcut evlilikten veya varsa başka bir evlilikten daha önce gebelik oluşup, oluşmadığı
- Menarş yaşı
- Menstrüel siklus süresi
- Koital frekans
- Sistemik bir hastalık olup, olmadığı (tüberküloz, diabet, tiroid hastalığı gibi)
- Geçirilmiş operasyon olup, olmadığı (apendektomi, adneks operasyonu, servikal konizasyon gibi genital sistemi ilgilendiren operasyonlar) (10)

2. 3. 2. Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında aşağıdaki özellikler incelenmelidir:

- İnspeksiyon: Vücut gelişimi ve yapısı, kıllanma durumu, akne varlığı, memelerin gelişimi ve tiroid guddesinin boyutları.
- Jinekolojik muayene: Dış genital organların yapısı, serviksin şekli ve konumu, uterus boyutları ve komşu organlarla ilişkisi, adnekslere ait kitle olup olmadığı ve mobilitesi, uterosakral nodülarite (endometriozis) ve son olarak da memede galaktore kontrolü ile jinekolojik muayene tamamlanmalıdır.

2. 4. Ovulatuar Faktörler

Menstrüel siklusta, ovulasyonla sonuçlanan folikül gelişimi ve ovulasyon sonrasında gelişen luteal faz birlikte ovulatuar faktörü oluşturur. Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler. Üreme çağındaki kadınlarda normal menstrüel siklus uzunluğu 25 ila 35 gün arasında değişmekle birlikte, genellikle 27- 31 gündür. Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde göğüslerde şişkinlik ve dismenore gibi belirtileri olan kadınlar genellikle ovulatuardır (11). Kadında folikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucunda ovulasyon olmamasına anovulasyon denir. Normal ovulatuar siklusa sahip kadınlarda bazen anovulatuar sikluslar oluşabilir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen vakalarda testler tekrar edilmeli veya başka bir testle konfirme edilmelidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde anovulasyon tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemisi olanlar dışında anovulatuar infertil kadınlar iki ana gruba ayrılırlar:

-WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm olan endojen östrojen aktivitesi olmayan primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuar kadınlar.

-WHO Grup II: Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan anovulatuar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu polikistik over sendromu hastasıdır.

2. 5. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %4-8 olarak bildirilmektedir (12). İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir. Aradan geçen 70 yılda PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. 2003 yılında

düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer etiolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (Tablo 1)

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

Kronik anovulatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reprodüktif- metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır.

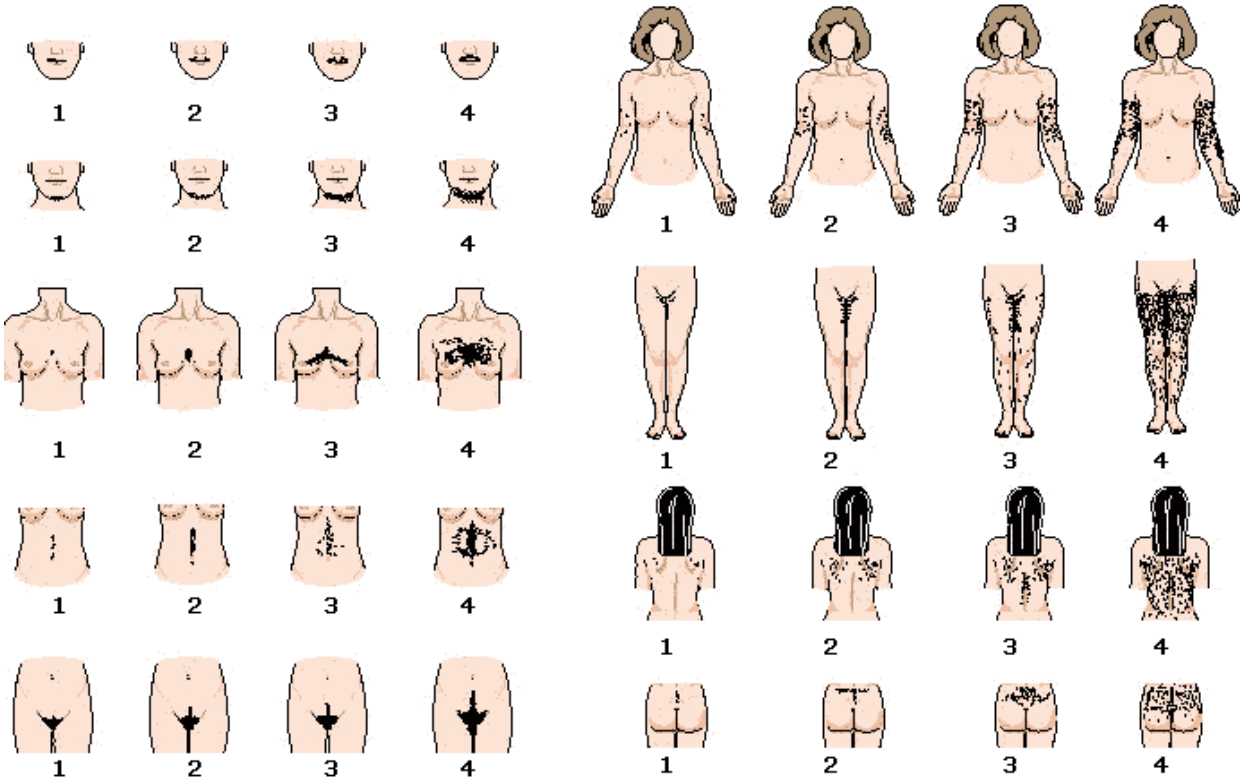
Tablo 1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

1990 NIH tanı kriterleri
1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etiolojik nedenlerin ekarte edilmesi
2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*
1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etiolojik nedenlerin ekarte edilmesi
* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

2. 5. 1. Klinik ve Laboratuar

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirşutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2) Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilir. PKOS'li olgularda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir.

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutismusta kantitatif değerlendirme, standart derecelendirme sistemi olarak kabul edilen Ferriman-Gallwey FG) skorlama sistemi ile yapılmaktadır. Bu semikantitatif skorlama sistemi, kıl gelişiminin 11 veya 9 vücut bölgesinde incelenmesine yönelik olarak iki farklı şekilde tanımlanmış olup daha çok 9 bölgede yapılan değerlendirme şekli önerilmektedir. Buna göre üst dudak, alt çene, göğüs, göbek üstü, göbek altı, kollar, uyluk üst iç bölgeler, sırt ve lumbosakral bölgelerde kıllanma 0 (terminal kıl yok) - 4 (aşırı terminal kıl büyümesi) arasında skorlandırılmaktadır. Bu sisteme göre normal kadınlarda FG skoru ortalaması 4 olarak belirlenmiş olup, skoru 8 ve üzerindeki olgular hirsutik kabul edilmektedir. FG skoru tek tek alanlarda 0-2 arasında olup total skoru 8 ve üzerinde olan olgular hafif hirsutik olarak kabul edilirken, orta derecede hirsutismusta tek tek alanlarda skor 1-3 arasında gözlenir. Şiddetli hirsutismusta ise FG toplam skoru 16 ve üzerinde olup tek tek alanlarda ise 3-4 arasındadır.



Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirşutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

PKOS'de obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir. Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'li hastalara ek riskler getirmektedir (13). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır.

