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

OVULASYON İNDÜKSİYONU İÇİN KLOMİFEN SİTRAT, KLOMİFEN SİTRAT + İNTRAVAGİNAL SİLDENAFİL SİTRAT KULLANAN HASTALARDA ENDOMETRİUM KALINLIĞININ VE ENDOMETRİAL KAN AKIMININ DOPPLER USG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI.

Dr. Hatice Şahin Bıkmaz

Tez Yöneticisi
Doç. Dr.Yakup Kumtepe

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER i

ONAY ii

ÖZET iii

ABSTRACT iv

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2. 1. İnfertilite tanımı ve etiyolojisi 3

2. 2. Üreme fizyolojisi 4

2. 3. İnfertil çiftin değerlendirilmesi 5

2. 3. 1. Anamnez 5

2. 3. 2. Fizik muayene 5

2.4. İnfertilite faktörlerinin değerlendirilmesi 6

2.4.1. Erkek faktörü 6

2.4.2. Ovulatuar faktörler 7

2.4.2.1.Polikistik Over Sendromu (PKOS) 8

2. 4. 2. 2. Ovulasyonun saptanmasında kullanılan yöntemler 9

2. 4. 2. 2. 1. Bazal vücut ısısı 9

2. 4. 2. 2. 2. Endometrial biyopsi 9

2. 4. 2. 2. 3. Serum progesteron ölçümü 9

2. 4. 2. 2. 4. Serum luteinizan hormon (LH) ölçümü 10

2. 4. 2. 2. 5. Ultrason monitorizasyonu 10

2. 4. 2. 2. 6. Servikal mukus değişiklikleri 10

2. 4. 2. 2. 7. Luteal faz defekti (LUF) 10

2. 4. 3. Tubal faktör 11

2. 4. 3. 1. Histerosalpingografi (HSG) 11

2. 4. 3. 2. Laparoskopi 12

2. 4. 3. 3. Tuboskopi 12

2. 4. 4. Periton faktörü 12

2. 4. 4. 1. Endometriozis 12

2. 4. 5. Servikal faktörler 13

2. 4. 5. 1. Postkoital test (Sims-Huhner testi) 13

2. 4. 6. Uterus faktörü 13
2. 4. 7. Endokrin faktörler 14
2. 4. 8. İmmünolojik faktörler 14
2. 5. Nedeni açıklanamayan infertilite 15
2. 6. İnfertilitede tedavi 15
2. 6. 1. Ovulasyon indüksiyonu 15
2. 6. 2. Klomifen sitrat 15
2. 6. 3. Gonadotropinler 18
2. 6. 4. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) 19
2. 6. 5. Sildenafil sitrat 19
2. 6. 5. 1. Klomifen ve intravaginal sildenafil sitrat 21
2. 6. 6. Transvaginal ve doppler sonografi 21
2. 6. 6. 1. Transvaginal USG 21
2. 6. 6. 2. Dopler sonografi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 41
7. KAYNAKLAR 43

ONAY

"Ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat, klomifen sitrat + intravaginal sildenafil sitrat kullanan hastalarda endometrium kalınlığının ve endometrial kan akımının Doppler USG ile değerlendirilmesi ve karşılaştırılması " isimli çalışmamız Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu'nun 20.04.2004 tarih ve 77 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.05.2004 tarih ve 646 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'na yaptığımız 28.05.2004 tarih ve 109 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 02.06.2004 tarih ve 87 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, infertilite polikliniğimize başvuran Polikistik Over Sendromu (PKOS)'na bağlı anovulatuar sikluslara sahip hastalarda KS (klomifen sitrat) ve KS + sildenafil sitrat (SS)'ın endometrial kalınlık, endometrial kan akımı ve gebelik üzerine etkilerini araştırmak ve sonuçlarını karşılaştırmaktı.

Bu çalışma, Kasım 2003 tarihinden Mayıs 2005'e kadar Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite nedeni ile başvuran 80 hastada yapıldı. Olgular, oligo ya da anovulatuar PKOS'a bağlı infertilite tanısı almış olan, overyan veya adneksial cerrahi geçirmemiş, infertiliteye sebep olacak erkek faktörü olmayan, HSG'de bilateral tubal açıklık olduğu tesbit edilmiş, hipotroidi, hiperprolaktinemi gibi başka bir endokrin hastalığı olmayan hastalardan seçildi. Basit rastgele seçilen toplam 62 hastaya, spontan veya progesteronla indüklenmiş kanamayı takiben, 30 hastaya 40 siklus sadece KS, geri kalan 32 hastaya 41 siklus KS + SS verildi.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; endometrial kalınlık, uterin arter pulsatilite indeksi (U-PI), uterin arter rezistans indeksi (U-RI), spiral arter pulsatilite indeksi (S-PI) ve spiral arter sistol/diastol (S/D) oranının her iki grup arasındaki değerleri istatistiki olarak anlamlı bulundu. Ancak, bu parametrilerden sadece artan endometrial kalınlığın ve azalan U-PI'nın gebelik üzerine istatistiki anlamlı etki gösterdiği tespit edildi. Artan endometrial kalınlığın SS + KS grubunda gebelik üzerine etkisinin 6.04 mm'den sonra anlamlı olarak başladığı ve bu anlamlı etkisini 18.08 mm'ye kadar devam ettiği görüldü. KS grubunda ise bu oran sırasıyla 6.74 mm ile 11.4 mm arasındaydı. Tedaviye SS eklenen hastalar, sadece KS kullandığımız hastalar ile gebelik oranları açısından karşılaştırıldığında, istatistiki anlamda bir fark bulunmamasına rağmen SS eklenen grupta gebelik oranı siklus başına %29.2 (12/41) iken, sadece KS kullanılan hastalarda %22.5 (9/40) olarak bulundu.

Sonuç olarak, KS ile ovulasyon indüksiyonu yapılan PKOS'lu hastalarda SS, endometrial kalınlık, endometrial kan akımı ve gebelik oranlarını artırabilir.

Anahtar kelimeler: Klomifen sitrat, sildenafil sitrat, renkli doppler, endometrial akım, endometrial kalınlık

ABSTRACT

The aim of this study was to compare SS + KS with KS in terms of endometrial thickness, endometrial blood flow and pregnancy in unovulatory PCO patients who planned for ovulation induction.

This study was carried out on 80 patients admitted to department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Atatürk University from November 2003 to May 2005. The patients were randomizely selected to use clomiphene citrate (CC) + sildenafil citrate (SC) as study group and only CC group as a control for ovulation induction.

The patients were selected from oligo or unovulatory PCO patients who had not ovarian or adnexial pelvic surgery and any endocrine disorders such as hypotroid and/or hyperprolactinemia. The patients having poor semen quality and any kind of tubal problem on hysterosolpingography were excluded from the study. SC + CC was given to 32 patients and only CC was given the other patients. CC + SS was given to 30 patients whom spontenous bleeding or bleeding or withdrawal bleeding after administration of oral medroxy progesterone acetate. Endometrial thickness, uterine artery-PI and RI, and spiral artery S/D values were found as significant in both groups. While endometrial thickness had positive effect in pregnancy, uterine-PI gave negative effect in both groups. The effect of endometrial thickness in pregnancy started in 6.04 mm and after 18.08 mm, it was no longer effective. This effect was determined between 6.74-11.70 mm in CC group. Though it was statistically insignificant, total pregnancy rate was found as %29.2 (12/41) in CC + SC group and %22.5 (9/40) in only CC group.

In conclusion, SC could improve endometrial thickness, endometrial blood flow and pregnancy rate in PCO patients whom CC was given for ovulation induction.

Key Words: Clomiphene citrate, sildenafil citrate, color doppler, endometrial flow, endometrial thickness

1. **GİRİŞ VE AMAÇ**

İnfertiliteye neden olan sebeplerin %40-50'sinden kadın infertilitesi sorumludur. İnfertilite nedeniyle araştırılan kadınların üçte birinde anovulasyon başta olmak üzere ovulatuar siklus bozuklukları bulunur. Anovulasyonun en sık sebebi ise (PKOS)'dur (1,2).

2003 revize Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı;

1- Oligo-ve/veya anovulasyon,

2- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları,

3- Polikistik overler varlığında (2-8 mm çaplı 12'den fazla antral folikül varlığı veya over hacminin 10 cm^3'den büyük olması), konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu gibi hiperandrojenizm yapan hastalıklar ekarte edildikten sonra yukarıdaki üç kriterden ikisinin varlığında konulmaktadır (3). PKOS bulguları üreme dönemindeki kadınların yaklaşık %10'nunda bulunurken primer infertilite yakınması olan kadınlarda bu oran %46'ya, sekonder infertilitesi olanlarda ise %26'ya ulaşmaktadır (4).

Anovulatuar sikluslarda folikül gelişiminin çeşitli ajanlar yardımıyla uyarılması ve ovulatuar folikül haline ulaştırılmasına ovulasyon indüksiyonu adı verilmektedir. Bu amaçla KS, gonadotropinler, bromokriptin, glukokortikoidler ve son yıllarda kullanımı gittikçe artan metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Ancak PKOS'a bağlı anovulatuar siklusların tedavisinde öncelikli ve en sık kullanılan ajan klomifen sitrattır. KS, Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM) içerisinde trifeniletilen grubunda yer alan bir ovulasyon indüksiyon ajanıdır. KS, düzensiz ovulasyon veya anovulasyonu olan ve bazal endojen estrojen düzeyi normal olan (WHO Grup II hastalar) kadınlardaki ovulatuar bozukluğu düzeltmede birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılr. (5). Günlük 50-250 mgr dozunda, spontan veya indüklenmiş kanamadan 2-5 gün sonra 5 gün boyunca verilir (6). KS verilen hastaların %80'inde ovulasyon sağlanmasına rağmen, bu hastalarda gebelik oranı ancak %35-40 düzeyindedir (7, 8).

KS ile tedavi edilen hastalarda ovulasyonun yüksek oranda sağlanmasına rağmen gebelik oranının %35-40 arasında kalmasının muhtemel sebepleri, klomifenin endometrium ve servikal mukus düzeyindeki antiestrojenik etkileridir (6, 9). İnfertilite tedavisinde en önemli handikaplardan bir tanesi olumsuz endometrial etkidir. Endometrial kalınlık <8 mm ise gebelik oranı düşüktür (10).

Uterus ve overlerin sağlıklı kan perfüzyonu, yardımcı üreme tedavisinin başarısını etkileyebilir (11). Son birkaç yılda uterin kan akımı modülatörü olarak nitrik oksitin (NO) rolü üzerinde durulmaktadır (12, 13). İnsan endometrium ve myometrium vasküler endotelinde, endotelyal NO ve NO sentaz izoformları tespit edilmiştir (14). NO, cGMP aracılığıyla vasküler düz kas relaksasyonu yaparak kan akımını artırır. Sildenafil, NO'in vazodilatör etkilerini cGMP düzeyinin azalmasını engelleyerek artıran bir tip 5 spesifik fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüdür (14).

Renkli transvaginal doppler ultrasonografi (USG); uterus, myometrium, endometrium ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun belirlenmesinde diğer tekniklerden daha önemlidir (15, 16). Uterus perfüzyonunun ölçümü, uterus ortamının invaziv olmayan incelenmesine yarayan bir araçtır ve bize infertilitenin patofizyolojisi hakkında, özellikle infertilite sebebi bilinmeyen vakalarda yarar sağlayabilmektedir.

Kan akım profillerinin değerlendirilmesi, rezistans indeks (RI) ve pulsatilite indeks (PI) ile yapılır. Bu değerler, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki vaskülarizasyon derecesini ve işlevsel durumunu yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve ona uygun yüksek damar direncini göstermektedir (17).

Sher ve ark.(14, 18) yaptıkları çalışmalarda, sildenafilin uterin arter kan akımını ve endometrial kalınlığı artırdığını ve sildenafilin selektif vaginal kullanımının yardımcı üreme teknikleri kullanılan, endometrial kalınlığı ince olan hastalarda endometrial kalınlığı ve gebelik oranını artırdığını gösterdiler.

Bu çalışmaların ışığı altında biz de bu çalışmada, infertilite polikliniğimize başvuran PKOS'a bağlı anovulatuar sikluslara sahip hastalarda KS'ın endometrial kalınlık, endometrial kan akımı ve gebelik üzerine etkilerini araştırmak için intravaginal sildenafil sitrat kullanmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi

Kontraseptif bir yöntem uygulamadan, düzenli bir cinsel yaşama rağmen (ortalama haftada iki kez beraberlik düzenli cinsel yaşam olarak kabul edilir) bir yıl süreyle gebelik oluşmamasına infertilite adı verilir. İnfertilite probleminin üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir.

İnfertilite, primer ve sekonder olarak iki şekilde değerlendirilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite, buna karşılık daha önce gebelik oluşmasına rağmen, bir başka gebeliğin oluşmamasına sekonder infertilite adı verilir. Kadın yaşamının bazı dönemlerinde gebelik oluşması mümkün değildir veya zordur, buna da fizyolojik infertilite adı verilir. Menapoz, puberte, gebelik gibi.

İnfertilite problemi olmayan bir çiftin her ovulatuar siklus başına hamile kalabilme şansı %25 civarındadır. Kontrasepsiyon kullanmayan normal çiftlerin %57'si ilk üç ayda, %72'si altı ay içinde, %85'i bir yıl ve %93'ü ise iki yıl sonunda gebe kalabilmektedir.

