T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ANOVULATUAR POLİKİSTİK OVERLİ HASTALARDA 'STAIR-STEP' LETROZOL KULLANIMININ KLASİK UYGULAMAYA ÜSTÜNLÜĞÜ VAR MI?

Dr. Sevda ÖZDEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

ERZURUM-2021

ONAY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının 31.01.2020 tarih ve 2000038600 sayılı “Anovulatuar Polikistik Overli Hastalarda 'Staır-Step' Letrozol Kullanımının Klasik Uygulamaya Üstünlüğü var mı?" konulu tezimizle ilgili Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca düzenlenen oturumda tez ile ilgili yazımız görülmüş olup; 03.02.2020 tarih ve 2 oturum kararı ile tezimiz kabul edilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27.02.2020 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/113 sayılı kararı ile tarafımıza bildirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi 3
2.2. Üreme Fizyolojisi 3
2.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi 4
2.3.1. Anamnez 4
2.3.2. Fizik Muayene 5
2.4. Ovulatuar Faktörler 5
2.5. Polikistik Over Sendromu 6
2.5.1. Klinik ve Laboratuar 9
2.5.2. Etyopatogenez 14
2.5.3. Tedavi 19
2.6. Aromataz İnhibitörleri 19
2.6.1. Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik 19
2.6.2. Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması 20
2.6.3. Aromataz İnhibitörlerinin Periferal Etki Mekanizması 21
2.6.4. Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu 21
2.6.5. Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri 22
2.7.6. Aromataz İnhibitörlerinin Gebelik Sonuçları 23
2.7. Transvaginal USG 23
3. MATERYAL VE METHOD **25**
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri 25

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri 26
3.3. Çalışma Grupları ve Girişimler 26
3.4. Randomizasyon 26
3.5. Birincil Sonuç Değişkeni 27
3.6. İkincil Sonuç Değişkenleri 27
3.7. Örneklem Büyüklüğü 27
3.8. Tedavi Uygulama Yöntemi ve Takip 28
3.9. İstatistik 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 36
KAYNAKLAR 40

TEŞEKKÜR

Tıp eğitimimin önemli basamaklarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak beni yetiştiren,büyük bir sabır ve özveri ile tüm cerrahi ve bilimsel tecrübelerini paylaşan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım; en başta anabilim dalı başkanımız aynı zamanda beni bu araştırmaya yönlendiren,tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimi ile yardımda bulunan, bir baba şefkati ile bizi sarıp sarmalayan,tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Yakup KUMTEPE olmak üzere, Prof. Dr. Metin İNGEÇ, Prof. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ'ye;

Kliniğe geldikleri günden itibaren eğitimimize verdikleri desteğin yanında daima bir abla samimiyeti ve sıcaklığı ile bize yaklaşan Doç.Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ, Dr.Öğr. Üyesi Gamze CİMİLLİ ŞENOCAK'a;

Tezimin yazımı ve istatistiksel değerlendirme aşamalarında yardımını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini sürekli paylaşan ve cerrahimizin gelişmesinde bize sürekli fırsat ve destek veren sevgili Prof. Dr. Ragıp Atakan AL ve Doç. Dr. Ömer Erkan YAPÇA hocalarıma;

İçerisinde bulunmaktan ve beraber çalışmaktan keyif aldığım Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde bulunan asistan arkadaşlarıma;

Kliniği bir aile ortamına çeviren birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum tüm hemşire, ebe ve sağlık personeline;

Her koşulda yanımda olan bugünlere gelmemi sağlayan, beni yetiştiren canım Anneme, hayatıma girdiği günden itibaren beni yüreklendiren sevgili eşim Ahmet Özdeş'e ve desteğini esirgemeyen yeni aileme;

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. PKOS semptomları ve sıklığı 9

Tablo 2. Siklus başına toplam 200 kadının demografik özellikleri. Veriler uygun oldukları yerde ortanca (en düşük değer-en büyük değer), sayı(yüzde) olarak verilmiştir. 30

Tablo 3. Letrozol 5 mg için siklus başına demografik veriler ve indüksiyon sonuçları. Veriler ortanca (en düşük değer-en büyük değer) olarak verilmiştir 31

Tablo 4. Randomize edilen kadınların siklus başına demografik özellikleri (Siklus başına).Veriler uygun oldukları yerde ortanca (en düşük değer-en büyük değer), sayı(yüzde) olarak verilmiştir. 31

Tablo 5. Randomizasyon sonrası siklus başına indüksiyon sonuçları. Veriler uygun oldukları yerde ortanca (en düşük değer-en büyük değer), sayı(yüzde), sayı/toplam sayı(yüzde) olarak verilmiştir. 33

Tablo 6. Siklus başına Letrozole bağlı yan etkiler 34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ferriman Gallwey Skorlaması 11
Şekil 2. Gruplar arası toplam folikül gelişim oranları. Düz çizgi stair-step metod, kesikli klasik protokolü, + folikül gelişimi olmayan olgular 32
Şekil 3. Consort 2010 Flow Diagram 35

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon
AES : Androjen Excess Society
Aİ : Aromataz İnhibitörleri
ASRM : American Society for Reproductive Medicine
DHEA-S : Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT : Dihidrotestesteron
DM : Diabetes Mellitus
E2 : Estradiol
ESHRE : European Society for Human Reproductive and Embryology
FGIR : Açlık Glukoz / İnsülin Oranı
FSH : Folikül Stimule Edici Hormon
GLUT-4 : Glukoz transporter protein – 4
HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR : Homeostasis model assessment for insulin resistance
hs-CRP : Yüksek yoğunluklu C-reaktif protein
IGF-1 : İnsulin benzeri büyüme Hormonu-1
IGFBP-1 : Insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
IUI : İntrauterin İnseminasyon
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH : Luteinizan Hormon
PKOS : Polikistik Over Sendromu
PRL : Prolaktin
SHBG : Sex-hormone binding globülin
TT : Serum Total Testesteron
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Anovulatuar Polikistik Overli Hastalarda Letrozolün 'Stair-Step' Protokolü ile Uygulanmasının Geleneksel Method ile Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızın amacı ovülasyon indüksiyonu amacıyla letrozol kullanan ancak letrozolün başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalarda, letrozol 'stair-step' protokolü kullanımının ovulasyon indüksiyonu, ovulasyon hızı, gebelik elde etme oranları ve letrozolün anti östrojenik etkileri açısından araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif randomize çalışma da, 2020 Şubat ve 2021 Ağustos tarihleri arasında infertilite polikliniğine başvuran ve Revise Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış, 18-35 yaş grubunda olan, BMI<40, HSG (histerosalphingografi) ve spermiogram sonucu normal, oligoovulatuar-anovulatuar infertil hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kriterlere uyan toplamda 200 hastaya letrozol 5mg/gün iki doz şeklinde verilerek tedaviye başlanmıştır. Bu hastalardan 120 kişi tedaviye cevap vermiş, geriye kalan 80 hastada matür folikül gelişimi sağlanamamıştır. Başlangıç dozuna cevap vermeyen bu 80 hasta iki gruba randomize edilerek ilk gruba 'klasik method, diğer gruba ise 'stair-step' protokolü uygulanmıştır. 5mg/gün dozuna cevap vermeyen klasik method grubundaki hastalarda doz artımı bir sonraki siklus veya progesteronla indüklenmiş kanama gerçekleştikten sonra yapıldı. Stair-step grubunda ise doz artımı bir sonraki siklus veya progesteronla indüklenmiş kanama beklenmeksizin hemen başlandı. Her iki grup, ovulasyon indüksiyonu için uygulanan protokol sonrası gelişen matür folikül sayısı, ortalama tedavi süresi, tedavi sonrası endometriyum kalınlıkları ve gebelik oranları açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 5 mg/gün doza cevap veren 120 hastanın BMI 'si 21 (29-37) cevap vermeyenlerin BMI'si 26 (19-38) olarak hesaplandı ve düşük doz letrozole cevap vermeyenlerin anlamlı şekilde BMI değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001).Düşük doz letrozole cevapsız olan ve iki grup halinde randomize edilen 80 hastanın ise demografik özellikleri benzerdi. Ovulasyon indüksiyonun başlangıcından matür folikül gelişimine kadar geçen ortalama tedavi süresi 'stair step' protokolünde

25 gün, klasik method da ise ortalama 41 gündü ve stair step protokolünde anlamlı şekilde kısa olduğu görüldü. Tedavi sonrası her iki grupta ortalama matür folikül sayısı 1, endometrial kalınlık 7 mm ve gebelik oranları klasik metod %8 ve stair-step grubunda %5 olmak üzere benzerdi. Letrozolün anti-östrojenik etkilerine bakıldığında da her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmada kullanılan her iki metodun matür folikül sayısı, tedavi sonrası endometrial kalınlık, anti östrojenik etkiler ve gebelik oranları açısından benzer sonuçlara sahip olduğu görülmektedir. Ancak ovulasyon indüksiyonu amacıyla letrozol kullanılıp başlangıç dozuna cevap vermeyen PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan gerekli dozu sağlamak için, klasik methodu uygulamak yerine 'stair-step' protokolünü uygulamanın ortalama ovulasyon süresini belirgin şekilde azalttığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aromataz inhibitörleri, Letrozol, Polikistik over sendromu, Ovulasyon indüksiyonu, Gebelik oranı.

ABSTRACT

The Comparison Letrozole Traditional Method with 'Stair-Step' Procedure at Anovulation Polycystic Ovary Sydrome Patients

Aim: The aim of this study is research ovulation induction rates, pregnancy achievement rates, letrozole anti-estrogenic effects at patients who used 'stair -step' protocol because of not delivered mature follicle with letrozole beginning dose for ovulation induction.

Materials and methods: This randomized prospective study includes oligo-unovulatory infertile patients who were diagnosed as PCOS according to Revised Rotterdam Criteria's, between 18-35 years, BMI<40, have normal HSG(hysterosalpingography) and spermiogram. The treatment begins with 5 mg/daily dose letrozole at totally 200 patients who have criterias. 120 patients of them develope mature follicles and remaining 80 patients could not develope mature follicles. This remaining 80 patients who not develope mature follicles were randomized to two groups as first group 'traditional method' and other group 'stair-step' to use ovulation induction. Next cycle was waited for dose increment in traditional method and dose increment was started immediately after control of response to initial dose. Both of two groups were compared statistically for mean treatment time, endometrial thickness after treatment, pregnancy achievement rates and mature follicle numbers after applied protocol for ovulation induction.

Results: 120 patients develope mature follicle with 5 mg/daily letrozole dose have mean BMI value as 21 (29-37) and 80 patients who not develope mature follicles with 5 mg/daily letrozole dose BMI value as 26 (19-38). So,that indicates that patients who not develope mature follicles have more BMI values than the other group (p<0,001). 80 patients who not develope mature follicle with low dose letrozole and were seperated as two groups for study have similar demographic features. The mean treatment time was 25 days at 'stair step' protocol and 41 days at 'traditional method' till growing mature follicle from beginning ovulation induction treatment. That indicates that stair-step protocol has shorter treatment time as statistically significant.

Mature follicle number, endometrial thickness and pregnancy achievement rates were same for both groups. There was no significant difference for letrozole anti-estrogenic effects between two groups.

Conclusion: Both methods of study have similar results in terms of mature follicle rates, endometrial thickness after treatment, anti-estrogenic effects and pregnancy rates. However, using ‘stair-step’ protocol at patients with PCOS who not develope mature follicles with beginning letrozole dose for ovulation induction instead of classic method to eveluate essential letrozole dose for mature follicle development.

Keywords: Aromatase inhibitors, Letrozole, Polycystic Ovary Syndrome, Ovulation Induction, Pregnancy rates.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertil çiftlerin %25 inde infertilite nedeni ovulatuar nedenlere bağlanmaktadır. Bu kadınların çoğu oligomenore yani 35 > günde aralıklarla adet olduğunu dile getirmektedir. Oligomenoreye sahip olan hastalar genellikle PKOS (Polikistik Over Sendromu) tanısı almaktadırlar. Doğurganlık çağındaki bu kadınlarda ovulasyonun nadir olması nedeni ile bu hastalarda infertilite problemi ile sık karşılaşılmaktadır. PKOS, genç kadınlarda anovulasyonun en sık sebebidir Ovulasyon indüksiyonu, PKOS lu spontan ovulasyonu olmayan infertil kadınlarda ve açıklanamayan infertilite olgularında ilk seçilmesi gereken tedavi yöntemidir (1).

Klomifen sitrat(CC) uzun yıllar anovulatuar sikluslarda ovulasyon indüksiyonu amacıyla ilk tercih edilen ilaç olmuştur. Bu amaçla son yıllarda Aromataz inhibitörlerinin kullanımı ön plana çıkmıştır. Aromataz inhibitörleri(Aİ) ilk olarak meme kanseri tedavisinde adjuvan olarak kullanılmıştır. Oİ için uzun süredir kullanılan klomifen sitrata benzer olarak oral alınan, endojen FSH düzeyini arttıran ve etki süresini önemli ölçüde uzatan bileşiklerdir. Ancak Aİ'ler klomifen sitratın aksine endometrium ve servikal mukus üzerine yan etki göstermemektedir. Aİ lerinde aynen CC kullanımında olduğu gibi etkili olabilmesi normal hipotalamik-hipofizer-ovaryan ile olmalıdır (2, 3). Diğer bir değimle kan östrojen düzeyi normal olmalıdır ve hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks fonksiyonel olmalıdır. Örneğin hipotalamik amenorelerde GnRH üretimi yetersiz olduğundan gonadotropin sekresyonu ortadan kalkmıştır ve Aİ etki edememektedir. Anovulatuar hastaların ovulasyon indüksiyonundaki temel hedeflerden biri ünifoliküler gelişim sağlamaktır. İlk kez ovulasyon indüksiyonu uygulanacak PKOS'li hastaların hCG günü matür folikül sayısının az olması, letrozol verilen kadınlarda östrojen reseptör sayısında azalma olmamasına bağlı olarak hipotalamopituiter fizyolojik östrojen feedback mekanizmasının korunmasına bağlı monofoliküler gelişim olmasına bağlıdır.