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (14). PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifolliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovulasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir. PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirşutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirşutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etioloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun > 200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17(OH)Progesteron düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili

bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'de %30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar. PKOS tanısında 1990 NIH kriterleri yerine 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerinin kullanımı konusunda tartışmalar süregelmektedir (15). Yeni tanı kriterleri PKOS tanımına yeni fenotipler eklemektedir (örneğin; hiperandrojenizmi olmayan bir olgu PKOS tanısı alabilmektedir). Bu yeni fenotiplerin sendromu temsil edip etmediği ve klasik PKOS tanımıyla ortak ve ayrılan yönlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları

Hirşutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterus kanaması	%30
Normal menstrüel patern	%22

2. 5. 2. Etyopatogenez

Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

a. Gonadotropin sekresyon defektleri

PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir. PKOS'li hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir**.** Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LHβ gen ekspresyonunu FSHβ gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogenezde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (16).

b. Steroidogenez değişiklikleri

PKOS'de over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler, ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'li hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH)Progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu

sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir. Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır**.** İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'li hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11β(OH)Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir**.** Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ye yanıttan kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'de DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (17). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

c. İnsülin salınım ve etki bozuklukları

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur. PKOS'de insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir**.** İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (18). Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz. PKOS'de insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin

reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glikoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı post reseptör defekt) saptanmıştır.

d. Genetik faktörler

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur. Genetik faktörler sendromun gerek reprodüktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'li hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir**.** Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glikoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (19).

2. 5. 3. Tedavi

PKOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır. PKOS'de uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kombine oral kontraseptifler menstrüel siklusu düzenlerler, endometrium üstünde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi

algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınamazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır**.** Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtsız hastalarda ikinci basamak ekzojen gonadotropinler kullanılabilmektedir (hMG, uFSH, recFSH)**.** Over diyatermisi gibi cerrahi ovülasyon indüksiyon metotları, PKOS'de küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla denenmiştir. Bu metotların postoperatif adezyon gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle yalnızca klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır (20).

2. 6. KLOMİFEN SİTRAT

Klomifen sitrat anovulasyon tedavisinde en yaygın olarak kullanılan güvenli ve nispeten ucuz bir ilaçdır (21).

2. 6. 1. Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Kimyasal olarak KS selektif östrojen reseptör modülatör aktivitesi, östrojen agonist ve antagonist etkisi olan nonsteroidal trifenil etilen derivesidir. Farmakolojik olarak cis ve trans formları mevcuttur, enklomifen ve zuklomifen olarak adlandırılır. Asıl ovulasyonu uyarıcı izomer enklomifen'dir oysa ilacın uzun etkili olmasını sağlayan izomer zuklomifen'dir (21). Günümüzde elde edilen KS bileşikleri enklomifen predominansına yönelmiştir. Enklomifen seviyeleri alımından sonra kanda hızla yükselir ve birkaç gün sonra tespit edilemeyecek konsantrasyona düşer. Zuklomifen daha yavaş atılır, daha az aktif olan bu izomer, alımından 1 ay sonra bile dolaşımda tespit edilebilir ve ardışık tedavilerde overde birikebilir (22).

2. 6. 2. Klomifen Sitrat'ın Etki Mekanizması

Klomifen sitrat etkisini östrojen reseptörlerini bloke ederek gösterir, yapısal benzerliğinden dolayı tüm vücuttaki östrojen reseptörlerine bağlanır. KS'nin östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatlerken, haftaları bulabilen uzamış bir

periyodda olur. Böylece nukleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller**.** Bu engelleme Hipotalamus – Hipofiz sisteminde olunca östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkacağından hipofizden FSH ve LH salınımı artar. Normal bir kadına KS verildiğinde gonadotropin salınım sıklığı artar ama salınım amplutüdleri değişmez oysa PKOS olan bir hastaya verildiğinde gonadotropin salınımının hem sıklığı hem de amplütüdünün arttığı gösterilmiştir. (Resim-1) (21).

2. 6. 3. Endikasyonlar

Klomifen sitrat tedavisinden en çok yararlanan hastalar anovulatuar infertilitesi olan kadınlardır. Anonovulatuar infertilitede KS tedavisi sadece dolaşan östrojen düzeyi gonadotropinler üzerinde negatif feedback oluşturacak düzeye geldiğinde etkilidir. KS'a cevabı oluşturacak yeterli östrojen düzeyini tespit etmek zordur. Buna rağmen progesteron uygulanmasından sonra oluşan çekilme kanaması, dolaşımdaki yeterli östrojenin klinik yansıması olarak kabul edilebilir. Ovulatuar infertilitede ise KS multifoliküler gelişimi stimüle ederek özellikle de olası bir ovulasyon disfonksiyonunu düzelterek gebeliği sağlamaktadır (23).

KS tedavisi pulsatil GnRH salgılayacak bir hipotalamusu ve buna gonadotropin salgılanması ile cevap verecek sağlam bir hipofiz bezi olan WHO grup II PKOS'li hastalar için ilk seçenektir. KS ayrıca açıklanamayan infertilite gibi ovulatuar hastalarda ovulasyonun değerini arttırmak veya multifoliküler ovulasyon içinde kullanılır. Öte yandan Sheehan sendromu ve Kalman sendromu gibi hipotalamo-hipofiz aksı defektif kadınlarda veya dolaşan östrojen seviyesi çok düşük olan (WHO Tip I ve III) hastalarda kullanılması uygun değildir. Ayrıca over kisti olan hastalarda da kullanılmamalıdır.

2. 6. 4. Klomifen Sitrat Tedavi Rejimleri

İlaç uygulaması adet siklusunun 3-5. günleri arasında başlanabilir. Oligomenore veya amenoresi olan hastalarda herhangi bir gün başlanabilir ancak uygulayıcılar genellikle tedaviye bir progesteron çekilme kanaması yaptırdıktan sonra başlamayı tercih etmektedir.

İlk siklusta tedaviye 50mg/gün başlanır, tedavi süresi 5 gün olarak belirlenmiştir. Ovulasyon olmaması halinde takip eden sikluslarda ilacın dozu 50mg/gün arttırılır. Teorik olarak günlük dozun 250 mg.a kadar arttırılabileceği kabul edilse de, pratikte 150 mg/gün ile ovulasyon elde edilemezse farklı bir ilaca geçmek tercih edilmektedir. Ovulasyon sağlandıktan sonra, aynı doz gebelik oluşana veya toplam tedavi süresi 6 siklusu bulana kadar tekrarlanır. Bir kez efektif doz tespit edildiğinde, ovulasyonda kayıp yoksa dozu arttırmaya gerek yoktur (21).

2. 6. 5. Klomifen Sitrat Tedavi Sonuçları

Klasik olarak KS ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda %60-90 ovulasyon görülmüştür. Ovulasyon cevabının %70'inden fazlası 50mg veya 100mg KS dozuna cevaben oluşmuştur. Üç başarılı ovulasyondan sonraki kümülatif gebelik oranı %70'dir (24). Tüm çalışmalarda ovulasyon sağlanmış tedavilerdeki siklus başına gebelik oranı %15'dir (25). Amenoreik kadınlar oligomenoreik kadınlardan daha fazla gebe kalırlar. Bunun sebebi muhtemelen bu hastalarda altta yatan başka infertilite sebebi olması ve aslında ovule olabilmeleridir. Genel olarak kabul gören KS ile 6 ovulatuar siklusa rağmen gebelik oluşmaz ise diğer infertilite sebeplerinin sorgulanması, başka bir neden bulunamaz ise tedavi stratejisinin değiştirilmesidir.