İnfertilite, sadece kadına veya erkeğe yada her ikisine ait nedenlerle ortaya çıkabilir. Erkek faktörü infertilitenin %35'ini oluşturmaktadır. Kadın infertilitesinde en sık nedenler; %40 oranında ovulasyon bozukluğu, %40 tubal patoloji, %10'dan az olarak da anatomik bozukluklardır.

Bir gebeliğin oluşması ve doğal devam edebilmesi için aşağıda sıralanan temel koşulların bir arada eksiksiz varlığı gereklidir.

- Yeterli miktarda fertil özellikli spermlerin vaginaya bırakılması. Bunun için normal bir spermatogenez, ejakülasyon ve koital fonksiyon gereklidir.
- Vaginaya bırakılan spermlerin servikal mukusa penetrasyonunun ardından servikal kanalı geçmesi gerekir.
- Ovum ile spermin birleşmesinde mekanik bir engel bulunmamalıdır, yani tuba uterinalar açık olmalıdır.
- Döllenebilir özellikte ovum yapımı olmalıdır. Bunun için normal yapıda folikül içeren overler ve folikülogenez için normal hormonal denge gereklidir.
- Sperm ovumu dölleyebilmelidir. Burada özellikle immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

- Döllenmiş ovumun uterusa gelerek implante olması zorunludur. Burada sağlıklı bir endometrium yapısı, hormonal ve immün denge varlığı söz konusudur.

- Embriyonun gebelik boyunca gelişimini sürdürmesi için uygun bir endometrium ve uterus kavitesi gereklidir.

- Yukarıdaki tüm koşulların normal olmasına rağmen, endometriozis veya henüz açıklayamadığımız bazı faktörlerden dolayı gebelik oluşmayabilir.

2. 2. Üreme Fizyolojisi

Gebelik oluşumunu sistematik bir şekilde düşünmek, infertilitenin değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilir. Üreme fizyolojisini kısaca gözden geçirmek gerekirse, üreme çağındaki bir kadında her ay overlerde bir grup primordial folikül uyarılmakta ve aralarından seçilen bir folikül mayoz bölünme sürecini başlatmaktadır. Primordial folikül döneminden matür oosit aşamasına dek sürecek olan gelişme süreci çok uzun bir süre teşkil etmektedir. Foliküler gelişim yaklaşık üç aylık bir dönemi kapsar. Gelişen folikül, ovulasyon tetiklenineye kadar mayoz bülünmenin diploten aşamasında duraklar. Folikül stimüle edici horman (FSH) etkisi altındaki dominant folikül gelişimini sürdürdükçe artan oranda estradiol (E_2) salgılayacaktır. Folikül belirli bir gelişimi tamamladığında artan E_2 düzeyi luteinizan hormon (LH) salgısını tetikleyecek ve LH düzeyindeki hızlı artış uyarısıyla mayoz bölünmenin birinci aşaması tamamlanır(19). Yaklaşık 24- 36 saat sonra oosit folikül dışına atılır. Oosit bu dönemde mayoz bölünmenin metafaz aşamasında beklemektedir. Oosit tubal fimbrial uçlar yardımı ile tuba içerisine girer, tubal silia hareketlerinin ve tuba kontraksiyonlarının etkisi ile uterusa doğru ilerleyerek ampulla bölgesine ulaşır. Ampullar bölgeye ulaşan sperm ile fertilizasyon gerçekleştiği taktirde oosit ikinci mayoz bölünmesini tamamlar. Kapasitasyon işlemini tamamlayan ve oosite ulaşan sperm, oositi saran zona pellusidaya bağlanır. Akrozom reaksiyonu ile korona radiata tabakasını ve zonayı yıkan enzimler ortaya çıkar ve sperm nükleusu oosit stoplazması içerisine ulaşır. Fertilizasyonu takiben yaklaşık üçüncü günde gelişen embriyo tubadan uterus içerisine geçer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidadan kurtularak endometrial duvara implante olur. İmplantasyonu takiben trofoblastların endometrial duvara invazyonu ile intrauterin hayat başlamaktadır.

2. 3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

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

2. 3. 1. Anamnez

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

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

2. 3. 2. Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında aşağıdaki özellikler incelenmelidir:

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

2. 4. İnfertilite Faktörlerinin Değerlendirilmesi

2. 4. 1. Erkek Faktörü

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelik sırası erkek faktörünün araştırılmasıdır. Çünkü infertilite nedenleri arasında erkek faktörü önemli bir yer tutmaktadır ve bunun yanında araştırılması da kolay ve ucuzdur. Erkek faktörünü ortaya

koyan ve en sık uygulanan test spermiyogramdır. 2-7 günlük bir ejekülasyon yasağı sonunda uygulanan spermiyogram için olması gereken normal değerler şöyledir:

- Volüm: >2ml
- Ph: 7.2- 7.8
- Likefaksiyon: <60 dakika
- Sayı/ml: >20 milyon/ml
- Motilite: > %50 ileri hareketli veya > %25 hızlı ileri hareketli
- Morfoloji: >%14(Kruger kriterlerine göre)
- Lökosit: <1 milyon/ml
- Immünobead testi: Spermlerin %50'den azına yapışma.
- Mikst aglutinasyon testi (MAR): Spermlerin %50'dan azına yapışma.

İmmünobead ve MAR testleri semende antisperm antikorlarını gösteren testlerdir.

Spermiogram bozukluğu aşağıdaki terimlerle ifade edilir:

Oligospermi**:** Sperm sayısının az olması (< 20 milyon).
Astenospermi**:** Sperm hareketinin az olması (< %50).
Nekrospermi**:** Tüm spermatozoidlerin ölü olması.
Teratospermi**:** Morfolojik bozukluk
Azospermi**:** Ejakülatta spermatozoa bulunmaması.
Aspermi**:** Ejakülatta semen olmaması.

Erkek faktörünün değerlendirilmesinde birden fazla yapılan spermiyogram değeri esas olarak alınmalıdır. Spermatogenezin yaklaşık olarak 74 günde tamamlandığı ve spermatozoanın da iki hafta sonra testis ve epididimise geçtiği düşünülürse, spermiyogram tekrarının en az 3 aylık aralıklarla yapılması uygun olacaktır.

Spermiyogram bozukluğunun birden fazla yapılan testlerde devam etmesi halinde ileri tetkik gerekmektedir. Spermiogram anormal ise testiküler travma, cerrahi müdahale, kabakulak öyküsü, febril hastalık hikayesi, alerjik reaksiyon, radyasyon yada çevresel toksinlere maruz kalma, alkol kullanımı sorgulanmalıdır.

2. 4. 2. Ovulatuar Faktörler

Menstrüel siklusta, ovulasyonla sonuçlanan folikül gelişimi ve ovulasyon sonrasında gelişen luteal faz birlikte ovulatuar faktörü oluşturur. Kadına bağlı infertilitenin

%30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler.

Üreme çağındaki kadınlarda normal menstrüel siklus uzunluğu 25 ila 35 gün arasında değişmekle birlikte, genellikle 27- 31 gündür. Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde göğüslerde şişkinlik ve dismenore gibi belirtileri olan kadınlar genellikle ovulatuardır.

Kadında folikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucunda ovulasyon olmamasına anovulasyon denir. Normal ovulatuar siklusa sahip kadınlarda bazen anovulatuar sikluslar oluşabilir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen vakalarda testler tekrar edilmeli veya başka bir testle konfirme edilmelidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde anovulasyon tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemisi olanlar dışında anovulatuar infertil kadınlar iki ana gruba ayrılırlar:

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

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

Grup 1'deki hastalara pulsatil GnRH tedavisi veya HMG tedavisi oldukça etkili olmaktadır, ancak bu grup hastalar oldukça az sayıdadır. Grup II anovulatuar infertilite hastalarının çoğunluğunu oluşturur. Bu hastalara klomifen sitrat ile tedaviye başlanır ve cevap alınamazsa gonadotropinlere geçilir.

2. 4. 2. 1. Polikistik over sendromu (PKOS)

PKOS, santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak reprodüktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen kronik seyreden, gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır.

PKOS, ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar, amenore, obezite, hirsutizm bulunan 7 polikistik overli kadına, bilateral ovaryan wedge rezeksiyon yaparak ovulatuar siklusların oluştuğunu gözlemlediler (20).

PKOS'nun etiyolojisi tam olarak açıklanmamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte sendromun özelliklerini ortaya çıkardığı kabul edilir. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık % 5-10'unda rastlanır (21). Hem klinik hemde laboratuar bulguları yönünden oldukça heterojen görünüme sahip bu sendromda, olygo veya anovulasyon, amenore veya olygomenore, hirsutizm, infertilite, obezite, hiperlipidemi ve insülin rezistansı görülmektedir. Anovulasyona bağlı infertilitesi olan kadınların % 75'inden PKOS sorumludur. PKOS'da çeşitli morfolojik veya biyokimyasal etkenlerle over fizyolojisi bozulmakta ve bunun sonucunda da androjen salgılanmaktadır. Ayrıca overyan hiperandrojenezim olgularında yaklaşık olarak %50 oranında insülin rezistansı ve glukoz intoleransı saptanmıştır. Overlerde insülin ve insulin like growth faktör-1 (IGF-1) için reseptör bulunmaktadır. Bu nedenle hiperinsülineminin overlerde insulin ve IGF-1 yolu ile androjen yapımının artışına neden olduğu gösterilmiştir (6).

Serum LH/FSH oranı hastaların %75'inde yüksek olsa da kesin tanıda şart değildir. Androjenlerin periferik dönüşümü ile estrojen düzeyi artar. Artan estrojen formu estrondur. Hastaların %3-12 kadarında orta düzeyde prolaktin artışı vardır. Hiperprolaktinemi, hiperestrojenemiye bağlıdır (22).

USG'de over korteksinde multiple küçük foliküller görülür ve bir kesitte 10 veya daha fazla 2-10 mm çaplı foliküller görülür, stroma artmış ve korpus luteum görülmez (22).

PKOS tedavisi hastanın gebelik isteyip istememesine göre planlanır. Gebelik istemiyorsa hedef endometriumun kronik olarak karşılanmamış estrojenle uyarılmasının engellenmesidir. Bu amaçla progesteron ve oral kontraseptif gibi ajanlar kullanılabilir. Gebelik isteniyorsa kullanılacak primer ilaç KS'dır (4). KS rezistans vakalarda diğer ovulasyon indüksiyon ajanları kullanılmaktadır.

2. 4. 2. 2. Ovulasyonun Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

2. 4. 2. 2. 1. Bazal Vücut Isısı

Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun hipotalamusta termoregülatör merkeze termojenik etkisine dayanan uygulaması ucuz ve

kolay temel infertilite tetkikleri arasında yer alır. Vücut ısısı, hasta yataktan kalkmadan, herhangi bir şey yiyip içmeden önce alınmalıdır. Bazal vücut sıcaklığı takibi ile;

- Siklusta ovulasyon olup olmadığı,
- Ovulasyonun hangi gün olduğu,
- Luteal faz uzunluğu hakkında bilgi edinilebilir.

Ovulasyondan sonra vücut sıcaklığında 0.1- 0.3 ^{0}C artış olur. Böylece bir siklus boyunca ilk yarıya oranla ovulasyondan sonraki luteal fazda bazal vücut sıcaklığı yüksek seyreder, buna bifazik bazal vücut sıcaklığı denir ve ovulasyonlu bir siklusu ifade eder.

2. 4. 2. 2. 2. Endometrial Biyopsi

Endometrial biyopsi beklenen adet döneminden 2-3 gün önce yapılır ve sekretuar endometrium görülmesi ovulasyonun olduğunu gösterir. Diğer yöntemlere göre daha invaziv olduğu için endometrial biyopsi daha çok luteal faz yetmezliğinin tanısında kullanılmaktadır.

.

2. 4. 2. 2. 3. Serum Progesteron Ölçümü

Progesteron ölçümü, sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde (28 günlük bir siklusta 21- 23. günler) yapılmalıdır. Luteal faz sırasında ölçülen serum progesteron değerinin 8ng/ml üstünde olması ovulasyon ve yeterli luteal faz olduğunu gösterir. Ovulatuar faktör araştırmasında tek bir progesteron ölçümünün yeterli olmayabileceğini ve serum progesteron düzeyinin tam olarak endometrium cevabını göstermeyeceğini unutmamak gerekir (24).

2. 4. 2. 2. 4. Serum Luteinizan Hormon (LH) Ölçümü

LH yükselmesinin ortaya konması ovulasyonun saptanmasında kullanılan iyi bir yöntemdir. Ovulasyon, LH yükselmeye başladıktan 34- 36 saat veya LH pikinden 10- 12 saat sonra gerçekleşir (19).

2. 4. 2. 2. 5. Ultrason Monitorizasyonu

Ultrason ile dominant folikülün gelişimi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Ovulasyon, foliküler büyüklükte bir azalma ve kulde sakta sıvı görülmesi ile karakterizedir.

2. 4. 2. 2. 6. Servikal Mukus Değişiklikleri

Servikal mukusun fiziksel ve kimyasal özellikleri estrojen ve progesteron hormonlarının siklik değişikliklerine göre farklılık gösterir. Ovulasyona yakın dönemde servikal mukusta aşağıdaki değişiklikler izlenir;

- Miktarı önemli ölçüde artar.
- Sulu ve şeffaftır, uzama özelliği (spinnbarket) artar.
- Lökosit sayısı azalır.
- Kurutulduğunda eğrelti otu manzarası (fern paterni) oluşur.