Letrozol klomifen sitratdan daha kısa sürede vucüddan elimine olmaktadır. Bu şekilde antiöstrojenik etkiler daha az görülmektedir. Yapılan çift kör multi sentrik çalışmalarda PKOS da ovulasyon indüksiyonu için letrozolün first-line ilaç olduğu gösterilmiştir (2). Yapılan çalışmalar sonucunda ovülasyon indüksiyonu amacıyla

letrozol ile klomifen sitrat +metformin kullanımı kıyaslandığında, letrozolün canlı doğum oranları yönünden daha etkin olduğu görülmüştür (4).

Aİ'ler için ovülasyon indüksiyonunda optimal doz henüz belli değildir. Bugüne kadar olan birçok çalışmada Letrozol (2,5 mg/gün) ve Anastrazole (1 mg/gün) postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanıldığı gibi kullanılmıştır. Letrozolün ovülasyon indüksiyon amacı ile farklı dozlarda kullanımı anastrozole göre daha fazladır (2, 5-7). Şimdiler de ise anastrozol ovülasyon indüksiyonu için çok nadir olarak kullanılmaktadır. Letrozol kullanımı, hastaya bilgilendirme yapılıp onay alındıktan sonra her ne kadar erken foliküler fazın herhangi bir gününde kullanılabilinsede önemli gün menstruasyonun 3. ve 7. Günleri arasında uygulanmalıdır. Klinisyenler tarafından önerilen doz 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg arasında değişmektedir. Anti -östrojenik yan etkilerden ötürü letrozolün 10 mg kullanılımından kaçınılmaktadır.

Stair step protokolü klomifen sitrat kullanılan hastalarda progesteron a bağlı çekilme kanaması yapılmadan klomifen sitrat dozu artırılarak denenmiştir. PCOS lu hastalarda klomifen sitrat stair step protokolü ile geleneksel yöntemlere göre ovulasyon indüksiyon süresinin azaldığı gösterilmiştir (3). Letrozol stair step protokolünün alışıla gelmiş protokol uygulamasına göre ovülasyon indüksiyon zamanına, matür folikül sayısına ve gebelik oranlarına etkisine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Letrozol 'stair-step' protokolünde kullanılması klasik protokol kullanılmasıyla abstract sunuları dışında henüz kıyaslanmamıştır, burada amaç letrozol 'stair-step' kullanımın progesteron kırılma kanaması ile bir sonraki siklusa geçmeden hastalarda letrozol dozunun artırılarak başlanmasının ovulasyon indüksiyon zamanını, matür folikül sayısını, gebelik oranlarını ve anti östrojenik etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi

İnfertiliteyi tanımlayacak olursak korunma yollarından birine başvurmaksızın haftada en az 2 defa düzenli bir cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınamamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin % 16'sı infertilite ile karşılaşır (8). İnfertilite, primer ve sekonder olarak iki şekilde değerlendirilir. Fertil dönemdeki bir hastanın daha önce hiç gebelik geçirmemiş olması primer infertilite olarak tanımlanırken, sekonder infertilite daha önce gebe kalıp bunu takiben gebelik oluşamaması olarak tanımlanır. Kadın yaşamında menopoz, puberte, gebelik gibi dönemlerinde gebelik oluşması mümkün değildir veya zordur, buna da fizyolojik infertilite adı verilir.

Bir çiftin infertilite problemi yoksa her ovulatuar siklus başına hamile kalabilme şansı %25 civarındadır. Herhangi bir korunma yöntemi kullanmayan normal çiftlerin ilk üç ayda %57'si, altı ay içinde %72'si, bir yıl içerisinde ise %%85'i ve iki yıl sonunda % 93'ü gebe kalabilmektedir. İnfertilite, sadece kadına veya erkeğe yada her ikisine ait nedenlerle ortaya çıkabilir. Erkek faktörü infertilitenin %40 ını oluşturmaktadır (8).

2.2. Üreme Fizyolojisi

İnfertilitenin değerlendirilmesinin kolay olabilmesi için gebelik oluşumunu sistematik olarak düşünmek iyi bir yöntem olabilir. Üreme fizyolojisini kısaca değinecek olursak, üreme çağındaki 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 devam eden gelişme süreci çok uzun bir süredir. Foliküler gelişim süreci yaklaşık 3 aydır (9). Gelişen folikül, ovulasyon başlayıncaya kadar mayoz bülünmenin diploten aşamasında bekler. Dominant folikül Folikül stimüle edici hormon (FSH) etkisindeki gelişimini sürdürdükçe dominant folikül artarak estradiol (E_2) salgılayacaktır. Folikül belirli bir gelişim aşamasına geldiğinde artan E_2 düzeyi luteinizan hormon (LH)

salgısını tetikler ve LH düzeyindeki hızlı artışla mayoz bölünmenin birinci aşaması tamamlanmış olur (10). Yaklaşık 24- 36 saat sonra oosit folikül dışına atılır. Oosit mayoz bölünmenin metafaz aşamasındadır. Tubal fimbrial uçlar yardımı ile oosit tuba içerisine girer, tubal silia hareketlerinin ve tuba kontraksiyonlarının etkisi ile uterusa doğru ilerleyip ampulla bölgesine ulaşır. Ampullar bölgeye ulaşan sperm ile fertilizasyon gerçekleşirse oosit ikinci mayoz bölünme tamamlanmış olur. Kapasitasyon işlemini tamamlayan ve oosite ulaşan sperm, oositi saran zona pellusidaya bağlanır. Akrozom reaksiyonu ile korona radiata tabakasını ve zonayı yıkan enzimler salıverilerek sperm nükleusu oosit sitoplazması içerisine ulaşır. Döllenmedenüç gün sonra embriyo tubadan ilerliyerek uterus içine göç eder.Yaklaşık 72 saat sonra embriyo zona pellisuda tabakasından ayrılarak endometriuma tutunur. İmplantasyondan sonra trofoblastların endometrial duvara invazyonu ile birlikte intra uterin hayat başlamış olur.

2.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirirken mutlaka çiftlerin her ikisi de bulunmalıdır. İnfertilitenin çiftin ortak problemi olduğunu ve durumun nedenlerinin partnerler tarafından daha iyi anlaşılabilmesi için uygun ortam da sağlanmalıdır.

2.3.1. Anamnez

İnfertil çiftin değerlendirirken anamnezin detaylı bir şekilde alınması önemlidir. İnfertil çiftin anamnezi alınırken aşağıdaki yer alan bilgiler mutlaka sorgulanmalıdır:

1. Evlilik süresi
2. İnfertilite süresi
3. Doğum kontrol yöntemleri kullanıp, kullanmadığı
4. daha öncesinde gebelik gelişip gelişmediği
5. Menarş yaşı
6. Menstrüel siklus süresi
7. Koital frekans

8. Sistemik bir hastalık olup, olmadığı (tüberküloz, diabet, tiroid hastalığı gibi)
9. Geçirilmiş operasyon olup, olmadığı (apendektomi, adneks operasyonu, servikal konizasyon gibi genital sistemi ilgilendiren operasyonlar) (11)

2.3.2. Fizik Muayene

Fizik muayene şu şekilde olmalıdır; -
İnspeksiyon: Vücut gelişimi ve yapısı, kıllanma durumu, akne varlığı, memelerin gelişimi ve tiroid bezinin 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, folikül gelişiminin ovülasyonla sonuçlanması ve ovulasyon sonrasında gelişen luteal faz birlikte ovulatuar faktörü oluşturur. Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ının sebebi ovulasyon bozukluklarıdır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye yanıtı iyi olmaktadır.Menstrüel siklus uzunluğu üreme çağındaki kadınlarda 25 ila 35 gün arasında olmakla birlikte, genellikle 27- 31 gündür. Aylık dizenli siklusa sahip olup, premenstrüel dönemde göğüslerde şişkinlik ve dismenore gibi belirtileri olan kadınlar genellikle ovulatuardır (12). Anovulasyon durumu folikulogenez sürecinde kadında folikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucu ovulasyonun gerçekleşememesidir. Normal ovulatuar siklusa sahip kadınlarda da bazen anovulatuar sikluslara sahip olabilmektedir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen durumlarda testler tekrar edilmeli yada başka bir testle konfirme edilmelidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %16'sında anovulasyon tespit edilmiştir. anovulatuar infertil kadınlar hiperprolaktinemisi olanlar dışında 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. Polikistik over hastalarının çoğu bu grupta yer almaktadır.

2.5. Polikistik Over Sendromu

Üreme dönemindeki kadınların sıklıkla sahip olduğu endokrin problem PKOS dur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda sıklığı %5-%10 olarak bilinmektedir (13). PKOS tanısı ilk olarak 1935'te Stein ve Leventhal yedi hasta ile yaptıkları analiz sonucunda polikistik over ile birlikte amenore birlikteliğini tespit ederek tanımlamışlardır.Geçen zaman içerisinde PKOS ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş ancak hala günümüzde de sendorumun tanı ve tedavi yöntemi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Şu an PKOS u tanımlarken ergenlik döneminde başlayan oligo/amenore, akne, hirsutizm gibi hiperandrojenizm tablosu ve ultrason ile bakıldığında polikistik over yapısına sahip yapı kullanılmaktadır.

National Institutes of Health (NIH) 1990(14), Rotterdam Consensus 2003 (15), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society 2009 (16) ve International evidence-based guideline for assesment and management of polycystic ovary syndrome 2018 (17) şimdiye kadar PKOS tanısı için yayınlanan konsensuslardır.

1990 National Institutes of Health (NIH) tanı kriterleri

U.S. National Institutes of Health [NIH]'e baglı National Institute of Child Health and Human Disease [NICHD] konsensusunda polikistik over sendromunun majör kriterleri [anlamlılık yönüyle sıralarsak]:

i) hiperandrojenemi ve/veya hiperandrojenizm
ii) anovulasyon-oligoovulasyon

iii) Hiperprolaktinemi,cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazinin klasik olmayan tipi gibi hastalıkların dışlanması (10).

1990'da ultrasonun nadir kullanılmasına bağlı olarak NIH PKOS kriterlerinde overlerin multikistik yapısından bahsedilmemekte, bazı endokrin bozuklukların dışlanması ile tanı konmaktadır (18).

2003 ESHRE- ASRM Rotterdam tanı kriterleri

Bu sefer 2003 Rotterdam da European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] ve American Society for Reproductive Medicine [ASRM] 1990 NIH tanı kriterlerini yeniden değerlendirerek, aşağıda bahsi geçen üç kriterden en az ikisinin olmasını polikistik over sendromu olarak tanımlamıştır.

i) anovulasyon ve/veya oligoovülasyon
ii) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
iii) Ultrasonografide multikistik over görüntüsü ve bununla birlikte tiroid hastalıkları, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi ve sonradan başlayan konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrin hastalıklarının olmaması (11).

USG'de polikistik over : iki overde de 12'den fazla sayıda inci gibi dizilmiş tarzda 2-9 mm çapına sahip folikül olması veya over büyüklüğünün 10 ml'den fazla olmasıdır. Over volümünün artması ya da ekojenienin artması şeklinde değişken tanımlara yer verilmemiştir. Tanı için kriterlerin tek bir overde görülmesi yeterlidir.(19).

2009 Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society Tanı Kriterleri

Bu kez PKOS nedenleri araştırılmış, hastalar gruplandırılmıştır. Nihayetinde esasen PKOS zemininde hiperandrojenizmin yer aldığı görülerek, aşağıdakilerden en az ikisinin olması gerekmektedir;

1. biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm ile seyreden hiperandrojenizm bulguları
2. Overin çalışmaması (ultrasonda multikistik over yapısı ve/veya anovulatuar-oligoovulatuar olmak)
3. Adrenal hiperplazi, şiddetli insülin direnç durumu ve androjen salgılayan kitleler; sebebi ile vucüdda androjen salgısının artması ile birlikte ovulasyonun bozulmasına neden olan hiperprolaktinemi ve tiroid problemlerinin tespit edilerek dışlanması (12). İnsulin direnci, gonadotropin bozuklukları ve obezite gibi PCOS ie birlikte sık görülen tablolar tanı tablosuna eklememiştir (12).

Tanı kriterlerine ek olarak insülin konsantrasyonuna göre PKOS'lu olgular tiplendirilmiş ve fenotiplerine ayrılmıştır. Bu tiplendirmeler şu şekildedir;

- Klasik PKOS Tip 1 Fenotip: Oligo-anovulasyon klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm ve USG' de polikistik over morfolojisi.

-Hiperandrojenik anovulatuar PKOS Tip 2 Fenotip: Oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm.

-Ovulatuar PKOS Tip 3 Fenotip: Hiperandrojenizm ve USG'de polikistik over morfolojisi.

-Nonhiperandrojenik PKOS Tip 4 Fenotip: Oligo-anovulasyon ve USG'de polikistik over morfolojisi.

PKOS'da en ciddi klinik Tip 1 Fenotip yani klasik PKOS fenotipidir. Bir diğer ciddi tip ise ovulatuar PKOS olan Tip 3 Fenotiptir. Ancak genel kural olarak ne kadar çok PKOS kriteri varsa hastalık o kadar ciddidir denilebilir.