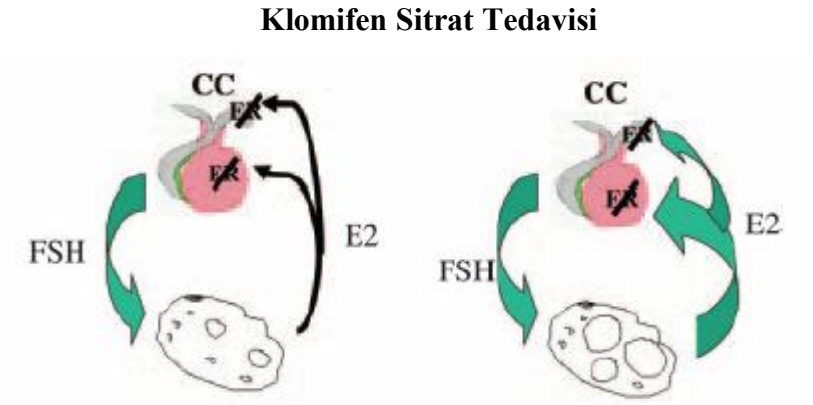
2. 6. 6. Klomifen Sitratın Antiöstrojenik Etkilerine Bağlı Yan Etkileri

Göreceli olarak farklı yarılanma ömrüne sahip KS izomerlerinin ovulasyonu sağlamasına rağmen gebelik oranlarının düşük olması, endoserviks ve endometriumdaki antiöstrojenik etkileri ile açıklanabilir. Birçok çalışmada çeşitli modellerde, KS'nin endometrial büyüme ve maturasyona, servikal mukusun kalitesine olan yan etkileri gösterilmiştir. Genel olarak bu etkilerin uzun süreli tedavi veya yüksek dozda tedavi sonrası olduğuna inanılır**.** KS'nin antiöstrojenik etkisindeki en önemli hedef

endometriumdur. Bu durum gebelik oranlarındaki azalmayı ve yüksek abortus oranlarını açıklayabilir. KS tedavisi alan kadınların %30'undan fazlasında, endometrial kalınlığın implantasyonu sağlayacak seviyenin altında kaldığı bulunmuştur**.** Gebelik oluşması için gerekli endometrial kalınlığın kesin sınırı merkezden merkeze değişir. Bununla birlikte genel olarak endometrial kalınlık 5 veya 6 mm.nin altında olduğunda anlamlı olarak gebelik oranlarında azalma görülür**.** Ek olarak başarılı bir implantasyon reseptive bir endometriumla, senkronize gelişen gland ve stromayı gerektirir. Geç luteal faz ve peri implantasyon basamağındaki azalmış uterin kan akımı KS tedavisinin kötü sonuçlarını açıklayabilir (26).

Özet olarak KS'nin antiöstrojenik etkilerinin, gebelik oranlarına etkilerini sayısal olarak belirtmek zordur. Kişisel farklılıkların ortaya çıkmasının muhtemel nedeni, KS'nin farmakokinetiğinin kişisel farklılığı, ER geri dolum hızı, aktivasyonunun karmaşıklığıdır. KS tedavisinde gebelik hızı açıklanamayan infertilitesi olanlardan daha fazladır. Bu farkın muhtemel nedeni PKOS'li hastaların antiöstrojenik etkiye daha az maruz kalmalarıdır**.**

Resim-1 : Klomifen Sitratın Etki Mekanizması



Klomifen sitrat etkisini östrojen reseptörlerini bloke ederek gösterir, KS'nin östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatlerken, PCOS'lu hastalarda haftaları bulabilen uzamış bir periyodda olur. Böylece nukleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller**.** Bu engelleme Hipotalamus – Hipofiz sisteminde olunca östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkacağından hipofizden FSH ve LH salınımı artar.

2. 7. Transvaginal ve Doppler Sonografi

2. 7. 1. Transvaginal USG

Transvaginal USG, over rezervinin değerlendirilmesinde, folikül monitörizasyonu, uterus ve endometriuma ait patolojilerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. USG ile overlerin değerlendirilmesinde antral folikül sayısına göre bir derecelendirme (grading) yapılmaktadır. Buna göre her overde toplam antral folikül sayısı 4 ve altında olanlar Grade I, 4 ila 6 arasında olanlar Grade II, 7 ve 10 arasında olanlar ise Grade III, 10'un üzerinde olanlar ise Grade IV olarak adlandırılmaktadır. Grade I ve II overlerin ovulasyon indüksiyonundaki cevabı yetersizdir. Grade III ve IV overler iyi cevap veren ve bazen aşırı yanıt gösteren overlerdir (27).

Vaginal USG, folikül boyutunun izlenmesinde ve hCG zamanının belirlenmesinde önemlidir. USG'de matür folikül (folikülün içten içe 18-19 mm.lik ölçüme ulaşmasıdır) tespitinde hCG uygulanır. Ayrıca overde mevcut olabilecek persistan kistik yapılar, korpus luteum veya endometrioma benzeri yapılarda dikkatle değerlendirilir ve kayıt edilir. Folikülometrinin son aşamasında uterus ve endometriumda gözden geçirilerek endometrial gelişimin ve bu gelişimin folikül boyutları ile olan uyumu izlenir. Endometriumun ekojenik yapısı üç tipte değerlendirilir (28).

Tip I Endometrium: Proliferatif görünüm; endometrium 3 çizgi (triple line) görünümü taşır.Her iki myometrial sınır ve iki endometrial yüzey bileşkesinde oluşan hiperekojen hatlar üçlü çizgi görünümü oluşturur.

Tip II Endometrium: Sekretuar görünüm; Üçlü çizgi yapısı kaybolmaya başlar, üçlü çizgiyi oluşturan hat ile endometrium arasındaki ekojenite farkı ortadan kalkar, endometrium kalın ve hiperekojen yapıdadır.

Tip III endometrium: Menstrüel görünüm; endometrium ince ve mikst ekojenitededir.

2. 7. 2. Doppler Ultrasonografi

Doppler velosimetri vasküler invazyonun non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüsere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme; Doppler kayması, kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açıyla doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır. Renkli transvaginal Doppler ultrasonografi, uterus, myometrium, endometrium ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun bilinmesinde elde mevcut tüm diğer muayene yöntemlerinden daha fazla önem taşımaktadır (29).

Uterusu besleyen kanın büyük bir bölümü a. uterina, az bir bölümü ise, a. ovarikadan gelir. A.uterina, myometriumun dış üçte birlik kısmına uzanan a. arkuataya ayrılır. A. arkuata da myometrium endometrium sınırını geçtikten sonra a. basalis, a. spiralise dönüşen a. radialise ayrılır. A. basalis, endometriumun stratum basalisini besleyen kapiller yatağına açılır. A. spiralis ise, endometriumun içine uzanır ve endometriumun stratum fonksiyonalisini besleyen geniş bir kılcal damar yatağına açılır.