Ovulasyondan sonra progesteron etkisi altındaki servikal mukustaki bu özellikler kaybolur.

2. 4. 2. 2. 7. Luteal Faz Defekti (LFD)

LFD, ovulasyon sonrası gelişen korpus luteum fonksiyonlarının yetersizliğini ifade eder. LFD, korpus luteumun progesteron yapımının eksikliği sonucu veya normal progesteron yapımına rağmen endometrium cevabı yetersizliği sonucu oluşur. LFD iki şekilde görülür.

1. Luteal faz süresi normal (11 günden uzun), fakat progesteron yapımı yetersizdir (6-8 ng/ml aşağı).
2. Progesteron yapımı normal, fakat luteal faz süresi 11 günden kısadır.

Luteal faz defekti %3-4 oranında infertilite nedeni olabildiği gibi, %35 oranında da habitüal abortuslara yol açan önemli bir faktördür.

LFD'ne yol açan etkenler; nöroendokrin (LH puls frekansının artışı, foliküler fazda FSH eksikliği, yetersiz LH yükselmesi), ovaryan (primordial folikül sayısının azalması, luteolizisin hızlı olması), uterin (endometriumda progesteron reseptör azlığı, endometritis), ilaçlar (klomifen sitrat), kronik sistemik hastalıklar vs.

LFD tanısında bazal vücut sıcaklığı, endometrium biyopsisi ve serum progesteron ölçümü kullanılır.

2. 4. 3. Tubal Faktörler

Tuba uterinalar sadece ovum, sperm ve fekonde ovuma geçit veren basit bir yol değildir. Tuba epitelinin siliaları, epitel hücrelerinin sekresyonları ve enzimatik aktiviteleri, muskuler tabakasının aktivitesi ve tuba içi ortam, ovumun yakalanmasında, sperm transportunda, fertilizasyonda ve zigotun taşınmasında aktif rol oynar.

Geçirilmiş pelvik infeksiyon, septik abortus, rahim içi araç kullanımı, perfore apandisit, pelvik operasyonlar, ektopik gebelik gibi hastalıklar tuba uterinalara hasar verebilir. Bu nedenle infertil hastalarda anemnezde bu konular dikkatli incelenmeli ve uygun yöntemlerle tubal faktör araştırılmalıdır.

Tubal faktörü ortaya koyan testler şunlardır:

- Histerosalpingografi (HSG)
- Laparoskopi (L/S)
- Tuboskopi

2. 4. 3. 1. Histerosalpingografi (HSG)

HSG tubal ve uterin faktörün değerlendirilmesinde ilk adımdır. HSG, tuba uterinaların uzunluğunu, kıvrımlarını, açık olup olmadıklarını gösterir. Bundan başka uterus gelişim anomalilerini (uterus bikornis, arcuatus gibi), endometrial polipler ve intrauterin sineşi gibi uterin patolojileri hakkında bilgi verir.X-ray'de her iki tubanın da açık olduğu durumlarda gebelik oranı (%58), tek tubanın açık olup diğer tarafın dolmadığı durumlardaki gebelik oranlarından (%50) hafifçe daha yüksekti (25).

2. 4. 3. 2. Laparoskopi (L/S)

Laparoskopiyle tubal patolojiyi detaylı görmek mümkündür. Özellikle Tubalardan mayi geçişi sırasında, tubalarda oluşan lokal genişlemeler (sakkülasyon), tubanın uzunluğu boyunca yaptığı keskin kıvrımlar (king) ve fimbriyaların anatomik yapısının bütünlüğü konusunda elde edilen bilgiler çok önem taşımaktadır. L/S değerlendirme sırasında uterusun şekil ve boyutları, overlerin yüzeyleri, tüm uzunluğu boyunca tuba uterinalar ve fimbriyalar değerlendirilmelidir. L/S endometriyozisin tek tanı yöntemidir. Pelvik adezyonların ve genital sisteme ait anomalilerin tanısında da en değerli tanı yöntemidir.

2. 4. 3. 3. Tuboskopi

Tuba lümeninin endoskopik olarak incelenmesidir. Laparotomi ile tubaya yerleştirilen 5 mm'lik bir histeroskopla tuba lumeni incelenir. Tuboskopi ile obstrüktif olmayan tubal lezyonların tanısı L/S ve HSG'den daha kolay konulur.

2. 4. 4. Periton Faktörü

Tuba uterinalar, overler, omentum ve diğer periton yüzeyinde görülen adezyonlar periton faktörü olarak isimlendirilir. Pelvik adezyonlar, tubal motiliteyi, tubal açıklığı veya ovaryumdan ovum atılmasını etkiliyerek infertilite nedeni olabilir. Adezyon nedeni olsun veya olmasın endometriozis gibi önemli bir infertilite nedeni de bu gruba girer.

2. 4. 4. 1. Endometriozis

Endometriozisli hastaların yaklaşık olarak %30- 40 kadarı infertildir ve risk normale oranla 20 kat daha fazladır. Endometriozis, genellikle pelvik adezyonlara ve tuba tıkanıklıklarına neden olarak fertiliteyi engeller. Ancak böyle mekanik bir hasar oluşturmayan hafif derecedeki endometriozis olgularında da infertilite sıklıkla görülmektedir.

2. 4. 5. Servikal Faktörler

Serviks, fertilitede önemli olup fonksiyonlarını şöyle sıralayabiliriz;

-Servikste bulunan 100 kadar kripta tarafından yapılan servikal mukus, spermleri vaginanın asit ortamından koruyucu etki gösterir.

- Morfolojisi bozuk spermler için bir bariyerdir.

- Servikal kriptalar içinde spermlerin en az 48 saat kadar canlılıklarını koruduğu kabul edilmektedir.

- Spermlerin kapasitasyon ortamıdır.

- Mikroorganizmalar için bir filtredir.

2. 4. 5. 1. Postkoital Test (Sims-huhner Testi)

Postkoital test hem servikal mukusun reseptivitesi, hem de servikal mukusa ulaşılabilme yeteneği hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Ovulasyona yakın dönemde koitus sonrasında servikal mukus alınır, mikroskop altında hareketli spermler sayılır. Bu testin immünolojik sorunu gösterebilmesi için koitustan 8-10 saat sonra yapılması önerilmektedir.

Normal bir postkoital test sonucu gebelik şansının %60 dolayında olduğunu gösterir.Buna karşılık postkoital test sonucunda servikal mukusta sadece hareketsiz spermlerin bulunması gebelik şansının %10, hiç sperm bulunmayanlarda ise %3 olduğunu ifade eder. Postkoital testin prediktif değeri kötü olduğundan rutin infertilite takibinde kullanılmamaktadır (26).

2. 4. 6. Uterus Faktörü

Uterus yapı anomalileri, gebeliği engelleyen bir faktör olmayıp, gebeliğin gelişimini ve normal doğumu etkileyen bir faktördür. İnfertiliteyi açıklayan bir faktör bulunmayanlarda yapılan bir çalışmada %75 oranında minör ve major uterus yapı anomalisi görülmüştür.

Uterusla ilgili defektlerde, genellikle uterusun kas yapısının, innervasyonunun ve vaskülarizasyonunun da bozulduğu ve bunun sonucunda da desidual reaksiyon ve nidasyonun olumsuz yönde etkilenebileceği ileri sürülmektedir.
Uterus faktörünü ortaya koyan testler şunlardır;

- HSG
- USG
- Sonohisterosalpingografi
- L/S
- H/S

2. 4. 7. Endokrin Faktörler

Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne, yağlı cilt gibi), tiroid hormon bozuklukları ve hiperprolaktinemi gibi hormonal bozukluklar infertilite nedeni olabilir.

Hiperprolaktinemi hem erkek, hem de kadında beyin, hipofiz, overler ve testisi etkileyerek ve üreme fonksiyonunu bozarak infertilite nedeni olabilir. Prolaktin fazlalığının en önemli etkisi GnRH sekresyonunun pulsatilitesini bozmasıdır.

2. 4. 8. İmmünolojik Faktörler

Kadında reprodüktif sistemin doku ve sekresyonlarında antikor, antikor yapan hücreler, makrofajlar ve T lenfositlerin varlığı lokal immünitenin sistemik immüniteden

daha kuvvetli olduğunu göstermektedir. Kadın genital sisteminde immün aktivitenin en yoğun olduğu bölge servikstir.

İmmünolojik faktörü ortaya koyabilmek için seminal sıvıda, servikal mukusta veya serumda antisperm antikorlarının ölçümü yapılır.

İmmünolojik faktör düşündüren bulgular;

- Bozuk spermiyogram
- Geçirilmiş testis travma ve operasyonlar
- Negatif postkoital test
- Sperm penetrasyon testlerinde bozukluk
- Nedeni açıklanmamış infertilite
- Habitüal abortus

2. 5. Nedeni Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilite nedeni olarak bilinen tüm faktörlerin araştırılmasından sonra bir infertilite nedeni ortaya çıkarılamayan ve buna karşılık en azından 2 yıl süreyle çocuk sahibi olamayan çiftler bu gruba girerler (27). Sebebi açıklanamayan infertilite tanısı almalarının üzerinden henüz üç yıl geçmemiş çiftlerde bekle-gör yöntemi ile %60 gebelik oluşmaktadır (28,29).

2. 6. İnfetilitede Tedavi

İnfertilite tedavisi, daha çok tedavi verilmeden gebe kalabilmek için geçen süreyi azaltmaya yöneliktir. Bu tedaviler genellikle hastanın yaşı ilerlemeden ve yaşa bağlı fekunditede azalma görülmeden hastanın gebe kalması için yapılmaktadır.

İnfertil bir çiftin tedavisine başlamadan önce en önemli kural infertilite nedeni veya nedenlerinin doğru bir şekilde ortaya konması, daha sonra da etkin tedavinin seçilip uygun bir süre uygulanmasıdır. İnfertilitede tedavi programı çifte anlatılmalı, tam bir başarı sağlanamayacağı, tedavi ile sadece şansın artacağı özellikle belirtilmelidir.

2. 6. 1. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulatuar faktöre bağlı infertilite sorunu olan hastalar tedaviden en çok yarar gören grubu oluşturmaktadır. İnfertilite nedenleri arasında %30-40 oranında ortaya çıkan

ovulatuar disfonksiyonun tedavisinde ovulasyon indüksiyonu uygulanmaktadır (30).Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar:

2. 6. 2. Klomifen Sitrat (KS)

KS, nonsteroidal trifeniletilen derivesidir (31). KS, mikst (agonist/antagonist) estrojenik reseptör etkisine sahiptir. Enklomifen ve zuklomifen olmak üzere iki izomerin karışımından oluşmaktadır. Zuklomifen daha fazla oranda antiestrojenik etkiye sahiptir. Folikül oluşumunda daha aktiftir (31,32). Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan preperatlarda %38 zuklomifen, %62 enklomifen bulunmaktadır (33).

Farmakokinetik: KS, hipotalamusun estrojen reseptörlerine bağlanarak negatif feed-back etkisini azaltıp bu yolla hipotalamik puls jeneratörünün aktivitesini artırır. Uterus ve serviks üzerinde ise antiestrojenik etki gösterir. Zuklomifen, en izomerine göre maximum düzeye daha geç ulaşırken eliminasyonu da daha geçtir. Eliminasyon süresi 1 aya kadar uzar.

KS düzensiz ovulasyonu veya anovulasyonu olan ve bazal endojen estrojeni normal olan (WHO Grup II hasta) kadınların birinci basamak tedavisidir (5). Bu hastalara KS verildiği zaman hipotalamo-hipofizer seviyede estradiolün negatif feedback etkisi ortadan kalkmakta ve gonadotropin salınımını artırmaktadır. Gonadotropinlerin ve özellikle FSH'nun artması ile folikül gelişimi uyarılmakta ve ovulasyonun sağlanmasında ilk tetik çekilmektedir.

Ovulatuar kadınlarda, KS tedavisi GnRH pulse sıklığını artırır (34). Polikistik over sendromlu anovulatuar kadınlarda GnRH pulse frekansı anormal derecede yüksektir. KS tedavisi, bu hastalarda GnRH'nun pulse amplitüdünü artırır, ancak frekansını artırmaz (35,36). KS tedavisi boyunca LH ve FSH seviyeleri yükselir, tedavi tamamlandıktan 5 gün sonra tipik olarak tekrar düşer.

Endikasyonları:

- Anovulasyon: Anovulasyon sebepleri birçok ve çeşitlidir. Tedavi altta yatan sebebe yönelik olmalıdır (tiroid hastalıkları, hipofizer tümörler, aşırı kilo kaybı, PKOS, hiperprolaktinemi). KS, sıklıkla hipogonadotropik hipogonadizmli kadınlarda etkisizdir.

- Luteal Faz Yetersizliği: Korpus luteum, folikülden oosit atılmasıyla oluşur. Korpus luteumun fonksiyonel kapasitesi preovulatuar folikül gelişiminin kalitesine bağlıdır. KS, luteal faz defekti için uygun bir tedavi seçeneğidir (37). Progesteron düzeyi tipik olarak KS tedavisi sonrası spontan siklustan daha yüksektir ki buda gelişen preovulatuar folikülün göstergesidir.

- Açıklanamayan İnfertilite: Dikkatli ve eksiksiz değerlendirme sonrası açıklanamayan infertil çiftlerde ampirik KS tedavisi başarılı olabilir (38,39).