2.5.1. Klinik ve Laboratuar

PKOS ergenlik süreciyle birlikte başlayan siklus düzensizlikleri (amenore-oligomenore),hiperandrojenizm ile seyreden bir tabloya sahiptir (20). (Tablo 1)

Tablo 1. PKOS semptomları ve sıklığı

Polikistik over sendromunun semptomları	Sıklığı
Amenore	%60-90
hirsutizm	%50-90
Multikistik over yapısı	%50-75
Obezite	%55-75
İnfertilite	%40-60
Oligomenore	%25-50
Düzensiz Siklus	% 30
Sivilce	% 25
Normal siklus	% 22

PKOS ta çoğunlukla en sık karşılaşılan semptom amenore/oligomenoredir. Bunun sonucunda kronik anovulatuar bir durum gelişir. Oligomenore tanımı 45 günden daha fazla zamanda yada yılda 8 defadan az olmak kaydıyla mens olmaktır. Toplumda %80 olarak izlenmektedir. Bu gruptakilerin %30-40 amenore tablosuna sahiptir.Bununla birlikte % 20 hasta normal siklus görülürken, %30 hastanın ise düzensiz siklusa sahip olduğu görülmektedir (20, 21).

Polikistik over sendromunda anormal kanamalara sahip olmanın nedeni devamlı bir ovulasyonun olmamasından ötürü endojen östrojen miktarının artması ve karşılanmamış östrojen tablosunun oluşmasıdır. Vücudda artan östrojen düzeyinin sürekli hale gelmesi sonucunda endometrial tabaka da sürekli bir değişim ve kanlanma artışı oluşacak ve progesteron yetmediği için endometriumun destek tabakası yer almadığından düzensiz anormal kanamalar oluşacaktır (15). Hiperandrojenizm serum veya plazma da androjen miktarının fazla olmasıdır. PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hiperandrojenizm ise PKOS'da kendini

hirsutizmle gösterir. Erkek tipi tüğlenmenin olduğu yerlerdeki (uyluk üst kısımları, sırt,göğüs, yüz, alt karın gibi) terminal kılların daha fazla gelişmesine sebep olur ve bu durum artmış serum androjen hormon seviyelerinden kaynaklanmaktadır (22).

Başlangıçtaki tüm kıl folikülleri lanugo olarak adlandırılan pigmentsiz, ince yapılardan oluşur. Vücudun alt karın,üst bacak iç kısımları, meme uçları, pubik alan ve aksilla bölgesindeki tüğler seks hormonlarının düzeylerinden etkilenmektedir. Büyüdükçe androjen bu kılların gelişmesini sağlar, koyu renkli ser yapıda terminal kıllar oluşur. Vücudun diğer kısımlarında yer alan kıllar ise aynı şekilde kalırlar (17).

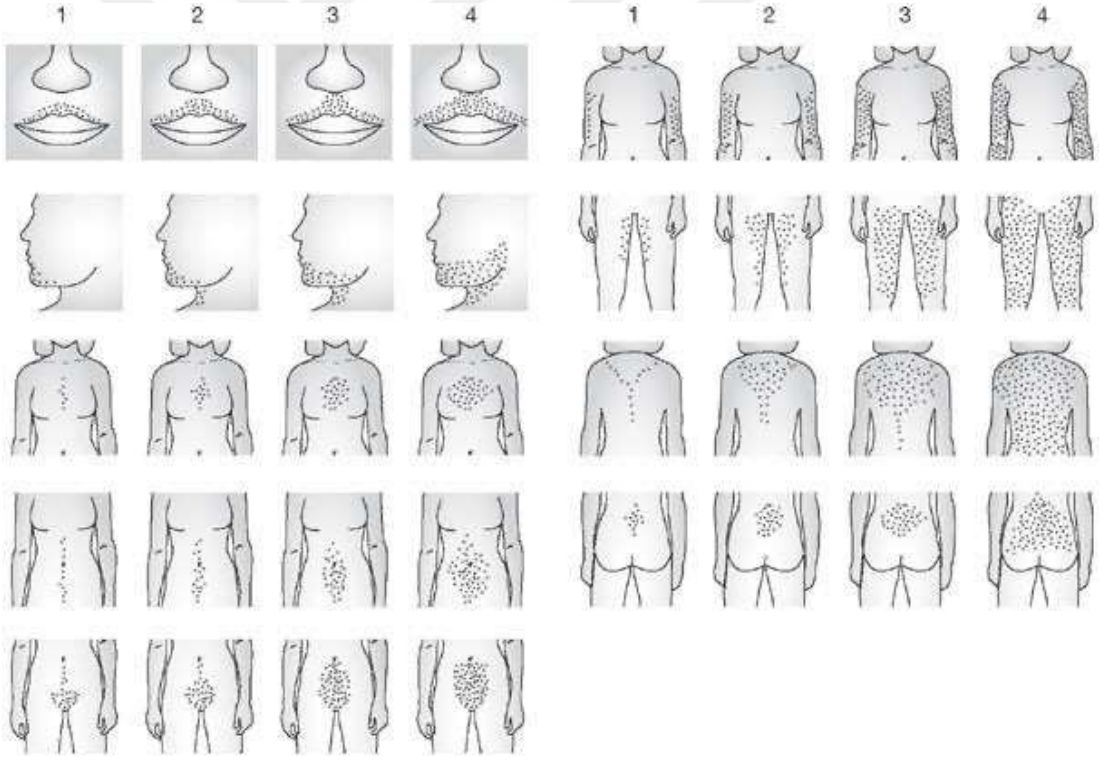
5-alfa redüktaz enzimi ile serbest testosteronun DHT a dönüşmesiyle kıl folikülüne etki eder. Gebetik ve ailesel olarak enzim düzeyini etkileyen faktörler bireyler de hirsutizm görülmesini de etkiler. PKOS'lu kişilerde artan IGF-1 düzeyi 5-alfa redüktaz enziminin aktivitesini artırarak hirsutizm tablosuna sebep olmaktadır (23). Tüğlenme artışı sıklıkla yüzün yanlarında, boyun bölgesi, üst dudak ve çene bölgesinde görülmektedir. Tablonun daha şiddetli olanlarında ise göğüslerde kıllanma gelişebilir. Daha ileri seviyedeki hiperandrojenizm bulgusu ise erkek tipi kellik dediğimiz temporal bölgede meydana gelen saç kaybıdır. PKOS'da hirsutizm tablosu tamamen serum andojen miktarı ile ilişkilidir. Etnik kökenler düşünüldüğünde PKOS'un dünyanın farklı yerlerindeki sıklığını etkilemekte olup, kılların gelişmesinde de farklılıklara neden olabilir (24).

Hirsutizm sınıflandırılırken modifiye Ferriman-Gallwey sınıflaması kullanılır. Sınıflama da çene, göğüs bölgesi, üst dudak, sırtın alt ve üst kısımları,karnın alt ve üst kısımları, kolun üst ve alt kısımlarını içeren 9 bölümdeki kıl miktarı 0-4 arasında değerlendirilerek puan toplamı >8 olması hirsutizm olarak tarif edilir (25).

Adrenal bezlerden kaynaklı bir hiperandrojenizm varsa bu DHEA-S, overlerden kaynaklı bir durum varsa da serum total testesteron düzeyi ile anlaşılır. Kadınlardaki hirsutizm tablosuna en sık PCOS 'un yol açtığından bahsetmekle birlikte, hirsutizme neden olacak diğer faktörler; klasik olmayan adrenal hiperplazi, over yada adrenal bezlerden kaynaklanan androjen salgılayan tümörler, troid fonksiyon

bozuklukları ve Cushing sendromu olabilir. Mutlaka bu diğer nedenler dışalanmalıdır. Ciltte yağlanma ile buna bağlı akne gelişmesi ve androjenik alopesi hiperandrojenizm bulgularındadır. PKOS hastalarında androjenik alopesi %6, akne ise %34 görülmektedir (26).

Obezite ile PKOS birlikte sık görülmektedir. (%40-60) Bununla beraber çoğu PKOS hastası normal kiloda hatta zayıftır. Obez kişilerde LH sekresyonunun artması folikül gelişimini bozarak anovulasyona sebep olmaktadır.Bunun nedeni ise periferik östrojen miktarını ve pankreastan insülin salgılanmasının artmasından kaynaklanmaktadır(27). Kilo vermek ovulasyonu tetikleyip normal mensi başlatabilir. PKOS hastaları vucüd ağırlıklarının %10- 15'ini verdiklerinde menstrüel sikluslarının yeniden başladığı görülmüştür(28).



Şekil 1. Ferriman Gallwey Skorlaması (20)

Obez kişilerde en sık görülen hormonal bozukluk insülin salgısının artmasıdır. İnsülin sekresyonun ve insüline karşı direncin artması vücudda artan yağ miktarına bağlanmaktadır. PKOS hastalarındaki hiperinsulinemi durumu sadece obezite ile

ilişkili değildir. İnsulin direnci zayıf hastalarda da görülmektedir, bu durum insülin otofosforilasyonun azalmasına bağlanmaktadır ama insülin direnci elbette vücuttaki yağ miktar ile koreledir (24). Hastaların kilo kaybetmesi ile hiperinsulinemi ve hiperandrojenizme azaltıcı yönde etki etmektedir (19). Vulvar bölge, dirsek, aksilla, meme altı ve ensede meydana gelen hiperkeratozis hiperpigmente verrüköz koyu renkli plak yapısındaki alanlar akantozis nigrikans olarak adlandırılır ve PKOS'lu bireylerde görülebilir. Pigmentasyonda artış bulunsa da melanosit sayısında artış yoktur. Akantozis Nigrikans varlığı hiperinsulinemi ve dolayısıyla insülin direnci ve androjen fazlılığı ile birlikte ise HAİR-AN sendromu adını alır (29).

İnfertilite ile başvuran hastaların bir kısmında PKOS görülür bunun sebebi kronik anovulasyondur. Bu durum FSH'ın rölatif yetersizliği, LH salgısının artması, hiperandrojenizm ve insülin direnci ile oluşan ortamdan kaynaklanmaktadır. Çünkü ortamdaki mediatör dengesi bozularak, oosit gelişimi ve implantasyon döneminde problemler gelişebilmekte, erken gebelik kayıpları gelişebilmekte buda infertiliteye sebep olmaktadır (30),(31).

PKOS tanısı için spesifik laboratuar bulgusu bulunmamaktadır. Hirsutizme neden olan serumda artmış testosteron düzeyleri değil onun metaboliti olan dihidrotestesteron seviyesidir. Normal olarak %50 si androstenedionun periferik dönüşümünden,%50 si ise over ve adrenal bezden salgılanarak günlük 0.2-0.3 mg testesteron sentezlenir. Vücutda %80' i SHBG bağlı, %19'u albümine gevşek şekilde, %1 i ise serbest olarak bulunmaktadır. Albumine bağlı ve serbest olan testesteron miktarı hiperandrojenizmi oluştururur. PKOS'da hiperandrojenizm ve insülin miktarındaki artış SHBG'ni düşürür (32).

Serum serbest testesteron düzeyi artmış androjen düzeyine sebep olmakta buda en iyi serbest androjen indeksi ile hesaplanmaktadır.(FAI= [total testosteron (nmol / L) / SHBG (nmol / L)]x100).Rutin laboratuar testlerinde bağlı olan ve olmayan testesteron düzeyleri yani total testesteron ölçülmektedir. PKOS hastalarında serbest testesteron düzeyleri artarak (80 ng/dL'den fazla) hiperandrojenizm ve anovulasyona sebep olmaktadır. Serum total testesteron düzeyi 200 ng/dL üzerinde olan kişilerde over yada adrenal bez kaynaklı tümör açısından hasta irdelenmelidir (33). Yalnız

androjen salgılayan adrenal tümörlerin %10' u ve overyan kitlelerin %20' sinde serum testesteron miktarı 200 ng/dL altındadır. Artmış androjen düzeyli bireylerde androstenedion miktarıda artmış ve androstenedion adrenal bezlerden ve overlerden sentezlenmiştir. Androstenedionun periferik aromatizasyonu sonucunda östradiol foliküler faz düzeyinde iken östron düzeyi yükselmiştir(33).

DHEA-S adrenal bezden salgılanmaktadır, serum düzeylerinde meydana gelen bir artış adrenal bez kaynaklı bir üretim artışını göstermek için kullanılır. DHEA-S düzeyi 700 ng/dL 'den fazla ise akla androjen salgılayan bir tümör gelmelidir. DHEA'nın büyük bir kısmı da adrenal bezlerden salgılanmaktadır. Androstenedion, DHEA, DHEA-S serumda dolaşırken proteine bağlanmaksızın serbesttir ve rutin testlerde aktif miktarları yansır. PKOS tanısı alan hastaların %25'inde DHEA-S miktarı normaldir (34). DHEA-S çoğunlukla adrenal bezlerden salgılandığı için serumda iki katı yükseklik varsa adrenal tümör ihtimali unutulmamalıdır (35). DHEA-S için 800 ng/dL'den yüksek değerler tümörü akla getirir. Serumda testesteron ve DHEA-S miktarındaki anormal artışlar tümör tanısını koymada kullanılmaktadır (24).

PKOS'lu kişilerin %25'inde prolaktin seviyesi artabilir. Buna artan östrojen miktarının anormal feedback mekanizmasının neden olduğu var sayılmaktadır. Bromokriptin ile LH düzeyleri ve buna bağlı olarak ovulasyonun iyileştiği görülmüştür (36).

PKOS'lu kişilerde dislipidemi sık karşılaşılan bir metabolik sorundur.Burda esas sebep insülin direncidir. Total kolesterol, trigliserit, LDL miktarları yükselmiş; HDL ve apoprotein A-I miktarları azalmıştır (37).

PKOS'lu kişilerde LH düzeylerinin artdığından bahsetmiştik; LH/FSH >2 olması tanı için laboratuar bulgusu olarak kullanılabilir (27).