Kan akım profillerinin değerlendirilmesi, semikantitatif olarak RI ve PI ile yapılmıştır. Bu değerler, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki vaskülarizasyon derecesini ve işlevsel durumunu yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve ona uygun yüksek damar direncini göstermektedir. Periferik venöz kandaki hormonlar ve a. uterinanın kan akım parametrileri arasında kompleks bağlantılar mevcuttur (30). Proliferasyon fazında kadınların çoğunda a. uterinada daha düşük bir endiastolik akım saptanmaktadır. Normal bir menstrüasyon siklusunda, proliferasyon ve sekresyon fazları arasında, enddiastolik kan akım hızlarında ani artışlar saptanabilmektedir. Battaglia ve arkadaşlarınında (31) bildirdiği gibi en düşük damar direnci, implantasyonun en sık meydana geldiği luteal fazda oluşmaktadır.

Normal bir menstrüel siklusda spiral arterlerde, daha büyük çaplı a. uterinaya göre daha düşük kan akım hızı ve daha düşük damar direnci bulunur. Endometrial perfüzyon verileri yardımıyla hem implantasyon başarı oranlarında hem de idiopatik infertilitede tek başına a. uterinanın perfüzyon değerlendirmesine kıyasla daha kesin tahminlerde bulunmak mümkündür.

Renkli transvaginal Doppler sonografi, artan deneyimle birlikte bir muayene yöntemi olarak infertil kadınlara yaklaşımda yerini kanıtlamıştır. Menstrüel siklusta normal şartlarda uterin arterdeki rezistans indeksi, ovulasyondan önce ve sonra yüksek, mid-luteal fazda ise düşüktür (32). Ovulasyonsuz sikluslarda, a. uterinada RI'nın sürekli artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bazı infertil hastalarda endiastolik kan akımı saptanamamaktadır.

Ster ve arkadaşları (30), embriyo transferi günündeki gebelik olasılığını a. uterinanın PI değerleri yardımıyla hesaplamışlardır. Buna göre, gebelik ihtimalinin a. uterinadaki PI değerinin orta değerdeyken en yüksek olduğunu, PI> 3,0 iken gebelik

oluşmadığını tespit etmişlerdir. Veriler, implantasyon oranının ve pulsatilite indeksinin birbiriyle ters orantılı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, uterin kanlanmanın Doppler sonografisi endometriumun reseptivitesinin değerlendirilmesi için iyi bir yöntem olup, asiste reprodüksiyonun klinik yönetiminde önemli bir role sahiptir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 2007 – Aralık 2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) İnfertilite Polikliniği'ne (Erzurum, Türkiye) başvuran polikistik over sendromlu (2003 Roterdam kriterlerine göre USG'de supkapsüler 2-8 mm çapında 12 veya üzeri antral follikül varlığı veya 10 cm3'den büyük over hacmi) 80 infertil hastada (192 Siklus) yapıldı. Çalışma için AÜTF etik komitesinden onay alındı.

Tüm olguların tedavi öncesi jinekolojik ve obstetrik öyküleri alındı. Fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. Tüm olguların bazal hormon düzeylerini saptamak amacıyla siklusun 3.gününde serum FSH, LH ve E2 seviyeleri çalışıldı. Hasta eşlerine 2-8 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi (spermiyogram) yapıldı. Sperm değerlendirilmesinde sayı ve motilite WHO-1999 kriterlerine göre (42), morfoloji Kruger Strict kriterlerine göre değerlendirildi (33). En az 15 gün arayla yapılmış 2 normal sperm testinin varlığında erkek faktörü olmadığına karar verildi. Tubal geçiş normal HSG varlığı veya L/S'de normal geçiş tespit edilen hastalar dışındaki kadınlara HSG yapılarak değerlendirildi

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ve infertilite süresi sırasıyla (ortalama, ±standart sapma), 28,21 (18-38, ±2,02 yıl), 3,71 (1-13, ±1,21 yıl) ' dı. Hastaların adetin ortalama 3. günü E_2, FSH ve LH düzeyleri sırasıyla (ortalama ± standart sapma) 51,53±10,77 mIU/mL, 6,69±0,83 mIU/mL ve 12,25±1,81 mIU/mL olarak bulundu. PKOS'lu hastaların tanısı, 2003 Rotterdam kriterleri göz önüne alınarak konuldu. Olgular polikistik overli, infertilite tanısı almış olan, overyan veya adneksial cerrahi geçirmemiş, infertiliteye sebep olacak erkek faktörü olmayan, Histerosalpingografide (HSG)'de bilateral tubal açıklık olduğu tesbit edilmiş, hipotroidi, hiperprolaktinemi gibi başka bir endokrin hastalığı olmayan hastalardan seçildi.

Hastaların menstrüel siklus süresi sorgulanarak, 35 günden daha uzun menstrüel kanama sıklığı oligomenore, 6 aydan daha fazla süredeki kanama sıklığı amenore olarak değerlendirildi. Tüm hastalara 3. gün hormon profili ve transvajinal ultrason bakıldı (Aloka-SSD α10; Tokyo, Japonya). USG'de 10 mm'nin üzerinde folikül tespit edilen hastalar o siklus tedaviye alınmadı.

İlk kez infertilite tedavisi alacak çalışma kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya katılmayı kabul ettiklerinde hastaların tedavisine iştirak etmeyen farklı bir doktor tarafından kliniğe başvurma sırasına göre tek veya çiftli rakamlarla numaralandırılarak rastgele iki gruba ayrıldı. Tek rakamlardan oluşan 1. gruba aynı siklus içerisinde doz arttırma protokolü olan kontinü step-up protokolünün (KSU) uygulanmasına, çift rakamlardan oluşan 2.gruba standart KS uygulama ve doz arttırma protolokü olan step-up (SU) protokulünün uygulanmasına karar verildi.

Grup' I deki hastaların KS uygulaması ve doz arttırılması KS'nin son dozundan 10 gün sonra progesteronla indüklenmiş menstrüel kanamayı takiben yapılırken, grup II de hastaların spontan menstrüel siklusu beklenerek yapıldı.