Tedaviye 50- 250 mgr dozunda spontan veya indüklenmiş kanamadan 2-5 gün sonra başlanır ve 5 gün devam edilir. Ovulasyon oranı, gebe kalma oranı ve gebeliğin sonuçlanması tedaviye siklusun 2, 3, 4, veya 5. gününde başlanırsa benzerdir(40). KS'ın başlangıç dozu 50 mg/gün'dür. Ovulasyon olmadığı takdirde her siklus doz 50 mgr/gün artırılarak maksimum 250 mgr/gün dozuna kadar çıkarılabilir. 100 mgr/gün dozunun üzerindeki dozlar nadiren fayda sağlar. 150 mgr/gün'ün üstündeki dozlar ise faydalı olmaz, tersine kalınlaşmış servikal mukus gibi istenmeyen yan etkileri artırabilir (9).

Genellikle 3-6 ovulatuar siklus, KS kullanımıyla gebe kalınıp kalınmayacağını anlamak için yeterlidir. Genellikle çok kompleks tedaviler uygulamadan önce tedavinin ilk 3 siklusu içinde yaklaşık %75 vakada gebelik sağlanır (41). KS ile 6 ay tedavi gören kadınların %80'inde ovulasyon oluşurken sadece %35- 40'ında gebelik elde edilir. (8,41). İndüklenmiş ovulatuar bir siklusta gebelik oranı %20- 25'dir. %20-25 oranında anovulatuar PKOS'lu kadın KS'a cevap vermez ve klomifen rezistans kabul edilirler. KS'a cevap vermeyen hastalar aşırı obez, insülin rezistans ve hiperandrojenik özellikleri olan hastalardır (42).

Klomifen dozu, ovulasyonu oluşturmak için vücut ağırlığıyla korelasyon gerektirir, ancak ne kadar doz gerekli tam olarak kestirmek için güvenli bir yol değildir (43). Klomifen yağ dokusunda depolanmaz, bu nedenle yanıt vermeyen obez kadınlarda sebep büyük olasılıkla hiperandrojenemi ve hiperinsülinemidir. Yüksek androjen ve insülin düzeyleri hipotalamo-hipofiz-over aksını ilaca rezistans hale getirir.

KS, FSH gibi LH salınımınada sebep olur ve yüksek LH konsantrasyonu gebeliği engellemektedir. Gebelik oluşmaması artmış LH düzeyine bağlı olabileceği gibi aynı zamanda KS'ın servikal mukus ve endometrium üzerine olan antiestrojenik etkilerine de bağlıdır. Endometrial kalınlık 8 mm altında gebelik prognozu kötüdür (10). Endometrial

kalınlık 8mm altında, endometrial proliliferasyon suprese ve servikal mukus baskılanmış iken intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanırsa, doz ve süreyle ilişkisiz olarak gebelik oranı zayıftır.

Klomifen tedavi sonuçları çeşitli ilave ajanlarla artırılabilir. İyi gelişmiş folikül varlığına rağmen nonovulatuar cevap mevcutsa, IUI yapılacaksa yada koitus zamanlaması için ovulasyon 5000-10000 IU hCG ile indüklenir ki buda gebelik oranının iyileşmesine çok az katkıda bulunur (44). Hiperandrojenemik PKOS'lu hastalarda DHEAS değeri yüksek ise adrenal androjenleri baskılamak amacıyla akşamları 0.5mgr deksametazon verilmesinin KS'a rezistan hastalarda faydalı olduğu bilinmektedir (45). Metformin, hiperinsülinemide insülin düzeyini düşürerek total ve serbest testosteron seviyelerini azaltır ve hiperandrojeneminin klinik bulgularında düzelme sağlar (46). 1500-2000 mgr/gün dozunda kullanıldığında hiperandrojenemiyi düzeltir, normal menstrüel düzeni ve ovulasyonu sağlar (47, 48).

KS genellikle iyi tolere edilir. En sık rastlanan yan etkiler; vazomotor flashing (%10), abdominal gerginlik (%5.5), göğüslerde hassasiyet (%2), bulantı-kusma (%2.2), görme bozukluğu (%1.5), baş ağrısı (%1.3), saçlarda kuruma ve dökülme (%0.3)'dir.

Multifoliküler gelişim, relatif olarak KS tedavisi süresince yaygın değildir. Yaklaşık tüm vakaların %8'ini oluşturur. KS tedavisi alan hastalarda OHSS insidansını tespit etmek güçtür.

Son 10 yıl içinde yayınlanan 2 epidemiyolojik çalışma gösterdi ki ovaryan kanser riski ovulasyonu indükleyen ilaçlara maruz kalan kadınlarda anlamlı derecede yüksek olabilir (49, 50). Ancak sonradan yapılan çalışmalar bu bulguları desteklemekte yetersiz kalmıştır (51).

2. 6. 3. **Gonadotropinler**

Folikül gelişimi için kullanılan preperatlar 75 IÜ FSH ve 75 IÜ LH içerir. Bunlar postmenapozal hastaların idrarından elde edildikleri için genel olarak HMG (Human menapozal gonadotropin) adını alırlar. Birde saf FSH içeren preperatlar (75 IÜ FSH ve 0.1 IÜ'den az LH içerirler) vardır. Yakın zamanda ise rekombinant teknoloji ile insan rekombinant FSH (%99 saf olup LH içermez) kullanılmaya başlandı.

Gonadotropinler, hipotalamus ve hipofizi devre dışı bırakarak overler üzerine direkt etki ile ovulasyonu uyarırlar. Gonadotropin kullanmaya başlanmadan önce infertilite nedenleri etraflıca araştırılmalıdır. Ovaryan yeterliliğin gösterilmesine ek olarak tubal ve uterin patoloji ekarte edilmeli, anovulasyon saptanmalı ve semen analizi değerlendirilmelidir. Jinekolojik olmayan endokrin bozukluklar tedavi edilmelidir.

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda standart bir tedavi planı yoktur. Tedavi kadından kadına, tedaviye verilen cevaba göre değişir. hMG'nin 7-14 gün kullanılması ile folikül stimülasyonu sağlanabilir. Gelişen foliküllerden üretilen eströjen miktarı ilaca yanıtı gösterir. Tedavi sırasında peryodik E_2 ölçümleri ve vaginal ultrasonografi ile folikül sayı ve büyüklüğü izlenmelidir. Hasta tedavinin 7. günü görülerek doz ayarlanır.

Gonadotropinlerle ovulasyon oranı %80 olup gebelik oranının da %45'e çıktığı bildirilmiştir.

2. 6. 3. Gonadotropin releasing hormon (GnRH)

GnRH, hipotalamusta nukleus arkuatusdaki hücreler tarafından sentez edilen bir dekapeptiddir. GnRH, hipofiz ön lobundaki reseptörlerine bağlanarak FSH ve LH sekresyonunu uyarır. Bu aktivite ancak pulsatil GnRH ile mümkündür. Hipotalamik hipogonadotropik amenoreler en iyi sonuç alınan hasta grubunu oluşturur.

2. 6. 5. Sildenafil Sitrat (SS)

Sildenafil, cGMP'yi metabolize eden predominant izoenzim olan cGMP'ye spesifik olan PDE_5'in kuvvetli seçici inhibitörü olan sildenafil sitrat tuzudur. Sildenafil sitrat, sudaki çözünürlüğü 3.5 mg/ml ve molekül ağırlığı 666.7 olan rengi beyazdan hafif gri beyaza doğru değişen billursu bir tozdur. cGMP, NO'nun ikinci habercisidir ve düz kas gevşemesi ve vazodilatasyonun asıl mediyatörüdür. Sildenafil, cGMP'nin hidrolitik yıkımını inhibe ederek cGMP etkisini uzatır. Bu da düz kas gevşemesinde artışa neden olur (10).

Kardiyak kasılmalarda rol alan fosfodiesteraz tip 3 enzimi üzerindeki inhibitör etkisi ile kıyaslandığında fosfodiesteraz tip5'in inhibitör etkisi 4000 kat daha selektiftir. Retinada bulunan fosfodiesteraz tip 6 inhibisyonundan ise sadece 10 kat daha selektiftir. Yüksek plazma yoğunluğunda görme ile ilgili komplikasyonların görülmesi buna bağlıdır. Daha az yoğunlukta da olsa trombositlerde, düz ve çizgili kaslarda fosfodiesteraz tip 5 enzimi

bulunmaktadır. Periferik vasküler dilatasyon ve trombosit agregasyonunun bozulması gibi yan etkileri açıklamak mümkündür. Ayrıca doza bağımlı olmaksızın, alındıktan 1-2 saat sonra daha belirgin hale gelen arteriyal basınç düşmesi olur. Nitratlarla birlikte kullanılırsa bu etki artar.

Sildenafil oral uygulamadan sonra hızla emilir. Biyoyararlanımı %40'dır. Aç karnına oral dozun alınmasından sonraki 30-120 dakika içinde plazma konsantrasyonu maksimum düzeye ulaşır (52). Sildenafil esas olarak sitokrom P4503A4 ve 2C9 adlı karaciğer enzimleri ile metabolize olur. Bu izoenzimler sildenafili PDE_5 inhibisyonunda ana ilacın potensinin %50'sine sahip olan aktif bir N-desmetil metabolitine dönüştürür.

Sildenafil ve metaboliti, plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Yarı ömürleri yaklaşık 4 saattir. Sildenafil sitrat, metabolize olduktan sonra %80'ini dışkı, %13'ünü idrar ve uygulanan dozun %0,001'den azı semende görülür. 65 yaş üzeri hastalarda (%40), karaciğer bozukluğu olanlarda örneğin sirozda (%80), güçlü sitokrom P4503A4 inhibitörlerinin (klaritromisin, simetidin, ketakonazol) eş zamanlı kullanımında sildenafilin plazma düzeyi artar (53).

Mart 1998'den beri FDA onayı olan sildenafil sitrat erkeklerde erektil disfonksiyon (prostatektomi, radyoterapi ve diabetes mellitus ile ilişkili) tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kadınlarda ise SSRI ile ilişkili cinsel disfonksiyonda etkilidir. Yine sildenafil sitrat seksüel disfonksiyonu olmayan kadınlarda vaginal konjesyonu artırmaktadır. Ayrıca kadınlarda lubrikasyonu kolaylaştırıp, klitoral perfüzyonu artırarak gecikmiş orgazm ve anorgazm durumlarında kullanılır.

Yan etkileri:

1- Vazodilatatör etkiler: Baş ağrısı (%26), yüz ve boyunda kızarıklık (%10), rinit (%4), baş dönmesi (%2), hipertansiyon (%2).

2- Gastrointestinal etkiler: Dispepsi ve alt özefagus sfinkterinin gevşemesiyle oluşan reflüye bağlı mide yanma hissi (%7).

3- Görsel anormallikler: Mavi yeşil renkleri karıştırma, bulanık görme, yüksek ışık algılaması (%3).

4- Kas iskelet sistemi: Bir günde çok sayıda kullanımla ortaya çıkan kas ağrısı.

2. 6. 5. 1. Klomifen ve İntravaginal Sildenafil Sitrat

Klomifen sitrat, endometrial yapı ve servikal mukus üzerine antiestrojenik etki yaparak gecikmiş endometrial matürasyona ve zayıf kaliteli servikal mukus üretimine yol açar.

Uterus ve overlerin sağlıklı kan perfüzyonu, yardımcı üreme tedavisinin başarısını etkileyebilir. Son birkaç yıldır uterin kan akım modülatörü olarak nitrik oksitin rolü üzerinde durulmaktadır. Nitrik oksit, cGMP aracılığıyla vasküler düz kas relaksasyonu yapar (11).

Bir çalışmada, Sher ve Fisch (18); önceden ART başarısızlığı olan 4 hastada vaginal sildenafil sitrat kullanarak uterin kan akımında ve sonografik olarak endometrial görünümde iyileşme tanımladılar. Sildenafilin vaginal suppozituvar olarak kullanılmasıyla, sistemik kullanımdaki yan etkilere daha az oranda rastlandı. Bu çalışmada, sildenafilin intravaginal uygulanması ile, hastaların tümünde endometrial kan akımının ve endometrial kalınlığın arttığı gösterildi.

2. 6. 6. Transvaginal ve Doppler Sonografi

2. 6. 6. 1. Transvaginal USG

Transvaginal USG, over rezervinin değerlendirilmesinde, folikül monitörizasyonu, uterus ve endometriuma ait patolojilerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar.

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

Vaginal USG, folikül boyutunun izlenmesinde ve hCG zamanının belirlenmesinde önemlidir. USG'de matür folikül (folikülün içten içe 18-19 mm'lik ölçüme ulaşmasıdır) tespitinde hCG uygulanır. Ayrıca overde mevcut olabilecek persistan kistik yapılar, korpus luteum veya endometrioma benzeri yapılarda dikkatle değerlendirilir ve kayıt edilir.

Folikülometrinin son aşamasında uterus ve endometriumda gözden geçirilerek endometrial gelişimin ve bu gelişimin folikül boyutları ile olan uyumu izlenir. Endometriumun ekojenik yapısı üç tipte değerlendirilir:

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

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

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

2. 6. 6. 2. Doppler Ultrasonografi

Doppler velosimetri vasküler invazyonun non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Doppler etkisi, akustik yada ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüsere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme; doppler kayması, kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açıyla doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır.