PKOS'lu kişilerde gelişen insülin direnci ile artan insülin miktarı hepatik sistatyon B sentetaz aktivitesini azaltarak homosistein düzeyini etkilemiş olur. Yapılan çalışmalarda Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) veya hipertansiyon olan hastalarda da insülin direncinin artmasıyla homosistein düzeylerinin artığı görülmüştür. Obezite

PKOS' lu kişilerde sıklıkla birlikte olması ve PKOS'un geç dönem komplikasyonları arasında Tip 2 DM, hipertansiyon, ateroskleroz ve vasküler hastalık olması homosistein düzeylerinin artışına bağlı vasküler patoloji gelişmesidir (37).

Son olarak insülin direnci karaciğerde hs-CRP miktarında da artışa sebep olmakta, son dönemde yapılan çalışmalarda hafif artmış hs-CRP düzeylerinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (41,(38).

2.5.2. Etyopatogenez

PKOS etyopatogenezini tarifleyecek olursak kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen multisistemik reprodüktif-metabolik bir sendrom denilebilir (39). PKOS'un patofizyolojisi gonadotropin sekresyon bozukluklarına, insülin üretim ve etki bozukluklarına, androjen sekresyon bozukluklarına bağlıdır (40).

PKOS ile ilgili 5 teoriden bahsedilmektedir (41). Bunlar;

1- İnsülin rezistansı ve insülin düzeyindeki artış
2- Overyan kaynaklı androjen sekresyonunun artışı
3- Adrenal bez kaynaklı androjen sekresyonunun artışı
4- Primer nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak LH sekresyon ritminde bozulma
5- Kalıtsal

1. İnsülin direnci ve insülin düzeyindeki artış

İnsulin, yapısında 51 aminoasit barındıran pankreas beta hücrelerinden salgılanan peptid hormondur. Karaciğer, yağ ve kas dokularında insülinin hücre içerisine alımını sağlayan, lipolizi engelleyen bir görevi vardır. İnsulin salgılandıktan sonra portal sistem ile dolaşıma dahil olur, hücrelerde bulunan kendine ait reseptörlere tutunarak etki eder (42). Reseptöre bağlandıktan sonra tirozin fosforilasyonu olur ve hücre içindeki aktivasyon başlar. Yağ ve iskelet kas yapılarında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) yoluyla glukoz hücre içerisine girmiş olur (43-45). Dolaşımda

yeterince insülin olduğu halde hücr içerisine insülin girmemesiyle insülin direnci oluşur (46). PKOS'lu bireylerde insülin hücre reseptör miktarı ve reseptörlerin insüline afiniteleri azalmaktadır ancak bunun sebebi net olarak bilinmemektedir (47).

Yine de bazı mekanizmalardan bahsedilmiştir.

İlk olarak hücrelerde meydane gelen insülin resistansı karaciğerde insülinin atılmasında azalmaya yada pankreasta insüline olan duyarlılığın artmasına bağlanmaktadır (48). PKOS'lu bireylerdeki insülin direncinin ise hücre içi sinyal iletim yolağında meydana gelen bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kalıtsal bir anomali insülin reseptöre bağlandıktan sonra oluşan fosforilasyonu azaltmakta buna bağlı olarakta insülin direnci gelişmektedir (49-51).

PKOS'lu hiperandrojenizm tablosuna sahip bireylerde hiperinsulinemi sıklıkla görülmektedir. Hiperandorjenizm insülin direncine bağlanmaktadır. Dolaşımda artan insülin vücudda androjen üretiminin artmasına, karaciğerde seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'nin üretiminin azalmasına, böylece serumda serbest testesteron miktarınında artmasına neden olur (53). En önemli etkisi ise; karaciğerde IGF bağlayıcı protein salgılanmasını azaltarak overlerdeki folikül gelişim mekanizmasını etkileyerek IGF-1 ve IGF-2 düzeylerinin artmasına sebep olmasıdır (54,55). Serumdaki fazla insülin overlerdeki IGF-1'e bağlanarak LH'ın uyarılmasına sebep olur. Böylelikle teka hücrelerinden androjen salgılanması artar (56). Artmış androjen düzeyi granüloza hücrelerinde apopitozise neden olarak foliküllerin atreziye girmesine sebep olur bu nedenle ovulasyon oluşmaz, stroma dokusu artar ve buna yanıt olarak androjen düzeyi artmaya devam eder (53). Androjenler periferal dokularda dönüşerek östrojen miktarını artırırlar. Artan östrojen miktarı santral pozitif feedback mekanizması ile LH sekresyonunu artırır, ayrıca artan serum insülin düzeyi de santral LH salgısını artırır (52).

Hiperinsulinemi ile oluşan etkiler(41, 53, 54):

1. Karaciğerde SHBG üretilmesini azaltarak dolaşımdaki serbest testesteron miktarını artırır.

2. IGFBP-1 miktarını azaltır.
3. Overlerdeki IGF-1 reseptörlerini artırır.
4. Overlerden androjen salgılanmasını artırır.
5. LH ve FSH ile etkisi artar.
6. LH salgısını uyarır.
7. Teka hücrelerinin LH'a olan duyarlılığını artırır.
8. Ovaryen büyüme ve kist oluşumuna sebep olarak overlerin multikistik bir yapıya dönüşmesinde yer alır.
9. 17 β hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini artırarak adrenal bezlerde ve overlerde androjen salgısının artmasına sebep olur.

PKOS tanı kriterleri arasında insülin direnci yer almasada; PKOS tablosunun oluşmasında hiperinsulinemi önemli rol oynamaktadır. İnsulin düzeylerinin artışını anlamak için yapılan birtakım testler aşşağıda verilmiştir.

- Oral glukoz tolerans testi:

Bozulmuş glukoz tolerasını tespit etmek için kullanılır. 12 saat açlık sonrası verilen 75 mg glukoz ile 2 saat sonra test edilir.

2. saat glukoz düzeyi (32):
Normal <140 mg/dL
Bozulmuş glukoz toleransı : 140-199 mg/dL
Diabetes mellitus ≥200 mg/dL

- FGIR (Açlık Glukoz / İnsülin Oranı) :

1998 yılından itibaren kullanılmakta olan bir testtir.Açlık serum glukoz konsantrasyonu [mg /dL] /açlık serum insülin konsantrasyonu [μU/mL] ile hesaplanır. Sonuç düşük ise insülin direnci yüksektir. Bazı araştırmalarda 4.5'in altındaki sonuçların PKOS'lu bireylerde insülin direncini göstermede % 95 sensitivite ve % 84 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (55). Hiperglisemik hastalarda ise testin duyarlılığı azdır.

- HOMA-IR [Homeostasis model assessment for insulin resistance]:

Açlık serum insülini [µU/mL] X açlık serum glukozu [mMol/L] /konstant ile hesaplanır. Glukoz mmol/L olarak alınmışsa konstant 22.5, glukoz mg/dL olarak alınmışsa konstant 450 olarak alınmalıdır. HOMA-IR indeksi 3.8'den büyük ise insülin resitansı var demektir. Bazı çalışmalar Türklerde HOMA-IR 2,4- 2,7'nin üzerindeki değerlerde de insülin resistansının olduğunu belirtmiştir(56).Bu sefer ise HOMA-IR değeri arttıkça insülin resistansı da artmaktadır. Aynı zamanda HOMA-IR değeri hiperglisemik hastalarda daha duyarlıdır (56, 57).

2. Ovaryen Patoloji

Normal olarak overlerdeki mekanizma teka hücrelerinden testesteron ve androstenedion salgılanmaktadır ve bu hormonlar aromataz aktivitesi ile granuloza hücrelerinde östradiol ve östrona dönüşmektedir. Aynı zamanda teka hücreleri LH uyarısıyla androjen üretir ve yine üretilen androjenler aromataz sayesinde östrojene çevrilir. Aromatazın çalışması FSH tarafından kontrol edilir(58). Andojen ve östrojen LH' negatif feedback,IGF'ler ise pozitif feedback etkiler. İnhibin androjen sentezini uyarır, inhibin salgısı androjen miktarını artırmasıyla da bir kısır döngü oluşur. Aktivinle inhibin ters çalışır. İnhibinin artması FSH' azaltarak LH'ın yükselmesine neden olur.PKOS'lu bireylerde hem androjen hem östrojen miktarının artığı bir tablo oluşmuş olur (59).PKOS'lu bireylerde sitokrom P450c17 ve 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (3β HSD) enzim aktiviteleri artmış, ancak 17-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (17βHSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği belirtilmiştir(59).Bununla birlikte overlerde 17 β hidroksilaz, 17-20 liyaz aktiviteleri de artmıştır (60, (60). PKOS'lu bireylerdeki bu androjen fazlalığı primer olarak over hücrelerindeki sitokrom P450c17'nin bozulmasına bağlanmaktadır (61, 62).

3. Adrenal bezlerde androjen salgısının artması

Adrenal bezlerde androjen üretiminde ilk basamak zona fasiculata tabakasında kolesterol üretimi ile başlar.Hız kısıtlayıcı basamak sitokrom p-450 genidir. Adrenal bezlerde androjen sentezlenmesi ACTH hormonu tarafından kontrol edilir. Bu hormon

cevabını oluştururken etki mekanizmaları üzerinde IGF gibi bazı maddeler rol oynamaktadır (47,59). PKOS'lu bireylerde adrenal bezlerden androjen üretimin artışı olarak DHEA-S ve 11β(OH) androstenedion serum miktarlarına bakılır (63). Ama ACTH düzeyleri normal seyrettiğinden sebep dış nedenlere bağlanmaktadır (63,(63). Bezde artmış ACTH uyarısına karşı gelişen cevapta genetik faktörlerde unutulmamalıdır (64). Şöyle ki; Deksametazon verildikten sonra adrenal bezleri baskılanmış hastalarda GnRH verilerek ovulatuar PKOS'lu bireylerde de androstenedion ve 17-OH progesteron miktarları artmıştır(59).

4. Hipotalamus -Hipofizer-Over Yolağında Bozukluklar

Normal fizyolojide Hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pultasif olarak salgılanmakta olan GnRH hormonu, FSH ve LH salgılanmasına neden olur. Aynı şekilde FSH ve LH da pulsatil olarak salgılanmaktadır. Bu normal ritim için önemlidir. PKOS'lu bireylerde LH ın hem pultatif salgısı bozulmuş hemde serum düzeyi artmıştır(64, 65). Anovulatuar sikluslarda artan östrojen düzeyi gonadotropin düzeyinin artmasına pozitif etki ederek LH salınımının artmasına neden olur. FSH LH'a göre daha az düzeyde olduğu görülmektedir, GnRH pulsalitesindeki artışın LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre artmış olmasının rol oynadığı varsayılmaktadır(66, 67). Teka hücrelerinden androjen salgısını LH, granüloza hücrelerinden aromataz aktivitesini FSH kontrol eder. PKOS'lu bireylerin serumlarında FSH düşük, LH yüksektir (68). LH salgısının artışı GnRH hormonunun hızlı çalışmasına bu da hipotalamik bir nedene bağlanmaktadır (69). LH salgısının artmasına neden olan diğer bir durum daha önce de bahsettiğimiz artan insülin düzeylerinin IGF-1 artırmasıdır (41, 68).

5. Genetik

PKOS'lu bireylerin ailelerinde de PKOS görülmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda anne ve kız kardeşlerde de androjen fazlalığı ve siklus bozuklukları, bununla birlikte erkek kardeş ve baba da serum androjen miktarlarının artığı tespit edilmiştir (70). Bu konuda yapılan analizler sonucunda bir kromozomal durum tespit edilmemiştir (71). Genetik araştırmalarda PKOS'un patofizyolojisi ile ilgili steroid

biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri, karbonhidrat üretim ve yıkım mekanizmaları ve gonadotropin üretimi ile ilgili genlere özen gösterilmiştir. Dopamin GnRH salgısını azaltığından dopamin gen değişiklikleri artmış LH salgısına katkıda bulunabilir (72). Özellikle insülin direnci PKOS'da önemli rol oynaması nedeni bu yönde araştırmalar yapılmış ve insülin ile ilgili genlerin PKOS'la ilgili olduğu tespit edilmiştir (73, 74).

2.5.3. Tedavi

PKOS'un tedavisini ele alacak olursak hormonal bozuklukların allta yattığı bir durum olması nedeni ile hiperandrojenizm durumu varsa bunu kontrol altına almak, siklus düzenlenmesi için önlemler alarak ovulatuar hale getirmek ilk hedeflerdir. İnsulin direncinin PKOS etyopatagenezinde ciddi rol oynadığı gösterildikten sonra insülin duyarlılığını artırıcı yönde yaklaşımlar önemli olmuştur. İlk olarak yaşam tarzı değişiklikleri büyük değişimler sağlamıştır. Fertilite beklentisi olmayan kişilerde oral kontraseptif kullanımı siklusu düzenleyerek endometrium üzerinde koruyucu etki yapar ve androjen düzeyini de azaltır. Bunun dışında cevap alınamayan kişilerde invaziv cerrahi teknikler (ovaryan drilling gibi) kullanılabilir. Ovülasyon indüksiyonunda ilk akla gelen ajan klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Ancak son yıllarda PKOS' lu bireylerde ovulasyon indüksiyonu için letrozol ilk ilaç olarak kullanılmaktadır (75).