Bu çalışmaya siklusun 3,4,5,6,7. günleri 50mg/gün KS (klomifen sitrat) verilen ve son KS dozundan sonra, 10 gün içerisinde matür follikül (18 mm ve üstü follikül) geliştirmeyen polikistik overli infertil hastalardan 80 hasta alındı. Bu hastalar hastaların tedavilerine iştirak etmeyen farklı bir doktor tarafından kliniğe başvurma sırasına göre tek veya çiftli rakamlarla numaralandırılarak rastgele iki gruba ayrıldı. 50 mg/gün KS dozu ile son KS dozundan sonra 10 gün içerisinde matür follikül geliştiremeyen ve 1.gruba dahil edilen hastalara diğer adetlerini beklemeksizin 50 mg/ gün KS son dozundan 10 gün sonra 10 mg/gün Medroksiprogesteron Asetat (Farlutal tbl 5 mg) 5 gün verildi. Progesteron çekilme kanamasının 3. günü toplam 5 gün olacak şekilde 100 mg/ gün KS başlandı. 100 mg/gün KS alan ancak son KS dozundan sonra 10 gün içerisinde matür follikül geliştiremeyen hastalar 100 mg/gün KS dozuna dirençli kabul edildi. Bu hastalara yine aynı şekilde son KS dozundan 10 gün sonra 10 mg/gün Medroksiprogesteron Asetat (Farlutal tbl 5 mg) 5 gün verildi. Progesteron çekilme kanamasının 3. günü toplam 5 gün olacak şekilde 150 mg/ gün KS başlandı. Bu dozdaki KS ilede son dozdan sonraki 10 gün içerisinde matür follikül geliştiremeyen hastalar KS' ye dirençli kabül edildi. 1.grupta uygulan yönteme kısaca kontinü step-up (KSU) yöntemi denildi. 2.gruptaki hastalara sonraki siklusun 3,4,5,6,7. günleri 100 mg/gün KS verildi. Bu grupta 100 mg/ gün KS ile son KS dozundan sonra 10 gün içerisinde matür follikül elde edilemeyen hastalar 100 mg/gün KS dozuna dirençli kabul edildi ve bu hastalara diğer siklusun 3,4,5,6,7. günleri 150 mg/ gün KS verildi. Bu dozdaki KS ile de son KS dozundan sonra 10 gün içerisinde matür follikül geliştirmeyen hastalar KS' ye dirençli kabül edildi. 2.grupta uygulan yönteme kısaca step-up (SU) yöntemi denildi.

Amacımız bu şekilde KS uygulanan 2 grup hastayı matür follikül elde etmek için geçen toplam tedavi süresi, matür folikül gelişen KS dozu, matür follükül sayısı,

endometriyal kalınlık, endometriyal kan akımı ve gebelik üzerine etkileri açısından araştırmak ve sonuçlarını karşılaştırmaktı.

.

Tüm gruplarda folikül monitorizasyonu, hastaların hangi grupta olduğu bilinmeksizin aynı araştırmacılar tarafından (Doç.Dr.Yakup Kumtepe ve Dr.Kemal Kılıç) bakıldı. Hastalara tedavi bitiminin 3. günü transvajinal ultrasonografi bakılarak, folikül çapı, endometriyum kalınlığı ve tipi değerlendirilip kaydedildi. Ultrasonografik ölçümler, tespit edilen önde giden folikül çapına göre günlük ya da günaşırı, matür folikül kabul edilen ≥18mm çapa ulaşıncaya kadar takip edildi. Matür folikül geliştiği gün endometriyal kalınlık, fundal bölgede, midsagital hatta her iki endometrial çizgiyi içerecek şekilde ölçüldü.

Matür follikül gelişen tüm hastalarda kan akımı üzerine sirkadien ritmin etkilerini hariç tutmak için Doppler ölçümleri sabah saat 8-12 arasında yapıldı (34). Hastalar USG bakılmadan önce yaklaşık 15 dakika dinlendirildi. Eksternal etkileri minimalize etmek için mesane boşaltıldıktan sonra uterin ve spiral arter Doppler akımı ölçüldü. Tüm Doppler USG değerlendirmeleri 5-6,5 MHz transvajinal renkli ve pulsed Doppler usg kullanılarak yapıldı. Uterin arter kan akımını ölçmek için, uterin arter serviksin lateralinde internal os hizasında parasagital kesitte görüntülendi. Doppler ışını, daha sonra mümkün olan en büyük frekans kayması sağlanacak şekilde uterin damar pakesine yönlendirilerek uterin arter rezistans indeks (RI) ve pulsatilite indeksleri (PI) bilateral ölçüldü. En az 3 benzer ardışık Doppler dalga formu kayıt edildi ve her bir arter için belirlenen en iyi tek trase analiz için seçildi. İstatistiksel değerlendirme için, sağ ve sol tarafta belirlenen ölçüm değerleri ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Spiral arter kan akımı ölçümü için endometrium longitidunal olarak görüntülendi. Myometrium ile endometrium arasındaki hipoekoik alan başlangıcında spiral arter tespit edilerek kan akımı RI ve PI indeksleri ölçüldü.

Her 2 grupta hastaların homojenizasyonunu sağlamak için matür folikül geliştiği gün ovulasyonu tetiklemek üzere 10.000 IU İM hCG verildi ve takibinde zamanlanmış cinsel ilişki önerildi. hCG sonrası 8. gün hastalara serum progesteron düzeyi bakıldı. 8 ng/ml'den fazla progesteron düzeyi varlığı ovulasyon olarak kabul edildi. Hastalar ayrıca KS yan etkileri açısından sorgulandı. hCG verilmesinden 15 gün sonra menstrüel kanama olmamışsa kan βhCG düzeyine bakıldı, 20 mIU/mL üstü gebelik kabul edildi.

Matür follikül gelişene kadar gecen toplam tedavi süresi her 2 gruptada her hasta için tek tek hesaplandı.

Gruplardaki bireylerin tedavi uygulanmadan önceki tanımlayıcı özelliklerinin (yaş, hormon profili, infertilite tipi ve süresi) istatistiksel ölçümleri PROC MEANS kullanılarak (ortalama, min-max, standart sapma) değerlendirildi. Gruplar arası farklılık yaş, infertilite süresi, hormonal profil, ve ultrasonografik ölçümlerde frekans tabloları oluşturularak (PROC FREQ), infertilite tipi, endometrial tip, gebelik ve ovulasyon oranları arasındaki fark ki-kare testi ile belirlendi. P değeri <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı kabul edildi. Gruplar arası farklılıklarda $0.05 < P < 0,10$ eğilim olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde SAS sistem for Windows versiyon 8 kullanıldı (SAS, 1998) (35).

4-BULGULAR

Çalışmaya katılan kadınların karekteristik özellikleri Tablo 1 ‘ de özetlenmektedir Hastaların yaşları ve infertilite süreleri her 2 grup arasında bir farklılık arzetmemiştir. Çalışmamıza katılan kadınların ortalama yaşları 28,21±2,02 ve infertilite süreleri ise 3,71+1.21 yıldı. Bu bulgular hastaların yaşları ve infertilite süreleri açısından gruplar içerisinde homojen olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Hasta gruplarının jinekolojik karakteristikleri.

	Kontinü step-up Grubu				Step-up Grubu						
	Folikül +		Folikül -		Folikül +		Folikül -	İstatistiksel önem, P <			
Değişken	100 mg/gün KS (n=27)	150 mg/gün KS (n = 3)	150 mg/gün KS (n =10)		100 mg/gün KS (n =33)	150 mg/gün KS (n = 2)	150 mg/gün KS (n = 5)	OSH	KSUY	KSD	KSUY x KSD
Yaş (yıl)	28,78	28,67	25,90		26,82	29,50	29,60	2,02	0,64	0,86	0,17
İnfertilite süresi (yıl)	3,81	4,50	4,50		2,76	1,50	5,20	1,21	0,33	0,25	0,49

Folikül + = İlgili Klomifen sitrat dozunda matür folikül gelişmesi durumu
Folikül - = İlgili Klomifen sitrat dozunda matür folikül gelişmemesi durumu
KS= Klomifen sitrat
n= Hasta sayısı
OSH = Ortalama standart hata.
KSUY= Klomifen sitrat uygulama yöntemi
KSD= Klomifen sitrat dozu