Renkli transvaginal doppler ultrasonografi, uterus, myometrium, endometrium ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun bilinmesinde elde mevcut tüm diğer muayene yöntemlerinden daha fazla önem taşımaktadır (15,16).

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

Kan akım profillerinin değerlendirilmesi, semikantitatif olarak RI ve PI ile yapılmıştır. Bu değerler, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki

vaskülarizasyon derecesini ve işlevsel durumunu yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve ona uygun yüksek damar direncini göstermektedir.

Periferik venöz kandaki hormonlar ve a. uterinanın kan akım parametrileri arasında kompleks bağlantılar mevcuttur (54, 55). Proliferasyon fazında kadınların çoğunda a. uterinada daha düşük bir endiastolik akım saptanmaktadır. Normal bir menstrüasyon siklusunda, proliferasyon ve sekresyon fazları arasında, enddiastolik kan akım hızlarında ani artışlar saptanabilmektedir (16). Battaglia ve ark'nında (56) bildirdiği gibi en düşük damar direnci, implantasyonun en sık meydana geldiği luteal fazda oluşmaktadır.

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

Renkli transvaginal doppler sonografi, artan deneyimle birlikte bir muayene yöntemi olarak infertil kadınlara yaklaşımda yerini kanıtlamıştır. Menstrüel siklusta normal şartlarda uterin arterdeki rezistans indeksi, ovulasyondan önce ve sonra yüksek, mid-luteal fazda ise düşüktür (57). Ovulasyonsuz sikluslarda, a. uterinada RI'nın sürekli artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bazı infertil hastalarda endiastolik kan akımı saptanamamaktadır.

Ster ve arkadaşları (55), embriyo transferi günündeki gebelik olasılığını a. uterinanın PI değerleri yardımıyla hesaplamışlardır. Buna göre, gebelik ihtimalinin a. uterinadaki PI değerinin orta değerdeyken en yüksek olduğunu, PI> 3.0 iken gebelik oluşmadığını tespit etmişlerdir. Veriler, implantasyon oranının ve pulsatilite indeksinin birbiriyle ters orantılı olduğunu göstermektedir.

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2003 tarihinden Mayıs 2005'e kadar Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran toplam 62 PKOS'lu hastada, prospektif olarak yapıldı. Olgular anovulasyona bağlı infertilite (Primer ve sekonder infertilite) tanısı almış olan, 18-40 yaş arası, overyan (kistektomi, endometrioma) veya adneksial cerrahi geçirmemiş, infertiliteye sebep olacak erkek faktörü olmayan (spermiogram normal), HSG'de bilateral tubal açıklık olduğu tesbit edilmiş, hipotroidi, hiperprolaktinemi gibi başka bir endokrin hastalığı olmayan, iyi psikolojik ve mental sağlığı olan hastalardan seçildi. Hastalar yazılı olarak bilgilendirildi.

Tüm olguların tedavi öncesi jinekolojik ve obstetrik öyküleri alındı. Fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. Tüm olgularda bazal hormon düzeylerini saptamak amacıyla siklusun 3. gününde serum FSH, LH ve E_2 ölçümleri ile prolaktin, TSH ve total testesteron seviyeleri çalışıldı. Hastalardan alınan venöz kan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuarında kemilüminesans yöntemiyle Immulite 2000 adlı cihazda çalışıldı. Hasta eşlerine 2-8 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi (spermiogram) yapıldı. Sperm değerlendirilmesinde sayı ve motilite WHO-1999 kriterlerine göre, morfoloji Kruger Strıct kriterlerine göre değerlendirildi. En az 15 gün arayla yapılmış 2 normal sperm testinin varlığında erkek faktörü olmadığına karar verildi. Son iki yılda normal HSG varlığı veya L/S'de normal tubal geçiş tespit edilen hastalar dışındaki kadınlara HSG yapıldı ve normal olanlar çalışmaya alındı.

Çalışma grubumuza aldığımız WHO grup II anovulatuar infertil PKO'lu hastaların tanısını, 2003 Rotterdam kriterleri göz önüne alınarak ultrasonografik supkapsüler yerleşimli 2-8 mm çapında 12 veya üzerinde antral folikül varlığı veya over hacminin 10 cm^3'den büyük olması durumunda koyduk. Bu ultrasonografik bulgulara, oligomenore, amenore, hiperandrojenemi veya hirsutizm bulgularından en az bir tanesinin eşlik etmesi durumunda PKOS olarak değerlendirildik. Hastalara menstruel siklus süresi sorgulanarak, 35 günden daha uzun menstruel kanama varlığı oligomenore, 6 aydan daha fazla sürede gerçekleşen kanama varlığı amenore olarak değerlendirildi. TSH, prolaktin değerleri hastanemiz laboratuarlarında normal sınırlar içinde olmayanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalar bir asistan tarafından kliniğe başvurma sırasına göre tek veya çiftli rakamlarla numaralandırılarak rastgele iki gruba ayrıldı. Rastgele olarak seçilen toplam 62 hastanın, 30'una 40 siklus KS (Gonaphene; Organon İlaçları A.Ş., Turkey), 32'ine toplam 41 siklus KS + intravaginal SS verildi. Her bir hastadan çalışma izni alındı. Çalışma grubu olarak seçilen hastalara KS + SS spontan veya progesteronla indüklenmiş menstruel kanamayı takiben, kanamanın 5-9. günleri arasında 50mg/gün oral KS ve 50mg olarak ikiye bölünmüş dozda toplam 100mg/gün SS intravaginal olarak hCG gününe kadar verildi. Rastgele seçilen ve kontrol grubu olarak alınan diğer hastaya da 50mg/gün KS, çalışma grubundaki gibi verildi. Her iki grupta da şayet 50mg/gün KS'a cevap alınamazsa takip eden uygun siklusta KS dozu 100mg/gün'e, bunda da cevap alınamazsa 150mg/gün dozuna ulaşıldı. 150mg/gün dozunda matür folikül elde edilemeyen hastalar çalışma grubundan çıkarıldı. hCG sonrası 8. gün tüm hastalara serum progesteronu bakıldı ve 8 ng/ml'den fazla progesteron düzeyi varlığı ovulasyon olarak kabul edildi.

İntravaginal sildenafil sitrat, Ankara Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde hazırlatıldı. Bir suppozituvar 2.025 gr ağırlığında olup, 100 mg sildenafil + 1.925 gr PEG 4000 içeriyordu.

Her iki grupta folikül monitorizasyonu, hastaların hangi grupta olduğu bilinmeksizin aynı kişiler tarafından (Dr.Y.Kumtepe, Dr.H.Ş.Bıkmaz) bakıldı. Hastalara, ovulasyon indüksiyonu öncesi persiste folikül veya over kistini ekarte etmek açısından transvaginal USG yapıldı. USG'de 10 mm'in üzerinde folikül tespit edilen hastalar o siklus tedaviye alınmadı. Her iki gruptaki hastalara KS tedavisinin bitiminin 3. günü ultrasonografide folikül çapı, endometrium kalınlığı ve tipi değerlendirilip kaydedildi. Ultrasonografik ölçümler, tespit edilen önde giden folikül çapına göre günlük yada günaşırı, matür folikül kabul edilen 18-20 mm çapa ulaşıncaya kadar takip edildi. Önde giden folikül ve/veya foliküllerin matür olduğuna karar verildiği gün, aynı ultrasonografinin doppler moduna geçilerek uterin ve spiral arter rezistans ve pulsatilite indekslerine bakılarak kaydedildi. Hastalar, KS ve intravaginal SS yan etkileri açısından da sorgulandı.

Tüm ultrasonografik incelemeler litotomi pozisyonunda, 4-8 MHz B mode ve Puls Doppler endovaginal prob kullanılarak yapıldı. (Shimadzu SDU-2200; Tokyo, Japan). Tüm hastalarda kan akımı üzerine sirkadien ritmin etkilerini hariç tutmak için sabah saat 8-12 arası ölçüm yapıldı. Hastalar USG bakılmadan önce yaklaşık 15 dakika dinlendirildi ve

eksternal etkileri minimalize etmek için mesane tamamen boşaltıldı. Folikül çapı içten içe ölçümü 18- 20 mm olduğunda uterin ve spiral arter doppler akımı ölçüldü. Uterin arter kan akımını ölçmek için, uterin arter forniks ve serviks hizasında parasagital kesitte görüntülendi. Doppler ışını, daha sonra mümkün olan en büyük frekans kayması sağlanacak şekilde uterin damar pakesine yöneltilerek uterin arter RI ve PI indeksleri bilateral ölçüldü. En az 3 benzer ardışık doppler dalga formu kayıt edildi ve her bir arter için belirlenen en iyi tek trase analiz için seçildi. İstatistiki değerlendirme için, sağ ve sol tarafta belirlenen ölçüm değerleri ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Spiral arter kan akımı ölçümü için endometrium longitidunal olarak görüntülendi. Myometrium ile endometrium arasındaki hipoekoik alan başlangıcında spiral arter tespit edilerek kan akımı RI ve PI indeksleri ölçüldü. Endometriumun sonografik görüntülenmesinde, uterus pozisyonuna göre, ön forniks (antefleks uterus) veya arka forniksten (retrofleks uterus) sagital kesitte görüntülendi. Endometriumun kalınlık ölçümüne, endometrium ile myometrium arasındaki ortak ekojenik yüzey ölçümü dahil edildi. Ancak hipoekojenik alan hariç tutuldu.

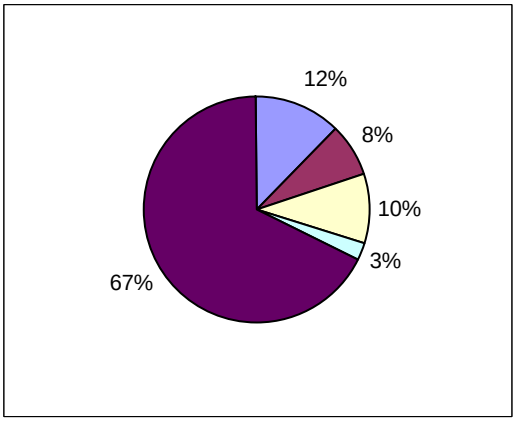
Tüm hastalarda matür folikül çapı 18- 20 mm'e ulaştığında ovum salınımı ve luteinizasyonu sağlamak için 10.000 IU hCG intramuskuler yapıldı. Şayet 4 veya daha fazla matür folikül varsa, OHSS ve çoğul gebelik riskini önlemek amacıyla hCG yapılmadı ve hastalara cinsel ilişkide bulunmamaları önerildi. hCG verildikten 36 saat sonra ve bunu takip eden gün cinsel ilişki önerildi. hCG'yi takip eden 15 gün sonra menstruel kanama olmamamışsa kan βhCG düzeyine bakıldı.

Tüm veriler SPSS programıyla bilgisayara yüklendi ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Parametrik olmayan ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gebelik üzerine endometrial kalınlık, U-PI'nin önemi regresyon analizi yapılarak değerlendirildi.

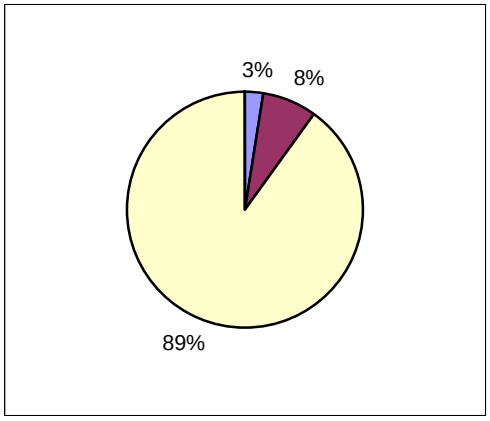
4. BULGULAR

PKOS'a bağlı olygo veya anovulatuar siklusa sahip 62 hasta, 32'sine KS + SS, 30'una sadece KS verilerek toplam 81 siklus süresince takip edildi. KS grubundaki hastaların 8'i sekonder, 22'i primer infertil iken, sildenafil grubundaki hastaların 9'u sekonder, 23'ü primer infertil idi.

KS verdiğimiz her iki gruptaki hastalar yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde siklusların 10'unda bulantı (%12), 8'inde flashing (%10), 6'ında abdominal distansiyon (%8) ve 2'sinde başağrısı (%2.5) mevcuttu. SS verdiğimiz grupta ise, 1 hastada taşikardi (%3) gözlenirken 3 (%8) hasta vaginal yanmadan (%8) şikayet etti.



Şekil 1. KS'ın yan etkileri



Şekil 2. SS'ın yan etkileri

Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastaların yaş , infertilite süresi, bazal FSH, LH ve E_2 değerleri ile, folikül sayısı, hCG günü E_2 düzeylerine ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan grupların yaş, infertilite süresi ve hormon değerlerinin dağılımı

	Grup I (KS)	**Grup II (KS+SS)**	**P**
Yaş (yıl)	28.8 ± 5.23	27.3 ± 4.79	NS
İnfertilite süresi (yıl)	3.9 ± 2.84	4.2 ± 3.15	NS
Bazal FSH (mIU/ml)	7.1 ± 2.04	6.3 ± 1.61	<0.05
Bazal LH (mIU/ml)	8.4 ± 4.89	9.7 ± 4.62	NS
Bazal E_2 (pq/ml)	49.0 ± 28.82	45.0 ± 23.72	NS
Folikül sayısı (n)	1.4 ± 0.59	1.4 ± 0.59	NS
hCG günü E_2 (pq/ml)	430.8 ± 226.72	437.0 ± 245.83	NS

KS verdiğimiz kontrol grubu hastaların ortalama yaşı 28.8 ± 5.23, SS + KS verdiğimiz çalışma grubu ortalama yaşı 27.3 ± 4.79 olarak bulundu. Kontrol grubu hastaların infertilite süreleri 3.9 ± 2.84 iken çalışma grubundaki hastaların infertilite süreleri 4.2 ± 3.15 olarak bulundu.