2.6. Aromataz İnhibitörleri

2.6.1. Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik

Aromataz enzimi P450 hemoprotein enzim kompleksi süper ailesinin bir üyesidir. Androstenedionun Estrona, Testesteronun (T) Estrodiole (E_2) hidroksilasyonunun sağlandığı, östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı final basamağını katalizler (76).Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde Aİ adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Aİ steroidal ve nonsteroidal yapıda olabilirler. Steroidal inhibitörler yalancı substrat görevi gören

androstenedion deriveleri olup, androjen bağlanma alanlarına irreversible bağlanır**.** Aminoglutethimide medikal adrenalektomiye neden olan nonspesifik nonsteroidal birinci kuşak Aİ'dir. Uyuşukluk, mide bulantısı, ciltte kızarıklık ve ateş gibi yan etkileri vardır(77). Formestane daha selektif ve daha az yan etkisi olan ikinci kuşak Aİ'dir, fakat intramusküler uygulanmak zorunda olduğundan dolayı lokal reaksiyonlar görülmüştür**.** Birinci ve ikinci kuşak Aİ'lerin yan etkilerinin fazla olması, potens ve spesifitelerinin yetersiz olması nedeniyle son 10 yılda üçüncü kuşak Aİ'leri geliştirilmiştir.

Üçüncü kuşak Aİ'leri iki nonsteroidal inhibitör, Anastrazole ve *Letrozol, ve bir* steroidal inhibitör exemestane içerir.Bu ilaçların Kuzey Amerika, Avrupa ve dünyanın birçok yerinde postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde endikasyonu vardır. Letrozol ve Anastrazole reversible, yarışmalı olarak bağlanan, potensleri Aminiglutetimidden yaklaşık 1000 kat fazla olan ajanlardır. Günlük dozları 1-5 mg arasındadır. Çok duyarlı immünoassay yöntemlerle bakıldığında dolaşımdaki östrojen seviyelerini %97 ile %99 arasında düşürdükleri görülür. Üçüncü kuşak Aİ'leri oral alımdan sonra tama yakın emilir, yarılanma ömürleri yaklaşık 45 saattir (30-60 saat arasında). Karaciğerden atılırlar, yan etkilerinin çoğu hafif gastrointestinal rahatsızlıklardır ve nadiren tedavi gerektirir (78).

2.6.2. Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması

Overyan foliküller ve yağ dokusundan dolaşıma salınan ve beyinden lokal olarak üretilen östrojen hipotalamik-hipofizer aksta negatif feedback etki ederek, hipofizer bezden FSH salınımını azaltır (79). Mitwally ve Casper'ın (80) varsayımlarına göre; aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması, hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldıracaktır. Bu durum FSH üretimini arttıracak ve overyan folikül gelişimini stimüle edecektir. Ayrıca östrojenlerin santral olarak çekilmesi aktivinleride arttırır. Aktivinler hipofiz bezininde içinde bulunduğu birçok dokuda üretilir, ve direk olarak FSH sentezine neden olur.Selektif nonsteroidal Aİ'leri(Letrozol) KS'den daha kısa yarılanma ömrüne sahip olan ve vücuttan daha hızlı atılan ilaçlardır (81). Aİ'leri KS gibi östrojen reseptörlerini deprese etmediği için santral negatif feedback mekanizması

sağlam kalır. Dominant folikül büyür, östrojen seviyeleri artar, normal santral negatif feedback çalışır ve FSH'nın baskılanması ile sonuçlanır. Daha küçük foliküller atreziye gider, çoğu vakada tek dominant folikül ve mono ovulasyon oluşur. Polikistik overyan sendromlu kadınlarda FSH'nın aşırı baskılanması overlerde aşırı androjen üretimi ile sonuçlanır. Oluşan androjenler beyinde aromatize olarak östrojene dönüşür. Aİ'leri overlerde ve beyinde östrojen üretimini azaltır. Bu sayede PKOS'de Aİ'leri FSH salınımını arttırarak, folikül stimülasyonuna ve ovulasyona sebep olur. FSH salınımı PKOS'li hastaların kanındaki artmış inhibin seviyelerini de muhtemelen azaltır.Aİ'leri bir noktadan sonra beyindeki östrojen üretimini bloke etmez, estradiol ve inhibin seviyeleri artarak FSH'yi sınırlar. Bu sayede multiple ovulasyon ve overyan hiperstimülasyon sendromundan kaçınılmış olur (82).

2.6.3. Aromataz İnhibitörlerinin Periferal Etki Mekanizması

İkinci bir mekanizma Aİ'leri ile olan ovarian stimülasyonda FSH'ye karşı artmış foliküler sensitivitedir. Aromataz inhibisyonundan dolayı geçici bir intraoveryan androjen birikimi oluşur. Primatlardaki son veriler androjenlerin erken foliküler büyümeyi desteklediği yönündedir (83). Primatlarda testosteronun foliküler FSH reseptörlerini ve dolaylı yoldan foliküler gelişimi attırdığı, ve FSH duyarlılığının artmasıyla estradiol miktarıda yüksekmiştir. Bununla birlikte hiperandrojenizm IGF-1 üretilmesini artırarak FSH'ın folikül büyümesindeki etkisine benzer bir etki oluşturur (84). Overlerdeki polikistik morfolojiyi oluşturan multiple küçük folikül gelişimidir. Yukarıda da belirtildi gibi androjenler foliküler FSH reseptörlerini arttırarak, PKOS'li overleri hem ekzojen hem de, Aİ'lere bağlı azalmış östrojen feedbackine sekonder üretilen, endojen FSH'ye karşı duyarlı kılar. Aromataz inhibisyonuna bağlı FSH yükselmesi rölatif olarak küçük bir yükseliştir çünkü normal çalışan östrojen feedbacki genellikle mono foliküler gelişime izin verir, bu sayede OHSS oluşumundan kaçınılmış olur (80).

2.6.4. Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu

Tedavi için gerekli olan ideal doz aromataz inhibitörleri için belli değildir.. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda meme kanseri tedavisinde tercih edilen şekilde;

Letrozol (2,5 mg/gün) ve Anastrazole (1 mg/gün) olarak kullanılmıştır. Biljan ve ark. (85). nedeni bilinmeyen infertil olgularda 2,5mg ve 5mg Letrozolu kullanımını kıyaslamış ve 5mg dozun daha fazla folikül geliştirdiğini belirtmişlerdir. Anlamlı bir sonuç elde edebilmek için örnek sayısını artırmak gerekmektedir. Daha güncel bir çalışmada Healey ve ark.(86) intrauterin inseminasyon (IUI) ve süper ovulasyon yapılan hastalarda, ardışık rejimlerde FSH ile 5mg Letrozol+FSH alan grupları karşılaştırdıklarında; Kombine grupta FSH ihtiyacının azaldığını, benzer gebelik oranlarının olduğunu, fakat endometrial kalınlıkta hafif negatif bir etki olduğunu gösterdiler. Bu durum yüksek doz Letrozolün östrojen seviyesini düşürmesine bağlandı. Letrozolün 7,5 mg şeklinde kullanımının KS'ye benzer şekilde endomeriumu incelttiği görülmüştür (87). Son çalışmalar letrozolle ovülasyon indüksiyonu tedavisinde optimal dozun 2,5-5mg arasında olduğunu bildirmektedir. Anastrazole için 1mg dozun ovulasyon ve optimal folikül gelişimi için az olduğu, fakat optimal dozun bilinmediği söylenebilir (3).

2.6.5. Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Klinik kullanımda nonsteroidal Aİ'leri genelde iyi tolere edilir. Meme kanserli yaşlı kadınlarda birkaç ay kullanıldığında ortaya çıkan ana yan etkiler, sıcak basması, baş ağrısı, ve bacak kramplarıdır (88). Ovulasyon indüksiyonu için, genç sağlıklı kadınlarda kısa süreli alındıklarında yan etkiler daha azdır. Genel olarak yakınmalar sıcak basması ve premenstrüel sendrom tipi yakınmalardır**.**

Son çalışmalar anastrazolün hayvan embriyolarında teratojenik ve klastrojenik etkilerinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte gebelik sırasında yanlışlıkla Letrozol alınmasının teratojenik etkileri olabilir (89). Her iki ilacın yarılanma ömrünün kısa olması, erken foliküler fazda alınması, implantasyon zamanına kadar dolaşımdan temizlenmesi gebeliği etkilememelerinin nedenleridir. Bununla birlikte hastalara ilacı verirken gebe olmadıklarından emin olmak gerekir. Özellikle premenopozal hastalarda Aİ'leri kullanılmadan önce kanda βhCG bakılması önerilir**.**

2.7.6. Aromataz İnhibitörlerinin Gebelik Sonuçları

Yapılan bir çalışmada kontrollü overyan hiperstimülasyon ve IUI'lı tedavi ve ovulasyon indüksiyon tedavi sonucunda elde edilen gebelik oranları bildirilmiştir (90). Tedavi sonucunda gebelik elde edebilen 394 çiftin; tek başına 2,5 veya 5 mg Letrozol yada GnRH kullanan grupta 133 gebelik, sadece KS ve GnRH alan grupta 113 gebelik, sadece GnRH alan grupta 110 gebelik oluşmuştur. Bunlarla birlikte 38 spontan gebelik elde edilmiştir. Bu çalışma da aromataz inhibitötleri ile gebe kalan hastalarda ektopik gebelik ve düşük oranları benzerdir. KS ile karşılaştırıldığında Letrozollü grupta daha az çoğul gebelik bulunmuştur (%22'e %4,3). Bu durum sağlam negatif feedback mekanizması hipotezini desteklemektedir (94).

2.7. Transvaginal USG

Transvaginal USG, over rezervinin değerlendirilmesinde, folikül monitörizasyonu, uterus ve endometriuma ait patolojilerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. USG ile antral folikül miktarına göre bir sınıflandırma(grading) yapılmaktadır. Grade I, her overde antral folikül miktarının 4 ve altında olması, Grade II 4 ve 6 arasında olması, Grade III 7 ve 10 arasında olması ve Grade IV 10'un üzerinde olmasıdır. Grade I ve II overlerin ovulasyon indüksiyonundaki cevabı yetersizdir. Grade III ve IV ovülasyona yanıtı iyidir ama nadir de olsa aşırı yanıt gelişebilir (91).

Vaginal USG, folikül boyutunun izlenmesinde ve hCG zamanının belirlenmesinde önemlidir. USG'de matür folikül folikülün 18-19 mm.olmasıdır) tespitinde hCG uygulanır. Ayrıca overde mevcut olabilecek persistan kistik yapılar, korpus luteum veya endometrioma benzeri yapılarda dikkatle değerlendirilir ve kayıt edilir. Folikülometrinin biterken uterus ve endometriumda kontrol edilerek endometrial gelişimin ve bu gelişimin folikül çapları ile olan ilişkisi takip edilir. Endometriumun ekojenik yapısı üç tipte değerlendirilir (92).

Tip I Endometrium: Proliferatif görünüm; endometrium 3 çizgi (triple line) görünümü taşır.Her iki myometrium çizgisi ve iki endometrium kısım bileşkesinde oluşan hiperekojen alanlar 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.

3. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı na bağlı İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri merkezinde 2020 Şubat ve 2021 Haziran tarihleri arasında prospektif randomize olarak yapılmıştır. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı (Tarih: 31.01.2020 Sayı: 2000038600) ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 27.02.2020 ve B.30.2.ATA.0.01.00/113) izin alınarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar çalışmanın yetkili kurullarda onaylanmasından sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Revise Rotterdam kriterlerine göre aşşağıda yer alan kiterlerden en az ikisine sahip olmak PKOS tanısı almış olmayı sağlamaktadır ancak çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamında polikistik over yapısına sahip olma kriteri mutlaka sağlanmıştır.

i) Oligoovulatuar-anovulatuar infertil hastalar. 35 günden daha uzun menstrüel kanama sıklığı oligomenore, 6 aydan daha fazla süredeki kanama sıklığı amenore olarak değerlendirilmiştir.
ii) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
iii) polikistik overler

2. 18-35 yaş grubunda olmak
3. BMI<40 olmak
4. HSG normal olması
5. Spermiogram normal olması. Sperm değerlendirilmesinde sayı ve motilite WHO-1999 kriterlerine göre, morfoloji ise Kruger Strıct kriterlerine göre yapılmıştır. Erkek faktörünün dışlanması için hastaların en az 15 gün arayla yapılmış 2 normal spermiogram olma şartı aranmıştır.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Sekonder İnfertilit olmak
2. Overyan veya adneksiyel cerrahi geçirmiş olmak
3. Herhangi bir endokrin hastalığı olmak (hipotroidi,hiperprolaktinemi gibi)
4. İnfertiliteye sebep olacak erkek faktörünün olması
5. Tubal patoloji olması

3.3. Çalışma Grupları ve Girişimler

Çalışma kriterlerine uygun kadınlara iki doz olarak toplam 5 mg/gün letrozol verildi. Bu kadınlardan folikül gelişimi olmayanlar aşağıdaki gruplardan birisine randomize edildiler.

Grup 1 (Klasik protokol): Doz artımı için bir sonraki siklus beklendi. Her yeni süklusta letrozol dozu 2.5 mg, artırılarak, ençok 10 mg/güne'e kadar doz artırıldı.

Grup2 (Stair-Step Protokolü): Doz artımı için bir sonraki siklusu beklemeden USG kontrolü sonrası direk yeni artırılmış doz başlandı. Matür folikül gelişimi oluncaya kadar letrozol 2,5 mg/gün, ençok 10 mg/gün olacak şekilde artırıldı.

3.4. Randomizasyon

Çalışma kriterlerine uygun kadınlara 5 mg/gün letrozol ile ovülasyon indüksiyonu öncesi araştırma protokolü anlatıldı. Bu kadınlardan 5 mg/gün letrozol ile indüksiyon sonrası folikül gelişimi olmayanlar çalışmaya davet edildiler, onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlar randomize edilerek, klasik metod grubu veya stair step gruplarından birisine dahil edildiler. Randomizasyon hastaların tedavisine iştirak etmeyen bir doktor tarafından bilgisayar ortamında bir randomizasyon listesi oluşturularak yapıldı. Randomizasyon 20'şerli bloklar halinde yapıldı. Opak olmayan zarflar içerisine grubu belirten bir yazı yazılarak zarflar kapatıldı ve üzeri randomizasyon listesine göre numaralandırıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar

çalışmaya dahil edilerek kendilerine ilk boş sıra numarası çalışma numarası olarak verildi. Grup tayini kadının çalışma numarasının yazılı olduğu zarf açılarak yapıldı.