Hastaların 100 ve 150 mg/gün KS dozlarında matür folikül gelişip gelişmediği ve kullanılan yönteme göre adet düzenlerinin ve infertilite tiplerinin dağılımları tablo 2’de gösterilmiştir. KSU yöntemindeki toplam 40 hastadan 8 tanesinde adetler düzenliydi ve bu

8 hastadan 5'inde 100 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişirken 3 hastada 150 mg/gün KS dozunda dahi matür follikül gelişmedi. KSU yöntemindeki toplam 40 hastadan 25 tanesi oligomenoreikti ve bunlardan 16 tanesinde 100 mg/gün KS dozunda matür folikül gelişirken 3 tanesinde 150 mg/gün KS dozunda matür folikül gelişti. 6 hastada ise 150 mg/gün KS dozunda dahi matür follikül gelişmedi. SU yöntemindeki toplam 40 hastadan 6 tanesinde adetler düzenliydi ve bu 6 hastadan 4 tanesinde 100 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişirken, 1 hastada 150 mg/gün KS dozunda matür folikül gelişmiş, 1 hastada ise 150 mg/gün KS dozunda dahi matür follikül gelişmemiştir. SU yöntemindeki toplam 40 hastadan 26 tanesi oligomenoreikti ve bunlardan 22 tanesinde 100 mg/gün KS dozunda matür folikül gelişirken 1 tanesinde 150 mg/gün KS dozunda matür folikül gelişti. 3 hastada ise 150 mg/gün KS dozunda dahi matür follikül gelişmedi

Tablo 2. Hasta Gruplarının Jinekolojik karakteristikleri.

	Kontinü step-up			Step-up				
	Folikül +		Folikül -	Folikül +		Folikül -	İstatistiksel önem, P <	
Değişken	100 mg/gün KS (n = 27)	150 mg/gün KS (n =3)	150 mg/gün KS (n= 10)	100 mg/gün KS (n = 33)	150 mg/gün KS (n = 2)	150 mg/gün KS (n = 5)	KSUY	KSD
Adet Düzeni								
Amenore	6	0	1	7	0	0	0,08	0,0008
Düzenli	5	0	3	4	1	1		
Hipermenore	0	0	0	0	0	1		
Oligomenore	16	3	6	22	1	3		
İnfertilite Tipi (%)								
Primer	16	0	9	13	1	3	0,07	0,06
Sekonder	11	3	1	20	1	2		

Folikül + = İlgili Klomifen sitrat dozunda matür folikül gelişmesi durumu
Folikül - = İlgili Klomifen sitrat dozunda matür folikül gelişmemesi durumu
KS= Klomifen sitrat
n= Hasta sayısı
OSH = Ortalama standart hata.
KSUY= Klomifen sitrat uygulama yöntemi
KSD= Klomifen sitrat dozu

Hastaların hormon profilleri ve farklı gruplardaki tedavi uygulanan hastaların ortalama siklus sayıları Tablo 3 ‘ de sunulmuştur. Siklus sayıları ve hastaların hormon düzeyleri KS uygulama yöntemi ve dozu bakımından bir farklılık arzetmemiştir. Hastaların ortalama siklus sayıları 2,68±0,62 , hormon düzeyleri ise sırasıyla Estradiol , FSH , LH için 51,53±10,77, 6,69±0,83, 12,25±1,81 ‘ di.

Tablo 3. Çalışma gruplarında ilgili klomifen sitrat dozu ile jinekolojik parametreler ve hormon profili arasındaki ilişki.

	Kontinü step-up			Step-up						
	Folikül +		Folikül -	Folikül +		Folikül -	İstatistiksel önem, P <			
Değişken	100 mg/gün KS (n =27)	150 mg/gün KS (n = 3)	150 mg/gün KS (n =10)	100 mg/gün KS (n =33)	150 mg/gün KS (n = 2)	150 mg/gün KS (n = 5)	OSH	KSUY	KSD	KSUY x KSD
Siklus sayısı	2,19	3,67	2,20	2,55	3,50	2,00	0,62	1,00	0,19	0,80
Estradiol (mIU/mL) [1]	54,48	51,33	48,60	65,42	40,00	49,40	10,77	0,99	0,26	0,60
FSH (mIU/mL) [1]	6,10	6,13	6,83	5,55	9,00	6,54	0,83	0,38	0,11	0,23
LH (mIU/mL) [1]	12,50	14,50	13,20	11,30	15,00	12,80	1,81	0,34	0,59	0,39

[1]Ölçümler adetin 3. gününde belirlenmiştir.
Folikül + = İlgili Klomifen sitrat dozunda matür folikül gelişmesi durumu.
Folikül - = İlgili Klomifen sitrat dozunda matür folikül gelişmemesi durumu.
KS= Klomifen sitrat
n = Hasta sayısı
OSH = Ortalama standart hata.
KSUY=Uygulama yöntemi
KSD= Klomifen sitrat doz

Tablo 4 ‘ de çalışma gruplarında klomifen sitrat dozunun gelişen matür folikül sayısı, progesteron düzeyi ve ultrason parametrelerine olan etkisi gösterilmiştir.

Kullanılan ovulasyon indüksiyonu yöntemi elde edilen matür folikül sayısını değiştirdiği halde (KSU=1,20 vs. SU=2,01, p < 0,001) Klomifen sitrat dozu elde edilen matür folikül sayısını etkilememiştir. (Tablo 4) Ancak elde edilen matür folikül sayısı KSU uygulanan hastalarda doza bağlı olarak azalırken SU uygulanan hastalarda doza bağlı olarak bir artış göstermiştir. (p < 0,005). Matür folikül elde edilen hastalarda progesteron düzeyi ve diğer USG parametreleri kullanılan yönteme ve verilen KS dozuna göre bir değişiklik göstermemiştir. Ancak kullanılan ovulasyon indüksiyonu yöntemi matür folikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresini etkilemiştir. (100 mg/gün KS ile matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi KSU= 34,33 gün iken SU yöntemi için 38,52 gün olmuştur. 150 mg/gün KS ile matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi KSU= 58,33 gün iken SU yöntemi için 67,00 gün olmuştur. p < 0,0001)

Tablo 4. Çalışma gruplarında klomifen sitrat dozunun gelişen folikül sayısı, progesteron düzeyi ve ultrason parametrelerine etkisi.

	Kontinü step-up		Step-up			İstatistiksel önem, P <		
Değişken	100 mg/gün KS (n =27)	150 mg/gün Ks (n = 3)	100 mg/gün KS (n =33)	150 mg/gün KS (n = 2)	OSH	KSUY	KSD	KSUY x KSD
Matür folikül sayısı	1,41	1,00	1,52	2,50	0,21	0,001	0,23	0,005
Progesteron (mIU/mL)	14,73	7,47	15,48	11,00	2,31	0,42	0,03	0,60
Endometrium kalınlığı (mm)	8,64	8,67	9,53	8,50	0,80	0,69	0,59	0,57
Folikül çapı (mm)	19,02	18,33	18,86	18,63	0,44	0,89	0,36	0,66
Uterin arter pulsatilite indeksi	2,66	2,77	2,67	3,25	0,18	0,25	0,11	0,27
Uterin arter rezistans indeksi	0,86	1,00	1,04	0,95	0,16	0,72	0,88	0,53
Spiral arter pulsatilite indeksi	1,60	1,90	1,56	1,80	0,13	0.66	0.08	0.83
Spiral arter rezistans indeksi	0,84	1,07	0,86	1,10	0,09	0,80	0,04	0,96
Matür folikül gelişen tedavi günü	13,07	14,00	13,12	14,00	0,50	0,97	0,12	0,97
Matür folikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi	34,33	58,33	38,52	67,00	0,76	0,0001	0,0001	0,01

KS= Klomifen sitrat
OSH = Ortalama standart hata.
KSUY=Uygulama yöntemi
KSD= Klomifen sitrat dozu

Tablo 5 incelendiğinde SU yönteminde hastaların büyük bir kısmının oligomenoreik olduğu ve bu hastaların tamamına yakınında 100 mg/gün KS dozunun matür follikül geliştirmek için yeterli doz olduğu görülmektedir. KSU yöntemi uygulanan hastalarında tamamına yakınının yine aynı şekilde 100 mg/gün KS dozunda matür follikül geliştirdikleri gözlenmektedir.