Her iki gruptaki hastalarda önde giden matür folikül çapı 18mm'ye ulaştığında yapılan Doppler USG sonucu ölçülen mm cinsinden endometrial kalınlık, uterin ve spiral arterlere ait PI, RI ve S/D değerleri tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan grupların USG ile ölçülen endometrial kalınlık, uterin ve spiral arter doppler değerleri dağılımı

	Grup I	**Grup II**	**P**
Uterin arter PI	2.3 ± 0.38	2.0 ± 0.41	<0.01
Uterin arter RI	0.8 ± 0.06	0.8 ± 0.07	<0.01
Uterin arter S/D	3.5 ± 0.78	3.2 ± 0.69	NS
Spiral arter PI	1.2 ± 0.33	0.8 ± 0.15	<0.01
Spiral arter RI	0.7 ± 0.10	0.5 ± 0.09	NS
Spiral arter S/D	1.96 ± 0.30	1.8 ± 0.30	<0.01
Endometrium kalınlığı (mm)	7.8 ± 1.47	9.7 ± 1.53	<0.01

Kontrol grubu hastalarda ortalama U-PI, S-PI, endometrium kalınlığı sırasıyla 2.3 ± 0.38, 1.2 ± 0.33 ve7.8 ± 1.47 bulunurken, çalışma grubunda bu değerler sırasıyla 2.0 ± 0.41, 0.8 ± 0.15 ve 9.7 ± 1.53 olarak bulundu.

Çalışma ve kontrol grubu arasındaki değerler Mann Whitney-U testi kullanılarak analiz edildiğinde endometrial kalınlık, uterin arter PI, uterin arter RI, spiral arter PI ve

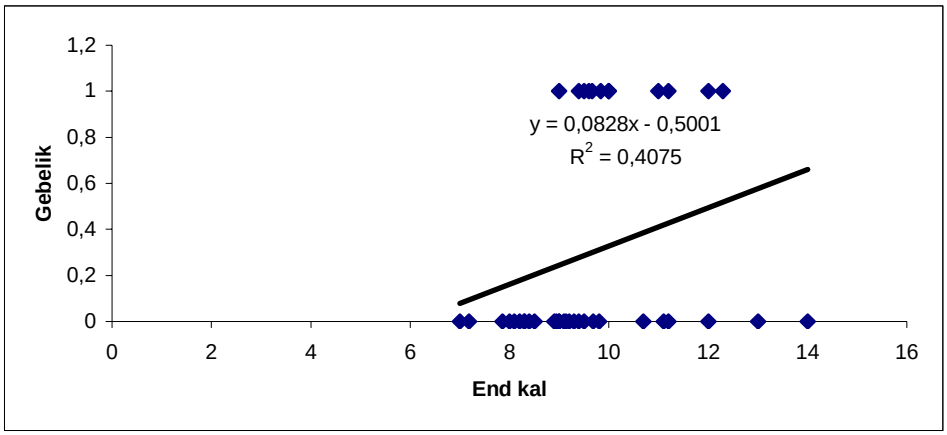
spiral arter S/D değerleri yönünden her iki grup arasındaki farklılıklar anlamlı bulundu. Ancak bu her iki grup arasındaki farklılıkların gebelik üzerine olan etkileri regresyon analizi kullanılarak incelendiğinde tablo 3 ve tablo 4'de görüldüğü gibi sadece endometrium kalınlığı ve U-PI'nin gebeliği olumlu veya olumsuz etkilediği görüldü.

Tablo 3. Regresyon modellemesinde KS kullanılan hastaların ultrasonografik parametrilerin gebelik üzerine olan etkileri

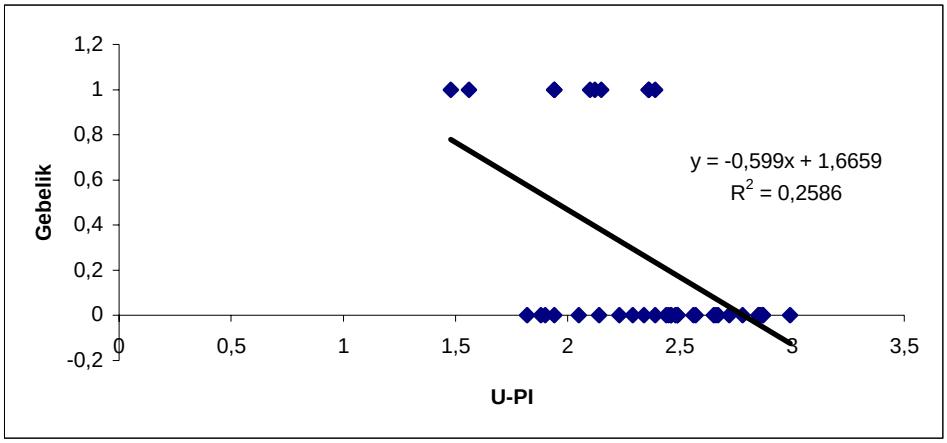
	Test değeri	**P**
Constant	-0.6562	0.480 (NS)
Endometrium kalınlığı (mm)	0.18181	**0.001**
hCG günü E_2 değeri (pq/ml)	0.00020	0.413 (NS)
Uterin PI	-0.3665	**0.032**
Uterin RI	0.694	0.495 (NS)
Spiral PI	-0.1265	0.501 (NS)
Spiral RI	-0.2971	0.612 (NS)

S = 0.307896 R-Sq = 59.2% R-Sq (adj) = 51.6 %

Şekil 3. KS grubunda endometrium kalınlığının gebelik üzerine etkisinin regresyon modellemesi



Şekil 4. Uterin PI değerinin gebelik üzerine etkisinin regresyon modellemesi



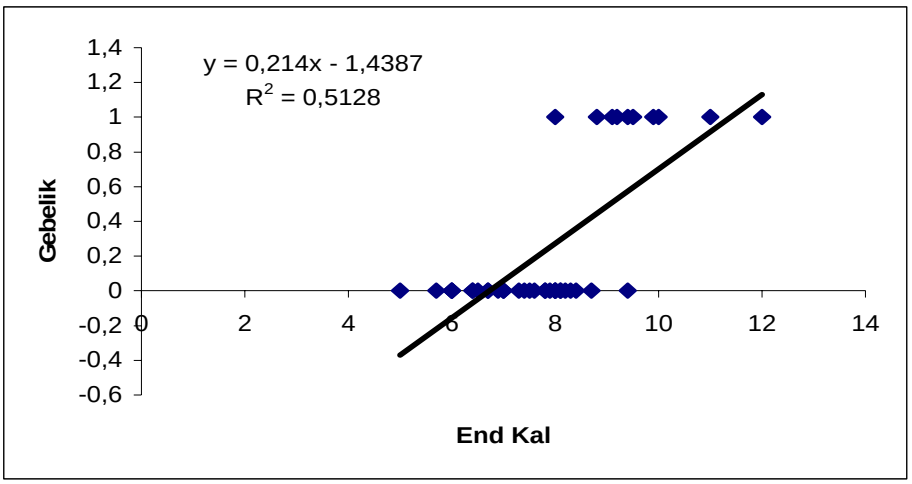
Bu etki endometrial kalınlığın artmasıyla olumlu ve U-PI'nin artmasıyla negatif olarak değerlendirildi. Bunun dışındaki U-RI, S-PI, S-RI ve hCG günü E_2 değerlerinin gebelik üzerine etkileri olumlu yada olumsuz anlamlı bulunamadı.

Tablo 4. Regresyon modellemesinde KS + SS kullanılan hastaların ultrasonografik parametrilerin gebelik üzerine olan etkileri

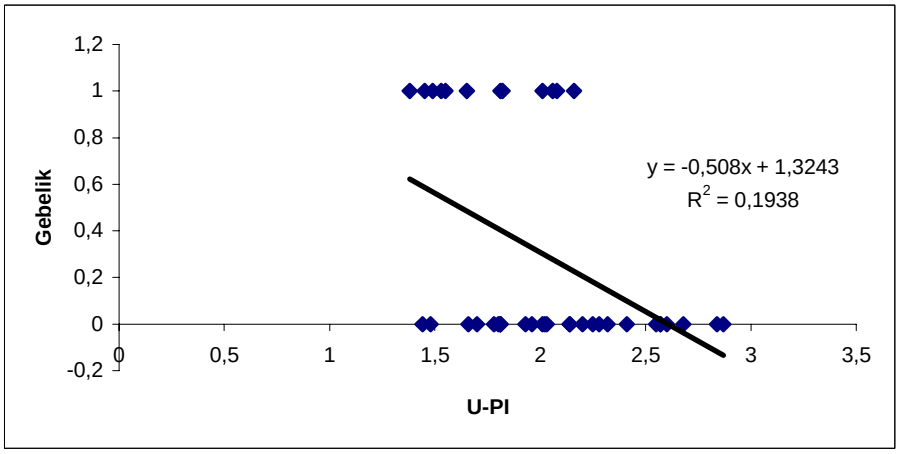
	Test değeri	**P**
Constant	-0.615	0.627 (NS)
Endometrium kalınlığı (mm)	0.0651	**0.046**
hCG günü E_2 değeri (pq/ml)	0.00050	0.090 (NS)
Uterin PI	-0.4544	**0.026**
Uterin RI	0.560	0.666 (NS)
Spiral PI	0.7916	0.378 (NS)
Spiral RI	-0.220	0.888 (NS)

S = 0.425693 R-Sq = 58.8% R-Sq (adj) = 49.9%

Şekil 5. Endometrium kalınlığının KS + SS grubunda gebelik üzerine etkisinin regresyon modellemesi



Şekil 6. U-PI değerinin KS + SS grubunda gebelik üzerine etkisinin regresyon modellemesi



Tablo 4, şekil 5ve 6'dan anlaşılacağı gibi KS + SS verilen grupta da endometrial kalınlık ve U-PI indeksi gebelik üzerine sırasıyla anlamlı olarak pozitif ve negatif etkilidir. Diğer parametrelerin (U-RI, S-PI, S-RI ve hCG günü E_2 değerleri) gebelik üzerine olumlu yada olumsuz etkisi görülmemiştir.

Tablo 5. Regresyon modellemesinde endometrial kalınlık ve U-PI'nin gebelik üzerine etkilerinin sınır değerleri

	Kontrol grubu	**Çalışma grubu**
Endometrium kalınlığı (mm)	Y=0.0828x – 0.5001 R2 = 0.4075 6.04 18.08	Y=0.214x – 1.4387 R2 = 0.5128 6.74 11.4
Uterin arter PI	Y = -0.508x + 1.3243 R2 = 0.1938 2.606	Y = -0.599x + 1.6659 R2 = 0.2586 2.78

Gebelik oranları üzerine anlamlı etkisi olan endometrial kalınlık ve U-PI'nin her iki gruptaki gebelik üzerine etki derecesi regresyon modellemesi kullanılarak incelendiğinde Tablo-5'de görüldüğü gibi SS + KS grubunda endometrial kalınlığın gebelik üzerine etkisi 6.04 mm'den sonra anlamlı olduğu ve bu anlamlı etkisinin 18.08 mm'ye kadar devam ettiği görülmektedir. Bu oran, KS grubunda sırasıyla 6.74 mm ile 11.4 mm arasındadır.

Sildenafil verilen hastalardaki gebelik oranı siklus başına %29.2 iken bu oran SS eklenmeyen hastalarda %22.5 olarak bulundu. Bu gebeliklerden 2 tanesi (2/9, %22) sadece KS verilen hastalarda biyokimyasal gebelik olarak değerlendirilirken, SS eklenen hastalardan 1 tanesi (1/12, %8) biyokimyasal gebelik olarak bulundu. Her iki grupta da klinik olarak doğrulanan 1'er gebelik abortla sonuçlandı. Sadece SS grubunda 2 gebelik ikiz olarak bulunurken diğer tüm gebelikler tekiz idi. hCG verilmesini takiben 8. gün ölçülen progesteron değerine göre ovulasyon oranı hesaplandığında, ovulasyon oranı sadece KS kullanılan hastalarda %77.5 (31siklus) olarak bulunurken bu oran SS eklenen hastalarda %80.5 (33 siklus) ovulatuar olarak değerlendirildi. Her ne kadar toplam gebelik oranında SS kullanılan veya kullanılmayan gruplar arasında istatistiki bir fark yoksa da devam eden gebelik oranı SS kullanılan grupta %15'e karşılık %24 ile anlamlı bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. SS eklenen ve eklenmeyen hastalarda klinik sonuçlar

	KS Grubu N=30, Siklus=40	KS + SS Grobu N=32, Siklus=41	P
Ovulasyon oaranı (siklus başına)	%77.5 (31)	%80.5 (33)	NS
Gebelik oranı	%22.5 (9)	%29.2 (12)	NS
Biyokimyasal gebelik oranı	%22 (2)	%8 (1)	NS
Devam eden gebelik oranı	%15 (6)	%24 (10)	<0.05
İkiz gebelik oranı	%0 (0)	%16 (2)	NS
Klinik abortus oranı	%8 (1)	%11 (1)	NS

5. TARTIŞMA

Anovulatuar ve açıklanamayan infertilite tedavisinde folikülogenez ve ovulatuar siklus için çeşitli ilaçlar kullanılmasına rağmen birinci seçenek tedavi KS'dir. Ancak KS'ın ovulatuar siklusları artırmış olmasına rağmen servikal mukus ve endometrium üzerine olan antiestrojenik etkileri sonucu gebelik üzerine olan olumsuz etkileri büyük sorunlara yol açmaktadır.