3.5. Birincil Sonuç Değişkeni

Çalışmanın birincil sonuç değişkeni randomizasyondan sonra folikül gelişmesine kadar geçen süre olarak seçildi.

3.6. İkincil Sonuç Değişkenleri

a. İndüksiyon başlangıcındaki yaş,Vücüt kitle indeksi, Menstruasyon düzeni, İnfertilite süresi (yıl), menstruasyonun ikinci günündeki FSH, LH değerleri, Estradiol ölçümleri ve endometriyum kalınlığı
b. Folikül gelişimi saptandığı günki Endometriyum kalınlığı, Matür folikül sayısı, Matür folikül çapı (mm), gebelik oranı
c. İlaca bağlı antiöstrojenik etki düzeyi

3.7. Örneklem Büyüklüğü

Literatür tarandığında bu konuda daha önceden yapılmış herhangi bir çalışma olmadığı görüldü. Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için infertilite polikliniğinde letrozol ile indüksiyon yapılan hastalar arasından retrospektif bir tarama yapıldı. Letrozol 7,5 mg/gün ile indüksiyona başlanan ve bizim çalışmamızın kriterlerine ve protokolüne uyan 30 kadın ve letrozol ile stair step protokolü ile indüksiyon yapılan ve çalışma kriterlerine uyan 30 kadın ardışık olarak bulundu. İki gruba Kaplan-Meier yöntemine göre sağkalım analizi yapıldı. Hazard ratio 0,4 hesaplandı. Buna göre Hazard ratio 0.4 kabul edildiğinde alfa 0.05 için %80 güçte herbir grupta 38 hastanın alınması gerektiği hesaplandı.Olası kayıplar da göze alınarak her iki gruba 40'ar hasta dahil edildi. Çalışma kriterlerine uyan ve tedavi başlanan hastalardan 5 mg/gün letrozol dozuna cevap vermeyerek çalışmaya dahil edilecek olan 80 hasta ; iki gruba ayrılarak çalışma için her grupta gerekli olan hasta sayısı sağlanmış oldu. (https://homepage.univie.ac.at/robin.ristl/samplesize.php?test=logrank)

3.8. Tedavi Uygulama Yöntemi ve Takip

Tüm hastalara 2.gün hormon profili ve transvajinal ultrason bakıldı. (Toshiba Applio 500 Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) Siklusun 2. gününde USG'de 10 mm nin üzerinde folikül tespit edilen hastalar o siklus tedaviye alınmadı.

Birinci gruba dahil edilen ve Klasik Method protokolü uygulanan 40 hastaya ilacın son dozunu takiben 7.gün USG e büyüyen folikül yok ise progesteron ile indüklenmiş veya spontan mentrüasyon sonrası 7,5 mg/gün üç eşit doza bölünmüş şekilde 5 gün letrozol kullandırılıp, ilacın son dozunu takiben 5.gün usg için çağrılmıştırlar.Büyüyen folikül olup olmadığına bakılarak, 7,5 mg/gün e cevap alınamadığı taktirde progesteron ile indüklenmiş veya spontan menstrüasyon sonrası letrozol dörde bölünmüş şekilde ve toplamda 10 mg/gün, çıkılarak aynı izlem yapılmıştır. 10 mg/gün'lük maksimum doza cevap alınamayan hastalar letrozole resistant hastalar kabul edilip alternatif ovulatuar sağlayıcı yöntem uygulanması için hastalar ART merkezine yönlendirilmiştir.

'Stair-step' protokol takibinde ise hastaya ilacın son dozunu takiben 7.gün' de bakılan USG de büyüyen folikül yok ise 7,5 mg/gün letrozol üçe bölünmüş olacak şekilde 5 gün kullandırılarak 5.gün bakılan USG de büyüyen folikül olduğu taktirde dozun yeterli olduğuna karar verilip folikül takibi doz artırılmadan yapılmıştır. Eğer eşik değeri aşan (eşik değer>10mm) folikül yok ise 7.gün tekrar usg bakılarak hala seçilen folikül olmaması durumunda Letrozole cevabın olmadığı düşünülerek doz 10 mg/gün e çıkarılarak dörde bölünmüş eşit şekilde 5 gün uygulanıp,buna da cevap alınmadığı taktirde bu hastaların letrozole resistant hasta olduğu düşünülerek alternatif yöntem uygulanması kararlaştırılmıştır.Her iki gruptada folikül çapı 18-22 mm olan hastalarda sekronizasyonu sağlamak amacıyla ovülasyon tetikleyicisi olarak HCG kullanılmasına karar verilmiştir. İki gruptaki hastalarada matür folikül geliştiği gün ovulasyonu tetiklemek için 6.500 IU rhCG verilmiş ve takibinde zamanlanmış cinsel ilişki önerilmiştir. Hastalar ayrıca letrozolün yan etkileri(anti-östrojenik etkileri) açısından sorgulanmıştır. hCG verilmesinden 15 gün sonra menstrüel kanama

olmamışsa kan βhCG düzeyine bakılarak, 10 mIU/mL üstü gebelik kabul edilmiştir. Çalışma için bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Son çalışmalar anastrazolün hayvan embriyolarında teratojenik ve klastrojenik etkilerinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte gebelik sırasında yanlışlıkla Letrozol alınmasının teratojenik etkileri olabileceğini iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır (89). Her iki ilacın yarılanma ömrünün kısa olması, erken foliküler fazda alınması, implantasyon zamanına kadar dolaşımdan temizlenmesi gebeliği etkilememelerinin nedenleridir. Bununla birlikte hastalara ilacı verirken gebe olmadıklarından emin olmak gerekir. Özellikle premenopozal hastalarda Aromataz İnhibitör'leri kullanılmadan önce kanda hCG bakılması önerilir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara siklusun 2.gününde bhcg bakılmıştır.

3.9. İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analiz *intention to treat* prensibine göre yapıldı. Normal dağılımı test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ManWhithey U testi, kategorik değişkenler Pearson Chi-square, Fisher Exact test veya Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm testler iki yönlü yapıldı ve 0.05 den küçük *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı sayıldı. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp.) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında toplam 244 infertil kadın tarandı ve çalışma kriterlerine uygun toplam 200 kadına Letrozol 5 mg/gün başlandı (Resim 1). Tablo 2 de 200 kadının demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 2. Siklus başına toplam 200 kadının demografik özellikleri. Veriler uygun oldukları yerde ortanca (en düşük değer-en büyük değer), sayı(yüzde) olarak verilmiştir.

	Değişken
Yaş	25 (18-40)
Vücüt kitle indeksi	27 (19-38)
İnfertilite süresi (yıl)	2 (1-12)
FSH	7(2-21)
LH	6,86 (1-27)
Estradiol	32 (9-207)
Endometriyum[1] (mm)	5 (3-9)
Menstruasyon	
Oligomenore	% 77 (154)
Amenore	% 8 (16)
Hipermenore	% 2 (4)
Düzenli	% 13 (26)

Çalışmada toplam 120 (%60) kadın 5 mg Letrozole (düşük doz) cevap verdi. Tablo 3 de Letrozol 5 mg doz ile yapılan indüksiyon sonrası tedaviye yanıt durumuna göre kadınların demografik verileri ve indüksiyon sonuçlarının karşılaştırması verilmiştir. İndüksiyona yanıta göre kadınlar gruplandırıldığında gruplar arasında yaş, infertilite süresi, FSH, LH ve ikinci gün bakılan estradiol değerleri açısından bir fark yoktu. Vücüt kitle indeksi ise tedaviye yanıtsız kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.(Cevap verenler:21(19-38) Cevap vermeyenler:26 (29-37) $p<0,001$). 5mg letrozol kullanan kadınlardan toplam 7 (%6) si düşük doz letrozol ile gebe kaldı.

Tablo 3. Letrozol 5 mg için siklus başına demografik veriler ve indüksiyon sonuçları. Veriler ortanca (en düşük değer-en büyük değer) olarak verilmiştir

	Cevap -	Cevap +	*p*
Yaş	25(19-38)	18(26-40)	0,27
BMI	26(19-38)	21(29-37)	0,00
İnfertilite süresi	2(1-12)	2(1-7)	0,23
FSH	7,16(2-12,9)	7(2-21)	0,224
LH	6,6(1,64-25,6)	7(1-27)	0,127
E2	9,02(31-207)	33(14-71)	0,282
Endometriyum[1] (mm)	5(1-8)	5(1-9)	0,034

[1]Siklusun ikinci gününde endometriyum kalınlığı

Tablo 4. Randomize edilen kadınların siklus başına demografik özellikleri (Siklus başına).Veriler uygun oldukları yerde ortanca (en düşük değer-en büyük değer), sayı(yüzde) olarak verilmiştir.

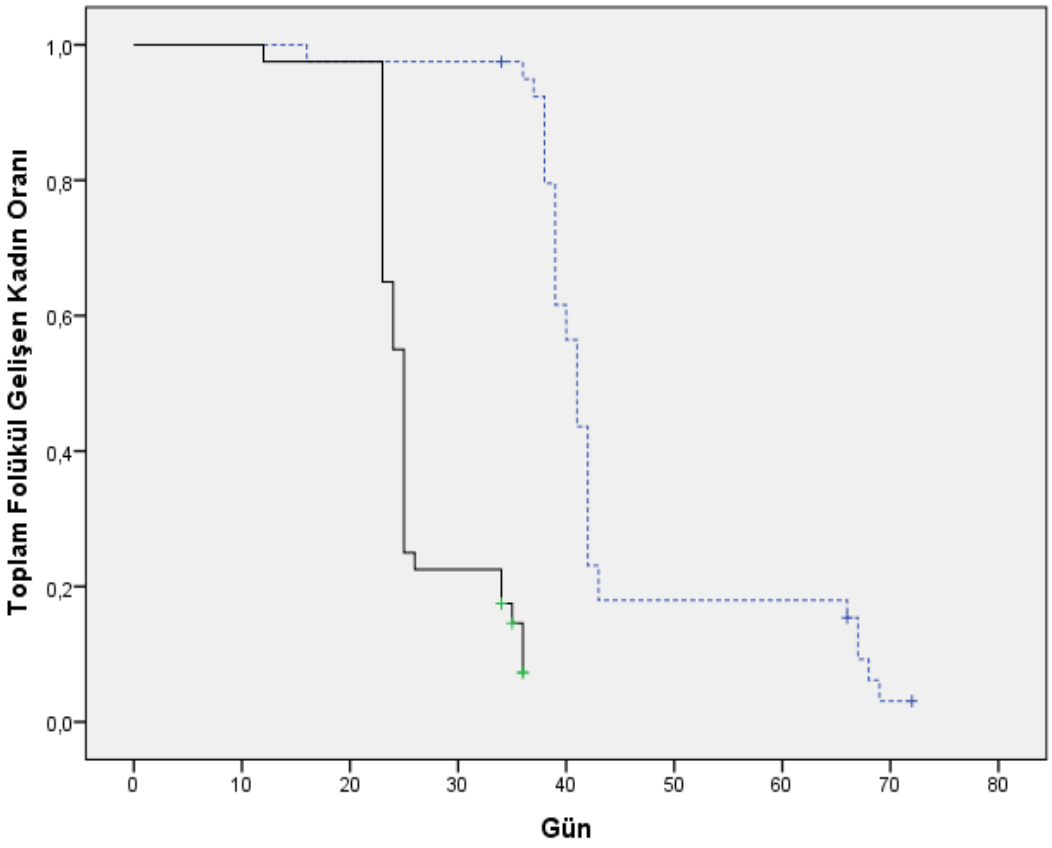
	Geleneksel Method (n=40)	Stair step (n=40)	*p*
Yaş	20(20-33)	26(18-40)	0,281[1]
Vücüt kitle indeksi	28(21-37)	30(22-37)	0,096[1]
İnfertilite süresi (yıl)	2(1-7)	2(1-6)	0,580[1]
FSH	7(4-13)	7(2-21)	0,616[1]
LH	7(1-24,5)	7,5(3-27)	0,783[1]
Estradiol	34(19-71)	31,5(14-71)	0,166[1]
Endometriyum[2]	5(3-9)	5(3-9)	0,166[1]
Menstruasyon			0,4[3]
Oligomenore	27(27)	35(35)	
Amenore	7(7)	4(4)	
Hipermenore	0(0)	0(0)	
Düzenli	6(6)	1(1)	

[1]Mann-WHitney-U [2]Siklusun ikinci gününde endometriyum kalınlığı, [3]Kolmogrov-Simirnov

5 mg/gün letrozole cevap vermeyen 80 (%40) kadın geleneksel metod veya stair step gruplarından birisine randomize edildiler. Gruplar arasında ortanca yaş, menstruasyonun ikinci günü bakılan ortanca FSH, LH, Estradiol değerleri, endometriyum kalınlığı ve menstrual düzen benzer bulundu (Tablo 4). Bu durum

çalışma yapılacak hasta grupları arasında homojenizasyonun olduğunu göstermektedir.

Klasik metotta ortanca indüksiyon-folikül gelişim süresi stair-step metoduna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu (Klasik metot 41 gün %95 CI (40-42), stair step 25 gün %95 CI (25-26), Log Rank 64, p<0.001) (Resim 2). Letrozole dirençli hasta denilebilmesi için yani indüksiyona cevap olmadığının anlaşılması için geçen süre klasik metodda maksimum 60 gün, 'stair-step' protokolünde ise 37 gün olarak bulundu ve bu sürenin anlamlı şekilde 'stair-step' grubunda daha kısa olduğu görüldü (p<0,001).