Tablo 5. Hasta gruplarında matür folikül gelişmesi için gereken toplam tedavi süresinin hastaların adet düzenleri ile olan ilişkisi.

	Matür folikül gelişmesi için gereken toplam tedavi süresi					
	Kontinü step-up folikül +		Step-up folikül +		İstatistiksel önem, P <	
Değişken	100 mg/gün KS (n = 27)	150 mg/gün KS (n =3)	100 mg/gün KS (n = 33)	150 mg/gün KS (n = 2)	KSUY	KSD
Adet tipi						
Düzenli	5	0	4	1	0,009	0,006
Amenore	6	0	7	0		
Oligomenore	16	3	22	1		

KSUY=Uygulama yöntemi
KSD= Klomifen sitrat dozu

Tablo 6 incelendiğinde 100 mg/gün KS dozunda KSU grubunda gebelik oranı % 22 iken SU grubunda % 27 olarak gözlemlenmiştir. SU grubunda 150 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişenlerden hiçbirinde gebelik gelişmezken KSU grubunda 150 mg/gün KS dozunda matür folikül gelişen 3 hastadan birinde gebelik gelişmiştir. Genel olarak bakıldığında KSU uygulanan hastalarda gebelik oranı 7/30 (%23,3) iken SU uygulanan hastalarda gebelik oranı 9/35 (%25,7) ile benzer bulunmuştur.

Tablo 6.Farklı KS dozlarında KSU ve SU gruplarındaki ovulasyon ve gebelik oranları

		Kontinü step-up folikül +		Step-up folikül +			İstatistiksel önem, P <	
Değişken		100mg/gün KS (n = 27)	150 mg/gün KS (n =3)	100 mg/gün KS (n = 33)	150mg/gün KS (n = 2)		KSUY	KSD
Ovulasyon oranı (%)		25/27 (%92,59)	1/3 (%33,33)	30/33 (% 90,91)	2/2 (% 100)		0,54	0,03
Gebelik oranı (%)		6/27 (% 22,22)	1/3 (%33,33)	9/33 (%27,27)	0/2 (%0)		0,82	0,80

5-TARTIŞMA

Periferik antiöstrojenik etkisi sonucu istenilen düzeyde ovulasyon sağlamasına rağmen arzulanan gebelik oranlarını sağlayamadığı bilinen KS, anovulatuar hastaların ovulasyon indüksiyonunda uzun yıllardır en sık kullanılan oral ajan olmuştur. KS'nin monitörizasyonu kolaydır, ucuz bir ilaçtır. Klomifen Sitrat ile yapılan ilk klinik denemelerde anovulatuar hastalarda %80-85 ovulasyon olmuş ve bunlarında yarısına yakınında gebelik elde edilmiştir (2, 43, 48, 49). Irmani B ve arkadaşlarının KS tedavisi uyguladığı bir başka çalışmada hastaların % 80 inde ovulasyon elde etmişlerdir (45).

Çalışmamızda 100 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişen hastalardan SU grubunda ovulasyon oranı % 92 iken, KSU grubunda % 90 ile literatür ile benzer bulunmuştur (2, 48, 49). Çalışmamızda 150 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişen hastalardan SU grubunda ovulasyon oranı % 100 iken, KSU grubunda % 33 olmuş ve benzer çalışmalardan çok daha düşük ovulasyon oranı elde edilmiştir. Her 2 grubtada hastaların % 90'dan fazlası 100 mg/gün KS dozunda matür follikül geliştirmişlerdir. Literatürde ovulatuar cevabın % 70'den fazla hastada 50 ve 100 mg/gün KS dozunda olduğu görülmektedir. Gysler M, Gorlitsky GA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 mg/gün KS dozunda % 52,100 mg /gün KS dozunda % 22 hastada cevap alınmıştır (43,44).

KS tedavisi ile ortaya orta derecede çoğul gebelik riski çıkmaktadır. Klomifen ile indüklenmiş FSH artışı geçicidir ve anovulatuar kadınlardaki mevcut normal seçim mekanizmaları çoğu hastada tek bir follikül gelişimine sebeb olmaktadır. Schender GE ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multifoliküler gelişimin nadir olduğu ve çoğul gebelik riskinin % 5-8 civarında olduğu bulunmuştur (50). Çalışmamızda matür follikül gelişen hastalarda, elde edilen matür follikül sayısı 100 mg/gün KS dozunda SU grubunda 1,52 iken KSU grubunda 1.41 ile benzer bulunmuştur. Ancak 150 mg/gün dozunda matür follikül gelişen hastalarda matür follikül sayısı KSU grubunda 1.0 iken, SU grubunda 2.5 ile belirgin derecede fazla olmuştur. Çalışmamızda hiç çoğul görülmemiştir.

İmplantasyonun oluşması için endometrial kalınlığın önemli olduğu ve kritik alt sınırın > 5-6 mm olması gerektiği konusunda yayınlar mevcuttur (36-38). Çalışmamızda her 2 grupda endometrial kalınlığın benzer olması KS'ın verilme yönteminin endometrial kalınlığı önemli düzeyde etkilemediğini göstermektedir. (100 mg/gün KS dozu ile matür follikül geliştiren hastalardan SU grubunda endometrium kalınlığı ortalama 9,53mm iken KSU grubunda 8,64 mm, 150 mg/gün KS dozu ile matür follikül geliştiren hastalardan SU grubunda endometrium kalınlığı ortalama 8,50mm iken KSU grubunda 8,67mm olarak ölçülmüştür)

Uterin perfüzyonun Doppler ile değerlendirilmesinin, infertilitenin patofizyolojisi ve implantasyon başarısı hakkında ek bilgiler sağladığına dair genel bir kabul mevcut değildir (39-41). Bu çalışmada iki grupta gebe kalan ve kalmayan hastaların uterin ve spiral arter Doppler akımlarının benzer olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, uterin ve endometrial perfüzyonun Doppler değerlendirmesi, SU ve KSU gruplarında gebelik oranlarını karşılaştırmada ek bir fayda sağlamamıştır.