Bununla ilgili Nakai ve ark.'ı (58), açıklanamayan infertilitesi olan 97 hasta üzerinde 5 gün süreyle 100 mg/gün KS kullanılarak indüklediği hastalarla, ilaç kullanılmayan spontan ovulasyonlu hastaların endometrial kan akımını karşılaştırdığı çalışmada doppler ölçümüyle KS kullanılan hastalarda uterin arter kan akımının daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

KS'ın endometrium üzerindeki negatif etkisini gösteren bir diğer çalışmada Chao-Chın Hsu ve ark.'nın (59) yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada, LH piki gününde doğal siklusta ölçülen endometrium kalınlığı KS kullanılan siklusa göre daha kalın bulunmuştur. Yine bu çalışmada KS uygulanan sikluslarda erken luteal faz süresince uterin arter kan akımında belirgin bir azalma kaydedilmiştir.

Yukarıdaki iki çalışmada ortaya konduğu gibi bir çok çalışmada KS'ın endometrial kalınlık ve kan akımı üzerine negatif etkileri gösterildiği için bizde KS verdiğimiz hastalara spontan sikluslu hastalarla kıyaslamadan SS'ın, KS kullanılan hastalardaki endometrial kalınlık ve endometrial kan akımı üzerine olumlu etki yapıp yapmadığını amaçladık.Sadece KS verdiğimiz kontrol grubunda, hCG günündeki uterin ve spiral arter kan akımı değerlerini (sırasıyla 2.5 ± 0.38, 1.26 ± 0.33), KS+SS verdiğimiz gruptan (sırasıyla 2.36 ± 0.38, 1.26 ± 0.33) anlamlı olarak yüksek bulduk. Endometrium kalınlığını ise KS grubunda 7.8 ± 1.47 mm bulurken, KS + SS verdiğimiz grupta 9.7 ± 1.53 mm olarak daha yüksek bulduk.

KS'ın ovulasyon indüksiyonunda kullanımı, kullanılan doz miktarı ve menstruel siklustaki kullanım günü ve süresi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Marinko ve ark.'ları (60), KS'ı menstruel siklusun 1-5. günleri arasında verdiklerinde hızlı foliküler büyüme ve daha yüksek gebelik oranı bildirmesine rağmen diğer çalışmalar bunu pek desteklememektedir (61). Bizde tüm hastalara KS'ı genel olarak birçok infertilite merkezi tarafından kabul gören kullanımda yani siklusun 5-9. günleri arasında verdik.

Klomifen sitratla ovulasyon indüksiyon oranı %85'lere varmasına rağmen, tek bir siklusta gebelik oranı %40'ın altındadır. Ovulasyon ve konsepsiyon oranları arasındaki bu çelişki KS'ın uterus ve serviks üzerindeki antiestrojenik etkisine veya KS uygulanan sikluslardaki luteal faz defektine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (62). Klomifen sitrat alan hastalarda, KS'ın reprodüktif sistem üzerine olan antiestrojenik etkisinden dolayı zayıf kalitede servikal mukus üretimi ve gecikmiş endometrial matürasyon tespit edilmiştir (63, 64).

Yardımcı üreme teknikleriyle konsepsiyon oluşturmada endometrial reseptivite sınırlayıcı bir basamak olarak kabul edilmektedir. Endometriumun non invaziv değerlendirilmesi de başlıca USG ile gerçekleştirilmiştir. hCG uygulanan günde endometrial kalınlık ve gebelik başarısı hakkında pek çok çalışma olmasına rağmen sonuçların çoğu çelişkilidir.

Kolibranakis ve ark.(65), endometrial kalınlık ile gebelik arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için 168 hastada siklusun 3-7. günlerinde KS ile ovaryan stimülasyon yaptılar ve ovulasyonun tetiklenmesini endometrial kalınlıktan bağımsız olarak matür folikül varlığında hCG ile yaptılar. hCG uygulanan günde endometrium kalınlığı 6mm altında olan 6 hastada gebelik elde ettiler. Kolibranakis ve ark.'ları bu çalışmayla endometrial kalınlığın gebelik elde etme başarısında bir belirteç olamayacağını ortaya attılar.

KS'ın endometrium ve servikal bezler üzerine olan antiestrojenik etkisinin sildenafil sitrat gibi vazodilatatör bir ajanla azaltılabileceği düşünülmüştür. Sildenafil, nitrik oksitin etkisini, endometrium ve myometriumda artıran tip 5 spesifik PDE inhibitörüdür. Zayıf endometrial gelişime sahip infertil hastalarda kullanımı araştırılmaktadır. Bu amaçla Sher ve ark.'ları (18), iyi ovaryan stimülasyonu ve zayıf endometrial gelişime sahip 4 hastaya intravaginal sildenafil sitrat uyguladılar. Rekombinant FSH ile kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yaptıkları hastalara aynı zamanda günde 4 kez 25mg intravaginal sildenafil sitrat verdiler ve hCG gününe kadar devam ettiler. hCG ile tetiklenen ovulasyon zamanında Doppler USG ile uterin arter kan akımını ve endometrial kalınlığı ölçtüler. Bu çalışmanın sonucunda 4 hastanın 3'ünde gebelik elde ettiler. Gebe kalmayan hastada geçirilmiş histeroskopik septoplastiye bağlı intrauterin sineşi mevcuttu. Bu çalışmayla, sildenafilin uterin arter kan akımını ve endometrial kalınlığı artırdığını ve böylece gebelik üzerine çok olumlu etki gösterdiğini ifade ettiler.

Her ne kadar IVF hazırlığında sildenafil verilen siklusta 4 hastadan 3'ünde gebelik elde edildiyse de, bu sonuçlar hasta grubu küçük olduğu için SS'ın etkinliğini net olarak açıklamaz.

Sher ve ark.'ları (14), başarısız IVF öyküsü olan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) yapılan 105 hastaya günde 4 kez 25mg intravaginal sildenafil sitrat vererek yaptıkları başka bir çalışmada hCG uygulama gününde endometrium kalınlığı 9 mm ve üzerinde olan hastalarda gebelik oranını %45 bulurken, endometrium kalınlığı 9 mm altında olanlarda %0 olarak buldular. Bu çalışma ile, geniş populasyonda zayıf endometrial gelişimden dolayı rekürrent IVF başarısızlığa uğramış hastalarda vaginal olarak kullanılan sildenafil sitratın endometrial kalınlığı artırdığını ve yardımcı üreme teknolojisine değerli bir katkı sağladığını bildirdiler.

Sher ve ark.'ları yukarıdaki her iki çalışmada ayrıca sildenafil sitratın selektif vaginal kullanımının hiçbir yan etkisinin olmadığını ve 24-48 saat içinde hızlı ve tam olarak vücuttan atıldığını bildirdiler. Buda bize SS'ın potansiyel yan etkilerinin vaginal suppozituvar kullanımıyla, sistemik kullanımdan çok daha az olduğunu ve lokal kullanım sebebiyle o gebelik üzerine olumlu endometrial etkiyi daha farklı artırabileceğini göstermektedir. Bizde çalışmamıda SS verdiğimiz çalışma grubunda sadece 3 hastada vaginal yanma ve 1 hastada taşikardi şikayetiyle karşılaştık.

Bizde sildenafil sitratın endometrial kalınlık ve kan akımını artırıcı etkisini göstermek için KS verdiğimiz hastalar ile KS + SS verdiğimiz hastaları karşılaştırdığımızda, endometrial kalınlığın ve uterin kan akımının SS verdiğimiz grupta daha olumlu olduğunu gösterdik. Her ne kadar literatürde KS kullanılarak ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda böyle bir çalışma yoksa da KOH yapılan hastalarda SS'ın endometrial kalınlık ve kan akımı üzerine olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda KS + SS kullanılan hastalar sadece KS kullanılan hastalarla kıyaslandığında gebelik üzerine istatistiki anlamda olumlu etkisi tespit edilemese de, KS + SS kullanılan grupta gebelik oranı %29.2 iken sadece KS kullanılan grupta %22.5 ile daha düşük bulundu. Her ne kadar gebelik oranında SS kullanılan veya kullanılmayan gruplar arasında istatistiki bir fark yoksada devam eden gebelik oranı SS kullanılan grupta %15'e karşılık %24 ile anlamlı bulundu. Ayrıca bir diğer dikkatimizi çeken nokta KS + SS grubunda 2 hastada ikiz gebelik elde edilirken sadece KS kullanılan grupta hiç ikiz gebelik elde edemedik.

Endometrial gelişim ve uterin kan akımının artması, infertilite tedavisinde implantasyon aşamasının olumlu sonuçlanmasında önemli rol oynar. Gonadotropinlere endometrial cevap, subendometrial ve uterin arter kan akımıyla ilişkilidir. Sildenafil, yardımcı üreme tekniğinde gonadotropinlere olan endometrial cevabı artırabilir. Ama stimüle sikluslarda uterin arter ve endometrial kalınlıktaki değişiklikler tek başına sildenafil etkisiyle açıklanamaz. Bu nedenle sildenafilin uterin perfüzyon ve endometrial cevabı artırmadaki rolü hipoestrojenik durumda test edilmelidir.

Bu doğrultuda Alataş ve ark.'ları (66), preliminer sonuçlarını açıkladıkları çalışmalarında, hormon replasman tedavisi almayan erken menopozal dönemdeki 15 hastada vasküler kan akımını ölçtüler. Doppler çalışması ve bazal USG sonrası tüm hastaların, 50 mg oral sildenafil sitrat uygulanışından 1 hafta sonra kan akımı ölçümleri yeniden incelendi. Çalışmanın sonucunda uterin arterde akımının artması lehine yorumlanabilen RI indeksinde azalma tespit ettiler. Böylece bu çalışmayla uterin vasküler perfüzyonda sildenafilin yararını doğruladılar. Bizim çalışmamızda da, SS kullanılan hastalarda uterin arter kan akımının arttığını gösteren U-PI indeksinin, kontrol grubuna göre daha az olması, bu çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Paulus ve ark.'ları (11), bir önceki başarısız siklusta düşük uterin arter kan akımı ve zayıf endometrial gelişim tespit edilen 10 hastaya intravaginal sildenafil sitrat verdiler. HMG ile ovulasyon indüksiyonu yaptıkları hastalara foliküler fazda 9 ila 13 gün arasında sildenafil sitrat verdiler. Sildenafil sitrat uygulamasından sonra uterin arter PI değeri, tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı gösterilemedi. (sırasıyla 2.51 ± 0.34, 2.53 ± 0.45). Ancak sildenafil sitratın endometrial kalınlıkta anlamlı derecede artış yaptığını gösterdiler (6.4 ± 0.8mm'ye karşılık 8.5 ± 1.9mm). Tedavi sonrası 10 hastanın 3'ünde gebelik elde ettiler ve sildenafil sitrat tedavisi sonrası fertilizasyon oranında anlamlı değişiklik izlemediler. Biz de çalışmamızda KS verdiğimiz grupta hCG günü bakılan U-PI, S-PI değerlerini sırasıyla 2.3 ± 0.38, 1.2 ± 0.33 ve endometrium kalınlığını da 7.8 ± 1.47 mm olarak bulduk. Bu çalışmamızda Paulus ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak SS'ın endometrial kalınlığı anlamlı olarak artırdığını ve U-PI indeksindeki azalmanın sonucu uterin arter kan akımını artırdığını tespit ettik.

Başarılı bir IVF seyri için çeşitli faktörler ortaya konmuşsa da en önemlileri embriyo kalitesi ve uterin reseptivitedir. Uterin perfüzyon başarılı bir implantasyon için önemli rol oynamaktadır. Non invaziv doppler tekniği spontan ve indüklenmiş siklusların

hemodinamik regülasyonunun fizyolojisini değerlendirmede büyük potansiyel göstermektedir. Renkli doppler sonografi ile uterin, ovaryan ve spiral arterlerdeki kan akım hızı ölçülerek, uterus ve overler hakkında fonksiyonel bilgiler elde edilebilmektedir. Bu yönüyle doppler sonografi infertilite alanında çok geniş bir uygulama alanı bulmaktadır.

Li-Wei Chien ve ark.'ları (67), in-vitro fertilizasyon ve embryo transferi (IVF-ET) yapılan hastalarda endometrial ve subendometrial kan akımı ile gebelik oranları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için 623 hasta grubunda ultra-short veya long protokolle GnRH agonisti verip supresyon sağladıkları hastalarda FSH, hMG ile ovaryan stimülasyon yaptılar. Embriyo transfer gününde endometrial, subendometrial akım olan grupta gebelik oranlarını %47.8 bulurken, kan akımı tespit edilemeyen hastalarda gebelik oranını %7.5 olarak buldular.