Şekil 2. Gruplar arası toplam folikül gelişim oranları. Düz çizgi stair-step metod, kesikli klasik protokolü, + folikül gelişimi olmayan olgular (Log Rank 64, p<0,001)

Siklus başına indüksiyon sonuçları tablo 5 de verilmiştir. Endometriyum kalınlığı, matür folikül sayısı, en büyük matür folikül çapı, Letrozol dozuna göre folikül gelişme oranı ve gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark

yoktu. Letrozol 7,5 mg indüksiyon sonrası klasik metotda 33 (%83), stair-step metotda 31(%78) kadında folikül gelişimi oldu (p=0,576, Person Chi-Square) ve 7,5 mg/gün ile folikül gelişmeyen klasik metotda 7(%18), stair-step metotunda toplamda 9 (%23) hastaya 10 mg/gün Letrozol verildi. Letrozol 10 mg /gün kullanan kadınlarda gruplar arasında folikül gelişimi açısından anlamlı bir fark yoktu (klasik metot 4/7 (%57) vs. stair-step 5/9 (%59, p=1, Fisher-Exact Test).

Çalışma sonunda 10 mg/gün letrozole rağmen klasik yöntemde 3(%8), stair-step metodunda 4(%10) kadında folikül gelişimi olmadı ve letrozole dirençli hasta olarak kabül edildiler.

Tablo 5. Randomizasyon sonrası siklus başına indüksiyon sonuçları. Veriler uygun oldukları yerde ortanca (en düşük değer-en büyük değer), sayı(yüzde), sayı/toplam sayı(yüzde) olarak verilmiştir.

	Klasik Method	Stair step	
Endometriyum[1]	9(5-13)	9(5-11)	0,005[2]
Matür folikül sayısı	1(0-3)	1(0-2)	0,330[2]
Matür folikül çapı (mm)	19(16-26)	20(17-23)	0,110[2]
Matür folikül sayısı			0,549[3]
0	3(7,5)	4(10)	
1	20(50)	21(53)	
2	16(40)	15(38)	
3	1(3)	0	
Letrozole yanıt			1[3]
7,5 mg	33 (83)	31 (78)	
10 mg	4 (10)	5 (13)	
Yanıtsız	3 (8)	4 (10)	
Gebelik	3(8)	2(5)	1[4]

[1]Folikülometri yapıldığında endometriyum kalınlığı, [2]Mann-WHitney-U testi, [3]Kolmogrov-Simirnov, [4]Fisher-Exact Test

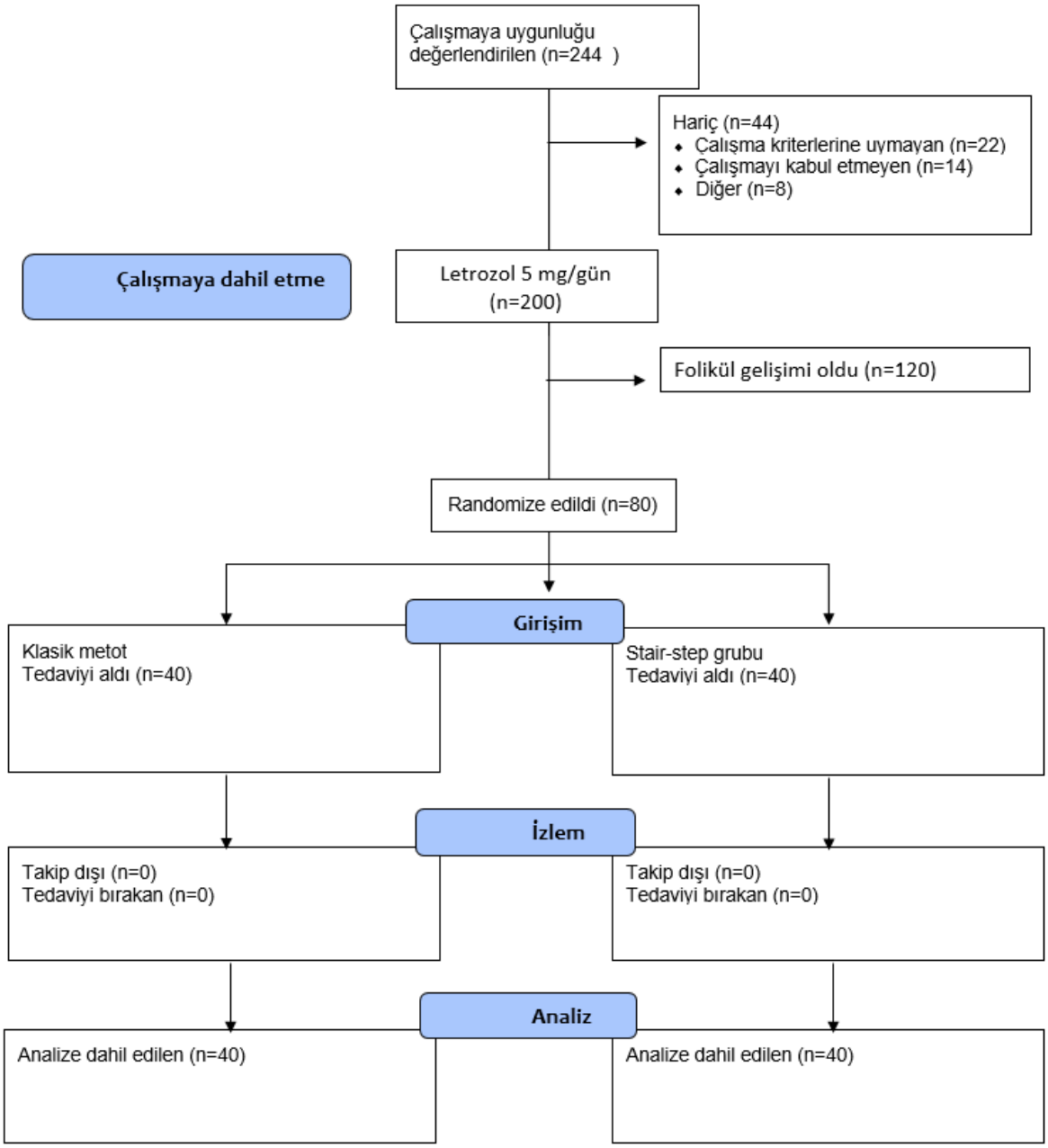
İlaç yan etkileri Tablo 6'da verilmiştir. İndüksiyon sırasında hiçbir hastada ovaryen hiperstimülasyon sendromu gelişmedi. Gruplar arasında, stair-step

protokolündeki kümülatif doz uygulanmasına rağmen yan etkiler açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 6. Siklus başına Letrozole bağlı yan etkiler

İlaç yan etkileri	Toplam 200 siklüs n (%)	Randomize grup		
		Klasik protokol	Stair step	*p*
Yüzde kızarma	3 (4)	1(3)	2(5)	0.913[1]
Başağrısı	15(19)	6(15)	6(23)	
Kanama	1(1)	1(3)	0	
Birden çok	2(3)	0	2(5)	

[1]Kolmogrov-Smirnov



Şekil 3. Consort 2010 Flow Diagram

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ovülasyon indüksiyonu için kullanılan letrozolün klasik method ve stair-step methodu kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda stair-step protokolünde ovulatuar folikül gelişimi ve hastanın letrozole dirençli olup olmadığını anlamak için geçen tedavi süresinin daha kısa olduğu; gebelik ve ovulatuar etkileri açısından ise her iki metodun da benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür. Yaptığımız literatür araştırmasına göre,ovülasyon indüksiyonu için kullanılan letrozolün klasik method ile stair-step protokolünü kıyaslayan abstract sunuları dışında randomize bir çalışma literatürde bulunamadı.

Aromataz inhibitörlerinin ovulasyon indüksiyonunda kullanımı için optimal doz henüz belli değildir. Biljan ve ark.(85) açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda 2,5 mg ve 5 mg letrozolü karşılaştırmış ve 5 mg verilen grupta daha fazla folikül geliştiğini göstermişlerdir. Al-Fadhli ve arkadaşları ovülasyon indüksiyonu için letrozol başlangıç dozlarını kıyaslamış ve 5 mg/gün dozun 2,5 mg/gün doza göre superovülasyon için daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (93). Bununla birlikte klinik deneyimler göz önünde bulundurulduğunda, başlangıç dozu olarak Letrozol ün 2,5 mg/gün şeklinde kullanılmasının ovülasyon indüksiyonunda düşük oranlara sahip olacağının düşünülmesi nedeniyle çalışmamızda letrozol kullanımına 5 mg/gün ile başlanmış ve toplanan 200 hastadan 120 sinin bu doza cevap verdiği görülmüştür. 5 mg/gün doza cevap vermeyen hastalar ile cevap veren hastaların demografik açıdan özellikleri kıyaslandığında, bazal hormonal değerleri ve adetin 3. günündeki endometriyum kalınlığı, hastaların yaşı, evlilik ve infertilite süreleri gibi klinik özelliklerinin benzerlik gösterdiği görülmektedir. Özellikle de kadın yaşı ve infertilite süresinin infertilite tedavisinin başarısı ile yakından ilişkili olduğu göz önüne alınacak olursa bu benzer dağılımın kıyaslamalarda daha sağlıklı sonuçlar elde etmedeki önemide ortaya çıkacaktır. Araştırmamızda yapılan istatistiksel çalışmalar sonucunda 5 mg/gün doza cevap verenler ile vermeyenler arasında benzer olmayan tek demografik özelliğin BMI olduğu görülmüştür. 5 mg/gün doza cevap vermeyenlerin BMI değerlerinin daha yüksek olduğu ve bunun da yüksek BMI değerleri ile ovulatuar folikül gelişim başarısı arasındaki ters ilişkiyi destekler nitelikte olduğu görülmektedir (4).

Anovulatuar hastaların ovulasyon indüksiyonundaki temel hedeflerinden biri ünifoliküler gelişim sağlamaktır. Letrozol ile elde edilen matür folikül sayısının sınırlı olması OHSS ve çoğul gebelik riskini azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonucunda sadece 2 hasta da 3 folikül gelişmiş bunun dışında letrozolle elde edilen matür folikül sayılarının en fazla 2 ile sınırlı olduğu görülmektedir ve bu sonuç, Casper ve ark. (2) Biljan ve ark. (85) Healey ve ark. (86) Al-Fozan ve ark.'nın (87), yaptıkları çalışmalarında elde edilen letrozolün mono-foliküler gelişime sahip olduğu sonucu ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda çoğul gebelik ve çok sayıda foliküler gelişim izlenmemiş olup; bu durum sağlam negatif feedback mekanizması hipotezini desteklemektedir (84).

Letrozol ile ilgili benzer çalışma bulunmadığı için Deveci ve arkadaşlarının klomifen sitratın stair-step ve klasik method kullanım şekillerinin kıyaslandığı çalışmaya bakıldığında; her iki protokolde de büyüyen folikül sayısının benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir (94); bizim çalışmamızda da klasik method'da 37 'sinde (%93), stair-step protokolünde 40 siklusun 36'sında (%91) ilaca cevap gelişmiş, gruplar arasında cevap veren foliküller açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi sikluslarındaki siklus başı gebelik oranları; Toplam 80 tedavi siklusundan 6'sında (% 7,3) gebelik oluştu. Oluşan gebeliklerin 3' ü (%50) klasik method grubunda, 3'ü (%50) stair step grubunda idi. Tüm sikluslar göz önüne alındığında grup 1'de %6,6, grup 2'de ise %8,1 oranında gebelik oluştu. Gebeliklerin izlenimi sırasında abortusla karşılaşılmayıp, erken gebelik (12 hafta altında gebelik) kaybı izlenmemiş olup, ongoing gebelik olarak devam etmekte veya miad doğum ile sonlanmıştır. Siklus başına düşen gebelik oranları açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

2009 yılında Hurst ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Klomifenin 'stair-step' ve klasik protokol uygulaması karşılaştırılmış ve 'stair-step' protokolünde matür folikül gelişimi gerekli olan sürenin klasik methoda göre çok daha az olduğu görülmüştür (100). Bizim çalışmamızda da 'stair-step' ve klasik method letrozol üzerinden kıyaslanmış, stair-step protokolü uygulanan hastalarda matür folikül gelişimi için geçen ortalama süre (25 gün), klasik methoda göre (41 gün) daha kısadır.

Bu azalan zaman ihtiyacı stair-step protokolünün klasik ovülasyon indüksiyon methoduna göre daha hızlı etkili olduğunu göstermiştir.