İnfertilite problemi olmayan bir çiftin her ovulatuar siklus başına hamile kalabilme şansı % 25 civarındadır (50). Kontrasepsiyon yöntemi kullanmıyan normal çiftlerin % 57'si ilk 3 ayda ,% 72'si ilk 6 ay içinde, % 85'i bir yıl içinde ve % 93 'ü ilk 2 yıl içinde gebe kalabilmektedir. Çalışmamızda 100 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişen hastalardan SU grubunda gebelik oranı % 27 iken KSU grubunda % 22 olmuştur. 150 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişen hastalardan SU grubunda hiç gebelik görülmezken KSU grubunda % 33 gebelik görülmüştür. Ancak KSU grubunda 150 mg/gün KS dozu ile matür follikül geliştiren hasta sayısı sadece 3 olduğu için gebelik oranı hakkında istatistiki yorum yapmak uygun değildir. Genel olarak bakıldığında KSU uygulanan hastalarda gebelik oranı 7/30 (%23,3) iken, SU uygulanan hastalarda gebelik oranı 9/35 (%25,7) literatür ile benzer bulunmuştur. Imani B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KS tedavisine cevap veren anovulatuar ve infertil kadınlar arasında toplam fekundabilite oranı %15 civarında bulunmuştur (45). Başka infertilite faktörü olmayan kadınlarda bu oran % 22 'ye kadar çıkabilmektedir. Irmani B ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada ise KS ile yapılan altı-dokuz siklusluk tedaviler sonrası toplam %70-75 gebelik oranları elde etmişlerdir (46,47).

Çalışmamızda matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi her 2 grupta farklılık göstermiştir. 100 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişen hastalardan, matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi SU grubunda 38 gün iken KSU grubunda 34 gün, 150 mg/gün KS dozunda matür follikül gelişen hastalardan, matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi SU grubunda 67 gün iken KSU grubunda 58 gün olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada SU ve KSU gruplarındaki veriler incelendiğinde her 2 gruptaki ovulasyon oranları, endometrial kalınlıklar,dopler değerleri,matür follikül sayıları benzer bulunmuş olup matür follikül gelişene kadar geçen toplam tedavi süresi hangi KS dozunda matür follikül gelişirse gelişsin, KSU yönteminde daha kısa bulunmuştur. Ancak tedavide asıl başarı kriteri olan gebelik oranları her iki gruptada benzer bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1- Franks S. Poliycystic ovary sendrome. N Engl J Med 1995;333:853-861

2- Hananel H, Casper RF, Tulandi T. A new era in ovulation indution. Fertil Steril 2006; 85:277–84

3- Li TC, Warren MA, Murphy C, Sargeant S, Cooke ID. A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal fertile women. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:1008–1013.

4- Mitwally MF, Casper RF. Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril 2001;75:305-9.

5- Hamilton-Fairley D,Franks S, Common problems in induction of ovulation. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1990; 4:609-25.

6- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a sistematic review and meta-analysis. Hum Reprod 1998; 13:1532-9.

7- Gomel V UB, Yarali H. Investigation of the infertile couple. In Reproductive Endocrinology and infertility 1993: 143-155.

8- Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod 1986; 1:81–87.

9- Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. Hum Reprod 1993; 8: 77-83.

10- ESHRE CWG. Guidelines to the prevalence , diagnosis, treatment, and management of infertility. Human Reproduction 1996; 11:1776-1807.

11- Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. Maturitas 1998; 30:137–142.

12- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2745-9.

13- Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta Med Scand Suppl 1988; 723:121-34.

14- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38:1165-74.

15- Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. Reprod Biomed Online 2003; 7:602-5.

16- Yen SS. The polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12:177-207.

17- Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5558-62.

18- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:113-6.

19- Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. Hum Reprod Update 2001; 7:3-7. 3.

20- Gomel V, Yarali H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. Reprod Biomed Online 2004; 9:35-42.

21- Çolgar U, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. İstanbul Medikal Yayıncılık 1. Baskı 2006.

22-Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. Fertil Steril 1999;7:639–644.

23- Fisch B, Margara RA, Winston RM, Hillier SG. Cellular basis of luteal steroidogenesis in the human ovary. J Endocrinol 1989;122:303–311.

24- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1617–1622.

25- Garcia J, Seegar Jones G, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. Fertil Steril 1977;28:707–717 .

26- Hsu CC, Kuo HC, Wang ST, Huang KE. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. Obstet Gynecol 1995;866:917–921.

27- Haq F, Aftab O, Rivzi J Clinical, biochemical and ultrasonographic features of infertile women with PCOS. J Coll Physicians Surg Pak 2007;17:76-80.

28- Dasidar KG, Dastidar SG Dynamics of endometrial thickness over time: a reappraisal to standardize ultrasonographic measurements in an infertility program. Fertil Steril 2003;80:213-5.

29- DuBose TJ, Hill LW, Hennigan HW Jr, Nichols DH, Mezaraups GG, Marley L, et al. Sonography of arcuate uterine blood vessels. J Ultrasound Med 1985;4:229-233.

30- Steer CV, Mills CV, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment on the day of embryo transfer accurately predicts patients in an in vitro fertilization programme with suboptimal uterine perfusion who fail to become pregnant. Ultrasound Obstet Gynecol 1991;1:79-82.

31- Battaglia C, Larocca E, Lanzani A, Valentini M, Genazzani AR. Doppler ultrasound studies of the uterine arteries in spontaneous and IVF stimulated ovarian cycles. Gynecol Endocrinol 1990;4:245-250.

32- Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. Hum Reprod 1988; 3: 721- 726.

33- Kruger TF, Coetzee K.The role of sperm morphology in assisted reproduction. Hum Reprod Update. 1999 Mar-Apr;5(2):172-8. Review

34- Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan SL. Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period 1995; 10:1642-6.

35- SAS® User's Guide: Statistics, Version 8th. 1998. SAS Inst., Inc., Cary, NC.

36- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. 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;59:756-60.

37- Piver P. Uterine factors limiting ART coverage. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005; 34:30-33.

38- Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. Fertil Steril 2001; 75:361-6.

39- Isaksson R, Tiitinen A, Reinikainen ML, Cacciatore B.Comparison of uterine and spiral artery blood flow in women with unexplained and tubal infertility. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:174–180.

40- Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R.The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. Hum Reprod 1999; 14:1067–1071.

41- Zaidi J, Jacobs H, Campbell S, Tan SL. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with polycystic ovary syndrome who respond to clomiphene citrate: correlation with serum hormone concentrations. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:188–196.

42- Urologe A 2008 Dec;47(12):1548-1554. Semen analysis: Spermiogram according to WHO criteria.

43- Gysler M, March CM, Mishell DR Jr.,Bailey EJ , A decade's experience with an invidualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postkoital test,Fertil Steril 37:161, 1982

44- Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L, Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate, Obstet Gynecol 51:265, 1978

45- Imani B, Eijkemans MJC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 83: 2361, 1998

46 - Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab; 84:1617 , 1999

47 - Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomagram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 77:91 , 2002

48- Greenblatt RB, Barfield WE, Jugck EC, Ray AW, İnduction of ovulation with MRL/41, preliminary report,JAMA 178:255, 1961

49- Dickey RP, Holtkamp DE, Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate, Hum Reprod Update 2:483, 1996

50- Schenker JG, Yarkoni S, Granat M, Multiple pregnancies fallowing induction of ovulation, Fertil Steril 35:105,1981

51- Cramer DW, Walker Am, Schiff I, Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril 1979;32:80-86.