Ralf ve ark.'ları (68), IVF programına aldıkları 135 hastanın endometrium reseptivitesini, FSH ile ovaryan stimülasyon sonrası oosit toplama gününde uterin ve spiral arter kan akımı ve endometrial kalınlığa bakarak değerlendirdiler. Hem spiral ve uterin arter doppler ölçümlerinin, hem de endometrial kalınlığın başarılı bir implantasyon ile ilişkili olmadığını gösterdiler. Çalışmalarında, gebelikle ilişkili minimum endometrial kalınlığı 6.9 mm olarak buldular. Bizim çalışmamızda uterin PI ve endometrial kalınlığın başarılı bir implantasyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda KS kullanılan grupta gebelik ile ilişkili endometrium kalınlığı 6.7 mm, KS+SS kullanılan grupta 6.0 mm olarak bulundu.

A. uterina'nın doppler incelemesiyle, planlanan bir embriyo transferi öncesinde uterusun kanlanmasındaki olumsuzluklar saptanabilmektedir. Tsai ve ark.'ları (69), Zaidi ve ark.'ları (70), yaptıkları çalışmalarda en yüksek gebelik oranlarını uterin arter PI değeri 2 ila 3 arasında iken elde etmişlerdir. PI>3 iken gebelik elde etmek zor olduğundan implantasyonda başarı sağlamak için, hCG enjeksiyonu mümkün olduğunca a. uterina'daki PI<3 iken yapılmalıdır. Bizim çalışma sonuçlarımızla bu çalışma benzerlik göstermektedir. Biz de en yüksek gebelik oranlarını, U-PI değeri 2-3 aralığında olan hastalarda elde ettik.

Kupesic ve Kurjak(71), spiral arterlerin periovulatuar dönemde kan akım indekslerini değerlendirdi. Çalışmalarında, ilk kez klomifenle stimüle edilen hastaların %80'inde endometriumda kan akım eğrileri saptarken, 3 yada daha fazla siklus boyunca klomifenle stimüle edilen hastaların %16'sında endometriumda kan akım eğrileri

saptamışlardır. Bizde çalışmamızda KS verdiğimiz hasta grubunda 6 hastanın endometriumunda kan akımı eğrilerini görüntüleyemedik.

Çalışmamızda SS'ın tedaviye eklenmesinin bir diğer olumlu yönü ise devam eden klinik gebeliklerde SS'ın önemli bir etkisinin olmasıdır. Her ne kadar toplam gebelik oranında SS'ın anlamlı etkisi gösterilemediysede devam eden klinik gebelikte SS eklenmeyen grupta oran %15 iken eklenen grupta %24 ile anlamlıydı. Bu oranın yüksekliğini biz endometrial kalınlığın ve uterin arter kan akımının artmasıyla ilişkili olbileceğini düşündük.

Sonuç olarak, KS kullanılan hastalarda SS'ın lokal kullanımı endometrial kalınlığı, uterin ve endometrial kan akımını artırarak gebelik sonuçları üzerine olumlu etki yaptığını söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

İnfertilite polikliniğimize başvuran PKOS'a bağlı anovulatuar sikluslara sahip hastalarda KS'ın endometrial kalınlık, endometrial kan akımı ve gebelik üzerine olan negatif etkilerini gidermek amacıyla sildenafil sitrat kullandık. Çalışmamız sonucunda aşağıdaki sonuçları elde ettik.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Polikliniğine infertilite tedavisi için başvuran hastalarda bulduğumuz sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

KS+SS verdiğimiz çalışma grubumuz ile, KS verdiğimiz kontrol grubumuzun yaş, infertilite süresi , bazal FSH, LH, E_2 düzeyleri, hCG günü E_2 düzeyleri ve oluşan folikül sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

KS verdiğimiz her iki gruptaki hastalar yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde siklusların 10'unda bulantı (%12), 8'inde flashing (%10),6'sında abdominal distansiyon (%8) ve 2'sinde başağrısı (%2.5) mevcuttu. SS verdiğimiz grupta ise, 1 (%3) hastada taşikardi gözlenirken 3 (%8) hasta vaginal yanmadan şikayet etti..

SS kullanılan hastalar, sadece KS kullandığımız hastalarla kıyaslandığında, SS'ın gebelik üzerine istatistiki anlamda olumlu etkisi gösterilememesine rağmen, KS +SS kullanılan grupta gebelik oranı %29.2 iken sadece KS kullanılan grupta %22.5 idi. Her ne kadar gebelik oranında SS kullanılan veya kullanılmayan gruplar arasında istatistiki bir fark yoksa da devam eden gebelik oranı SS kullanılan grupta %15'e karşılık %24 ile anlamlı bulundu.

Endometrial kalınlık, uterin arter PI, uterin arter RI, spiral arter PI ve spiral arter S/D değerleri, çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur. Ancak her iki grupta da, endometrial kalınlık ve U-PI indeksinin gebelik üzerine sırasıyla anlamlı pozitif ve negatif etkisi vardır. Bunun dışındaki değerlerin gebelik üzerine etkileri olumlu yada olumsuz anlamlı değildir.

Kontrol grubu hastalarda ortalama U-PI, S-PI, endometrium kalınlığı sırasıyla 2.3 ± 0.38, 1.2 ± 0.33 ve 1.2 ± 0.33 bulunurken, çalışma grubunda bu değerler sırasıyla 2.0 ± 0.41, 0.8 ± 0.15 ve 9.7 ± 1.53 olarak bulundu.

SS + KS grubunda endometrial kalınlığın gebelik üzerine etkisi 6.04 mm'den sonra anlamlı olup ve bu anlamlı etkisinin 18.08 mm'ye kadar devam ettiği görülmektedir. Bu oran KS grubunda sırasıyla 6.74 mm ile 11.4 mm arasındadır.

Sonuç olarak, ovülasyon indüksiyon ajanı olarak kullandığımız klomifen sitratın endometrium ve servikal bezler üzerinde olan antiöstrojenik etkilerini gidermek için intravaginal olarak verdiğimiz sildenafil sitrat gebelik oranlarını olumlu olarak etkilemektedir. İmplantasyon başarı oranını artırmak, açıklanamayan infertilite problemlerini açığa çıkarmak için SS, endometrial perfüzyon yetmezliğinde kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1- Amin M, Abdel-Kareem O, Takekıda S, Morıyama T, Abd el-Aal G, Maruo T. Up-date Management of Non Responder to Clomiphene Citrate in Polycystic Ovary Syndrome. Kobe J. Med. Sci. 2003; 49: 59-73.

2- Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?. Hum Reprod 2002; 17: 2230-2236.

3- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consessus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004; 19: 41-47.

4- Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. M J A 2004; 180: 132-137.

5- Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update 1997; 3: 359-365.

6- Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome Reprod Biol Endocrinol 2003; 1: 109.

7- Haritha S. Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. Int J Gynecol Obstet 2003; 81: 287-292.

8- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. Fertil Steril 2002; 77: 91-97.

9- Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. Hum Reprod 1997; 12: 449-453.

10- Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996; 2: 483- 506.

11- Paulus WE, Strehler E, Zhang M, Jelinkova L, El- Danasouri I, Sterzik K. Benefit of vaginal sildenafil citrate in assisted reproduction therapy. Fertil Steril 2002; 77: 846- 847.

12- Amit A, Thaler I, Paz Y, Itskovitz- Eldor J. The effect of a nitric oxide donor on doppler flow velocity waveforms in the uterine artery during the first trimester of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 94- 98.

13- Cameron IT, Campbell S. Nitric oxide in the endometrium. Hum Reprod Update 1998; 4: 565- 569.

14- Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization(IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. Fertil Steril 2002; 78: 1073-1076.

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

16- Kurjak A, Kupesic- Urek S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. Fertil Steril 1991; 56: 870- 873.

17- Aleksic M, Heckenkamp J, Gawenda M, Brunkwall J. Pulsatility index determination by flowmeter measurement: a new indicator for vascular resistance?. Eur Surg Res 2004; 36: 345-349.

18- Sher G, Fisch J. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. Hum Reprod 2000; 15: 806- 809.

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

20-Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 713-717.

21- Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 5702-5705.

22-Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. Maturitas 2002; 41: 65-83.

23- Van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 755-771.

24- Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroenndocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest 1984; 73: 1638- 1647.

25- Khalaf Y. ABC of subfertility. Tubal subfertility. BMJ 2003; 327: 610-613.

26- Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study. Obstet Gynecol 1995; 85: 396-400.

27- Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplained infertility. Gynecol Endocrinol 2004; 18: 278-290.

28- Lobo RA. Unexplained infetility. J Reprod Med 1993; 38: 241-249.

29- Collins J, Rowe TC. Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. Fertil Steril 1989; 52: 15-20.

30- Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod Update 2002; 8: 449-462.

31- Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. Int J Gynecol Obstet 2003; 80: 49-53.

32- Opsahl MS, Fitz TA, Rexroad CE Jr, Fritz MA. Effect of enclomiphene and zuclomiphene on basal and gonadotrophin-stimulated progesterone secretion by isolated subpopulations of small and large ovine luteal cells. Hum Reprod 1996;11: 1250-1255.

33- Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomifene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. Fertil Steril 1999; 71: 639- 644.

34- Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 265- 268.

35- Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1993; 59: 532- 538.

36- Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2001; 16-18.

37-Bopp B, Shoupe D. Luteal phase defects. J Reprod Med 1993; 38: 348-356.

38- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. Fertil Steril 2003; 80: 1302-1308.

39- Fisher S, Reid R, Van Vugt D, Casper R. A randomized double-blind comparison of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. Fertil Steril 2002; 78: 280-285.

40- Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. Fertil Steril 1989; 52: 564- 568.

41- Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 676-682.

42- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in

normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2361-2365.

43- Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebeısmann U, Mishell DR. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. Fertil Steril 1982; 37: 168- 174.

44-Agarwal SK, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. Hum Reprod 1995; 10: 328- 331.

45- Trott EA, Plouffe LJr, Hansen K, Hines R, Brann DW, Mahesh VB. Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase. Fertil Steril 1996; 66: 484- 486.

46- Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 79: 1- 13.

47- Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic syndrome. Fertil steril 2003; 79: 469- 481.

48- Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet 2003; 361: 1894-1901.

49- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol 1992; 136: 1184- 1203.

50- Mosgaard BJ, Lidegaard O,Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. Fertil Steril 1997; 67: 1005- 1012.

51- Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. Fertil Steril 1999; 71: 853- 859.

52- Krenzelok EP. Sildenafil: clinical toxicology profile. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 645- 651.

53- Boyce EG, Umland EM. Sildenafil citrate: A therapeutic update. Clin Ther 2001; 23: 2- 23.

54- Bourne TH, Jurkovic D, Waterstone J, Campbell S, Collins WP. Intrafollicular blood flow during human ovulation. Ultrasound Obstet Gynecol 1991; 1: 53- 59.

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

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

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

58- Nakai A, Yokota A, Koshino T, Araki T.Assessment of endometrial perfusion with doppler ultrasound in spontaneous and stimulated menstrual cycles. J Nippon Med Sch 2002; 69: 328-332.

59- Hsu CC, Kuo HC, Wang ST, Huang KE. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. Obstet Gynecol 1995; 86: 917-921.

60- Biljan MM, Mahutte NG, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. Fertil Steril 1999; 71: 633-638.

61- Cheung W, Ng EH, Ho PC. A randomized double-blind comparison of perifollicular vascularity and endometrial receptivity in ovulatory women taking clomiphene citrate at two different times. Hum Reprod 2002; 17: 2881-2884.

62- Hecht BR, Bardawil WA, Khan-Dawood MY. Luteal insufficiency: Correlation between endometrialdating and integrated progesterone output in clomiphene citrate-induced cycles. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1986-1991.

63- Gelety TJ, BuyalosRP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. Fertil Steril 1993; 60: 471-476.

64- Massai MR, de Ziegler D, Lesobre V, Bergeron C, Frydman R, Bouchard P. Clomiphene citrate affects cervical mucus and endometrial morphology independently of the changes in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment. Fertil Steril 1993; 59: 1179-1186.

65- Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. Reprod Biomed Online 2004; 8: 115-118.

66- Alataş E, Yağci B. Safety data for sildenafil. Fertil Steril 2002; 78.1352- 1353.

67- Chien LW, Au HK, Chen PL, Xiao J, Tzeng CR. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2002; 78: 245-251.

68- Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. Fertil Steril 2001; 75: 361-366.

69- Tsai YC, Chang JC, Tai MJ, Kung FT, Yang LC, Chang SY. Relation-ship of uterine perfusion to outcome of intrauterine insemination. J Ultrasound Med 1996; 15: 633-636.

70- Zaidi J, Pitroff R, Shaker A, Kyei-mensah A, Campbell S, Tan SL. Assessment of uterine artery blood flow on the day of human chorionic gonadotropin administration by

transvaginal color Doppler ultrasound in an in vitro fertilizasyon program. Fertil Steril 1996; 5: 377-381.

71- Kupesic S, Kurjak A, Vujisic S, Petrovic Z. Luteal phase defect:comprasion between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 105-112.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

"Ovulasyon İndüksiyonu İçin Klomifen Sitrat , Klomifen Sitrat + İntravaginal Sildenafil Sitrat Kullanan Hastalarda Endometrium Kalınlığının ve Endometrial Kan Akımının Doppler USG ile Değerlendirilmesi"

Dr. Hatice ŞAHİN BIKMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 01.08.2000
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 28.07.2005
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 28.07.2005
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Yakup KUMTEPE
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Sedat KADANALI
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Yalçın POLAT
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Özkan POLAT
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Metin İNGEÇ

Anabilim Dalı Başkanı : Doç. Dr. Yakup KUMTEPE

Temmuz 2005
ERZURUM