CC ve letrozol foliküler gelişim yönüyle Badawy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada klomifen sitrat ile indüksiyon sonucunda gelişen folikül sayısının letrozole göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (4.1 + 0.46 vs 2.6 + 0.43) (95) Kümülatif ve yüksek doz letrozole bağlı olarak aşırı foliküler yanıt ve oluşabilecek yan etki açısından çalışmamızı değerlendirdiğimizde çıkan sonuçlar multifoliküler yanıt olmadığı ve yan etki gelişmediği yönünde idi. Letrozole cevap veren hastaların %60 sında mono-folikül, %35,5' inde iki folikül %1' inde multi-folikül (ikiden fazla folikül) gelişimi olmuştur. Öncelikle letrozolün kimyasal yarılanma ömrüne baktığımızda 45/saat/gün olduğunu ve bunun CC ile kıyasladığımızda CC yarılanma ömrünün 120/saat/gün olması nedeni ile letrozolün vucuddan atılım süresinin CC e göre daha kısa olduğunu görmekteyiz (96). Doz artımında 7 gün aralık olduğu göz önünde bulundurulduğunda kümülatif etkinin olası olmadığı düşünülebilir. Bu konuyla ilgili Casper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda stair step protokolünün klasik methoda göre yan etkileri artırmadığı anlaşılmıştır (104, 107). Ayrıca literatürde pek çok çalışmada 10 mg kadar çıkılan yüksek doz letrozol kullanımından oluşabilecek anti-östrojenik etkiler nedeni ile kaçınıldığı görülmektedir (97). Fakat biz çalışmamızda yüksek doz (10 mg/gün) çıkmamıza rağmen herhangi bir anti-östrojenik yan etki gözlemedik. Ancak yüksek doz letrozol kullanımında anti-östrojenik yan etki profilini genellemek için çok daha fazla sayıd hasta içeren daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yapılan pek çok çalışma implantasyonun oluşması için endometrial kalınlığın önemli olduğunu ve kritik alt sınırın 6 mm üzerinde olması gerektiğini belirtmektedir. (98-100) Hatta letrozol kullanımının endometriuma olan anti-östrojenik etkisinin az oluşu ve endometrial kalınlığı sağlamada klomifen sitrata göre üstün oluşu nedeni ile tercih edilebileceği de bilinmektedir (101). Bizde bu çalışma da literatürdeki bu sonuçları destekler şekilde klasik method ve stair-step protokolü uygulanan her iki gruptada matür folikülün tespit edildiği gün yeterli endometrial kalınlığın ortalama 9 mm olduğunu, implantasyon için uygunluğun sağlandığını görmekteyiz. Deveci ve ark. 2010 yılında yapmış olduğu bir çalışmada klomifen sitratın stair-step methodu ve klasik method uygulanması benzer şekilde kıyanlanmış ve bu çalışmada her iki grubun

arasında endometrial kalınlık açısından fark olmadığı belirtilmiştir (8.3 ± 2.1 vs. 9.3 ± 2.4 mm, sırasıyla) Bizim çalışmamızda da stair-step ve klasik method arasında endometrial kalınlık açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Psikolojik yönden değerlendirdiğimizde infertilite grubunda yer alan hastaların ne yazık ki bu süreçte yıprandığı görülmektedir. İnfertilite hastalarının % 12-23 ünde anksiyete bozuklukları, % 12-54 ünde ise depresyon izlenmektedir(102-104). PKOS lu hastaların oligomenore sahip olmaları nedeni ile menstürel siklus sürelerinin çok uzun oluşu klasik method uygulanan hastalarda hastanın bir sonraki siklusa gelmesi için geçen süreyi daha da fazla uzatmaktadır ve bu da hastaların anksiyetesinde artışa neden olabilir. Her ne kadar biz çalışmamızda psikolojik bir test yapmamış olsakta klasik methoddaki bu ekstra zaman kaybına rağmen stair step protokolünde ise doz artımı hastaların bir sonraki siklusu beklemeden direk bir yüksek dozdan tedaviye devam edilmesi sayesinde ciddi şekilde zaman kazanılması ; hastaların daha çabuk sonuca ulaşmasını ve yaşadıkları stres faktörünün azalmasını sağlayabilir.

Bunların yanında çalışmamızdaki limitasyonları tartışacak olursak, her iki gruptaki hasta sayıları örneklem büyüklüğü için gerekli olan hasta sayının üstünde olsa da her iki gruptaki hasta sayılarının daha fazla olması istatiksel olarak daha değerli sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır. Ayrıca biz bu çalışma da BMI >40 olan hastaları çalışmaya dahil etmediğimiz için çalışma sonuçları PKOS lu oligo-anovulatuar obez hastalar için genelleyemeyiz. Bu açıdan çok daha kapsamlı çalışmalar yapılarak daha anlamlı ve genellenebilir sonuçlar elde edilebilecektir.

Sonuç olarak; PKOS lu infertil hastalarda letrozol ile yapılan Oİ tedavisinde klasik method ve stair step protokolü uygulanan hastalarda matür folikül gelişimi için geçen tedavi süresi stair step protokolünde klasik methoda göre daha kısa bulunmuştur. Buda infertil hasta grubunun ilk basamak tedavisi için oldukça süre kazanılmasını sağlamış olmaktadır. Ovülasyon indüksiyon tedavisinde letrozol kullanımı tercih edildiğinde ilacın başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalarda zaman kaybetmemek adına doz artımı için bir sonraki siklusu beklemek yerine stair step protokolü kullanabilir. Ancak bu uygulamanın pratikte yaygın kullanımını sağlayabilmek için çok daha fazla sayıda hasta içeren daha geniş çaplı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 1995;63(4):729-33.
2. Casper RF, Mitwally MF. Aromatase inhibitors for ovulation induction. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(3):760-71.
3. Al-Omari W, Sulaiman W, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. International journal of gynecology & obstetrics. 2004;85(3):289-91.
4. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine. 2007;356(6):551-66.
5. Bedaiwy MA, Mousa NA, Esfandiari N, Forman R, Casper RF. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(3):825-33.
6. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. Clinical cancer research. 2001;7(9):2620-35.
7. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole single-dose protocol in women with oligo-or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose–response study. Fertility and sterility. 2011;95(5):1725-9. e8.
8. Garolla A, Pizzol D, Carosso AR, Borini A, Ubaldi FM, Calogero AE, et al. Practical clinical and diagnostic pathway for the investigation of the infertile couple. Frontiers in Endocrinology. 2021;11:1032.
9. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Human reproduction. 1986;1(2):81-7.

10. Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. Human Reproduction. 1993;8(suppl_2):77-83.
11. Workshop EC. ESHRE: Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. Human Reproduction. 1996;11(8):1775-.
12. Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. Maturitas. 1998;30(2):137-42.
13. Polson D, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. The Lancet. 1988;331(8590):870-2.
14. Zawadzski J. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Polycystic ovary syndrome. 1992:39-50.
15. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2004;81(1):19-25.
16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. 2009;91(2):456-88.
17. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2018;33(9):1602-18.
18. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M, editors. Polycystic ovary syndrome—diagnosis and etiology. International Congress Series; 2004: Elsevier.
19. Group TEA-SPCW. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2008;23(3):462-77.
20. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Benghazi-Libya; a retrospective study. Libyan Journal of Medicine. 2008;3(2):71-4.
21. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2745-9.

22. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):671-83.
23. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? American journal of obstetrics and gynecology. 1992;167(6):1807-12.
24. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2008;4(5):294-300.
25. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1961;21(11):1440-7.
26. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine–metabolic and ultrasonographic differences. Gynecological endocrinology. 2002;16(4):275-84.
27. Norman R, Moran L, Kovacs G, Norman R. Lifestyle factors in the etiology and management of polycystic ovary syndrome. Polycystic ovary syndrome. 2000:121-39.
28. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2007;18(7):266-72.
29. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. The Scientific World Journal. 2006;6:116-21.
30. Qiao J, Feng HL. Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Human reproduction update. 2011;17(1):17-33.
31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(11):4237-45.

32. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility: lippincott Williams & wilkins; 2012.
33. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(9):3078-82.
34. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). Clinical endocrinology. 2005;62(6):644-9.
35. Novak E. Berek & Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
36. Hall JE, Whitcomb RW, Rivier JE, Vale WW, Crowley Jr WF. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free α-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): evidence from the use of two GnRH antagonists. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990;70(2):328-35.
37. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertility and sterility. 1992;57(3):505-13.
38. Moradi S, Mollabashi M, Jafarian Kerman SR. Relation between C-reactive protein and body mass index in patients with polycystic ovarian syndrome. Gynecological Endocrinology. 2011;27(7):480-5.
39. Yii MF, Lim CED, Luo X, Wong WSF, Cheng NCL, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. Gynecological Endocrinology. 2009;25(10):634-9.
40. Menke MN, STRAUSS III JF. Genetics of polycystic ovarian syndrome. Clinical obstetrics and gynecology. 2007;50(1):188-204.
41. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2004;60(1):1-17.
42. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. Science. 1967;157(3789):697-700.
43. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, Mochly-Rosen D, Koshland DE. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its

protein-tyrosine kinase activity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1986;83(16):5822-4.

44. Karasik A, Rothenberg PL, Yamada K, White MF, Kahn CR. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. Journal of Biological Chemistry. 1990;265(18):10226-31.
45. Chin JE, Liu F, Roth RA. Activation of protein kinase C alpha inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. Molecular Endocrinology. 1994;8(1):51-8.
46. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? Metabolism. 2004;53(3):358-76.
47. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, KAPLAN SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1983;57(2):356-9.
48. O'Meara N, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1993;76(5):1241-7.
49. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000;20(11):2414-21.
50. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(9):4088-93.
51. Corbould A, Kim Y-B, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2005;288(5):E1047-E54.
52. Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. Fertility and sterility. 1993;59(2):323-31.

53. Zhang L-H, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17, 20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995;92(23):10619-23.
54. Acién P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acién M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. Fertility and sterility. 1999;72(1):32-40.
55. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2002;11(1):8-10.
56. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI0, 120): comparison with other measures. Diabetes research and clinical practice. 2000;47(3):177-84.
57. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(11):5457-64.
58. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology. 2004;18(5):685-706.
59. White D, Leigh A, Wilson C, Donaldson A, Franks S. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology. 1995;42(5):475-81.
60. Rosenfield RL, Barnes RB, Jose'F C, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17α as the cause of polycystic ovarian syndrome. Fertility and sterility. 1990;53(5):785-91.
61. Nelson VL, Qin K-n, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(12):5925-33.

62. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. Human Reproduction. 1997;12(suppl_1):53-62.
63. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(11):5558-62.
64. Veldhuis J, Pincus S, Garcia-Rudaz M, Ropelato M, Escobar M, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(1):72-9.
65. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD. Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome. Archives of medical research. 2001;32(6):544-52.
66. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1135(1):76-84.
67. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine. 2005;352(12):1223-36.
68. Knobil E, editor On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. Proceedings of the 1973 Laurentian Hormone Conference; 1974: Elsevier.
69. Sevinç FC, Bayram M, Soyer C. Polikistik over sendromu gelişiminde rolü olan etyopatogenetik faktörler. 2005.
70. Yildiz BlO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(5):2031-6.
71. Witchel S, Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2000;13:1315-7.
72. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 5'polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with

polycystic ovaries. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(11):4174-.

73. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. Human Reproduction Update. 2005;11(6):631-43.
74. Unluturk U, Harmanci A, Kocaefe C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR-γ. PPAR research. 2007;2007.
75. Gomel V, Yarali H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. Reproductive biomedicine online. 2004;9(1):35-42.
76. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. Journal of medicinal chemistry. 1990;33(11):2933-42.
77. Santen RJ, Lipton A, Kendall J. Successful medical adrenalectomy with amino-glutethimide: role of altered drug metabolism. Jama. 1974;230(12):1661-5.
78. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer: status report 2004. Journal of clinical oncology. 2005;23(3):619-29.
79. Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2002;13(3):122-8.
80. Mitwally MF, Casper RF, editors. Aromatase inhibitors in ovulation induction. Seminars in reproductive medicine; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….
81. Sioufi A, Gauducheau N, Pineau V, Marfil F, Jaouen A, Cardot J, et al. Absolute bioavailability of letrozole in healthy postmenopausal women. Biopharmaceutics & drug disposition. 1997;18(9):779-89.
82. Roberts VJ, Barth S, el-Roeiy A, Yen S. Expression of inhibin/activin system messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1994;79(5):1434-9.

83. Weil S, Vendola K, Zhou J, Adesanya O, Wang J, Okafor J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(7):2479-85.
84. Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. Biology of reproduction. 1999;61(2):353-7.
85. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozole (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation. Fertility and Sterility. 2002;78:S55.
86. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. Fertility and sterility. 2003;80(6):1325-9.
87. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. Fertility and sterility. 2004;82(6):1561-3.
88. Hamilton A, Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. Annals of oncology. 1999;10(4):377-84.
89. Tiboni GM, Ponzano A. Fetal safety profile of aromatase inhibitors: Animal data. Reproductive Toxicology. 2016;66:84-92.
90. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;192(2):381-6.
91. Haq F, Aftab O, Rizvi J. Clinical, biochemical and ultrasonographic features of infertile women with polycystic ovarian syndrome. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2007;17(2):76.
92. Dastidar KG, Dastidar SG. Dynamics of endometrial thickness over time: a reappraisal to standardize ultrasonographic measurements in an infertility program. Fertility and sterility. 2003;80(1):213-5.

93. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. Fertil Steril. 2006;85(1):161-4.
94. Deveci CD, Demir B, Sengul O, Dilbaz B, Goktolga U. Clomiphene citrate 'stair-step'protocol vs. traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Archives of gynecology and obstetrics. 2015;291(1):179-84.
95. Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors combined with gonadotropins for superovulation in women undergoing intrauterine insemination: a prospective randomised trial. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2010;30(6):617-21.
96. Ray PB, Ray A, Chakraborti P. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with polycystic ovarian syndrome. Archives of gynecology and obstetrics. 2012;285(3):873-7.
97. Pritts EA, Yuen AK, Sharma S, Genisot R, Olive DL. The use of high dose letrozole in ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. International Scholarly Research Notices. 2011;2011.
98. 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. Fertility and sterility. 1993;59(4):756-60.
99. Piver P. Uterine factors limiting ART coverage. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2005;34(7 Pt 2):5S30-5S3.
100. 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. Fertility and Sterility. 2001;75(2):361-6.
101. Kamath MS, Aleyamma T, Chandy A, George K. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertility and sterility. 2010;94(7):2857-9.

102. Newton CR, Hearn MT, Yuzpe AA. Psychological assessment and follow-up after in vitro fertilization: assessing the impact of failure. Fertility and sterility. 1990;54(5):879-86.
103. Chen T-H, Chang S-P, Tsai C-F, Juang K-D. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. Human reproduction. 2004;19(10):2313-8.
104. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist Ö, Sundström Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. Human Reproduction. 2008;23(9):2056-63.