



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

**ZAYIF, NORMAL KİLOLU VE KİLOLU HASTALARDA
TRANSABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİDE ANTRAL
FOLİKÜL SAYIMININ TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yeliz AYKANAT

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. Berfu DEMİR
Doç. Dr. İsmail DÖLEN

ANKARA 2013



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

**ZAYIF, NORMAL KİLOLU VE KİLOLU HASTALARDA
TRANSABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİDE ANTRAL
FOLİKÜL SAYIMININ TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yeliz AYKANAT

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. Berfu DEMİR
Doç. Dr. İsmail DÖLEN

ANKARA 2013

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Berfu DEMİR'e ve Sayın Doç. Dr. İsmail DÖLEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimime katkılarından dolayı başhekimimiz Sayın Op Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU'na, eski başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Ümit GÖKTOLGA'ya, eğitim görevlileri Sayın Doç. Dr. Berna DİLBAZ'a, Sayın Doç. Dr. Orhan GELİŞEN'e, Sayın Doç. Dr. Ömer KANDEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Gökhan TULUNAY'a, Sayın Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Serdar YALVAÇ'a, Sayın Doç. Dr. Nurettin BORAN'a, Sayın Doç. Dr. Suat DEDE'ye; Sayın Doç. Dr. Taner TURAN'a hastanemizden ayrılan eski eğitim görevlilerimiz Sayın Doç. Dr. Serdar DİLBAZ'a, Sayın Doç. Dr. Salim ERKAYA'ya; tüm başasistan ve uzman doktorlara teşekkür ederim.

Dört yıllık asistanlık dönemim boyunca tüm zorlukları paylaştığım asistanlık eğitimimi birlikte geçirdiğim bütün asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız hemşire ve personele teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere getiren aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Yeliz AYKANAT

Ağustos 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OVER EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.2. FOLİKÜLOGENEZ VE OVULASYON	5
2.2.1. Folikülogenez.....	5
2.2.1.1. Primordial folikül.....	6
2.2.1.1.1. Primordial folikül seçimi.....	6
2.2.1.1.2. Siklik folikül seçimi	7
2.2.1.2. Preantral Folikül Gelişimi	8
2.2.1.3. Antral folikül (Graaf folikül) gelişimi	9
2.2.1.4. Dominant folikülün seçimi.....	10
2.2.2. Ovulasyon Oluşumu.....	11
2.2.3. Korpus Luteum	12
2.3. ANTRAL FOLİKÜL SAYIMI	12
2.4. OVER VOLÜMÜ.....	14
2.5. ULTRASONOGRAFİ	15
2.5.1. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı	16
2.5.2. Görüntü Kalitesini Etkileyen Faktörler	17
2.5.2.1. Aksiyel (Derinlik) rezolüsyon.....	17
2.5.2.2. Lateral (Horizontal) rezolüsyon.....	18
2.5.2.3. Ultrasonografik zon	18
2.5.2.4. Q fenomeni.....	19

2.5.3. Transvaginal Ultrasonografi	19
2.5.4. Transabdominal Ultrasonografi	20
2.6. OBEZİTE.....	21
2.6.1. Obezite Tanısında Kullanılan Yöntemler.....	21
2.6.1.1. Vücut kitle indeksi (VKİ).....	22
2.6.1.2. Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı	22
2.6.1.3. Vücut yağ oranı	22
2.6.2. Obezite Tipleri	23
2.6.2.1. Vücut yağ dağılımına göre sınıflama.....	23
2.6.2.2. Yağ hücrelerine göre sınıflama	24
2.6.2.3. Vücut kitle indeksi'ne (VKİ) göre sınıflama.....	25
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. ÇALIŞMA KRİTERLERİ	26
3.2. ÇALIŞMA PLANI	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

AF	: Antral folikül
AFS	: Antral folikül sayımı
AMH	: Antimülleryen hormon
BMP	: Kemik morfogenetik protein
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GDF	: Büyüme differansiasyon faktörü
HCG	: Human koryonik gonadotropin
KHz	: Kiloherzt
LH	: Lüteinizan hormon
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
Mm	: Milimetre
NIH	: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
OMİ	: Oosit mayoz inhibitörü
Pg	: Pikogram
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
TA USG	: Transabdominal ultrasonografi
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TV USG	: Transvajinal ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKI : Vücut kitle indeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
ZP : Zona pellusida



ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Oogonia ve Oositlerin Sayısı	3
Şekil 2.2.	Ovaryan Folikülogenez.....	7



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. VKİ'ne göre obezite sınıflandırması	25
Tablo 4.1. VKİ'ne göre demografik özelliklerin dağılımı	29
Tablo 4.2. Tüm gruplarda AFS'nın sağ ve sol over arasında TA USG'de ve TV USG'de karşılaştırılması	29
Tablo 4.3. Tüm gruplarda over hacimlerinin sağ ve sol over arasında TV USG'de ve TA USG'de karşılaştırılması	30
Tablo 4.4. Tüm gruplarda AFS ve ort. ovarian volüm ölçümlerinin TV USG'de ve TA USG'de karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.5. Gruplara göre total AFS'nın TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması	31
Tablo 4.6. Gruplara göre ortalama over hacminin TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.7. Bel/kalça oranına göre ortalama AFS'nın TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.8. Bel/kalça oranına göre ortalama over hacminin TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.9. Gruplara göre; MF over görünümü saptanan hastaların TV USG ve TA USG'de ilişkisinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.10. Bel/kalça oranına göre; MF over görünümü saptanan hastaların TV USG ve TA USG'de ilişkisinin karşılaştırılması.....	33

ÖZET

Amaç: Antral folikül sayımı ve over volümü over rezervinin değerlendirilmesinde ve polikistik over sendromunun (PKOS) tanısında önem taşımaktadır. Antral folikül sayımında transvajinal ultrasonografinin altın standart olduğu bilinmektedir. Ancak transvajinal ultrasonografinin yapılmasına engel olan durumlarda transabdominal ultrasonografi tercih edilmektedir. Ama transabdominal ultrasonografi görüntü kalitesi bel çevresindeki yağ dokusu kalınlığından etkilenmektedir. Bu çalışmada transabdominal ultrasonografi ile yapılan antral folikül sayımı ve over volümü ölçümlerinin, vücut kitle indeksi ve bel/ kalça çevresi oranına göre transvajinal ultrasonografi ile karşılaştırılması ve hata payının kabul edilebilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal- Metod: Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Mart – Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran hastalardan çalışmaya dahil edilen 224 hasta VKİ'ne göre; zayıf <18,5 kg/m² (n=11), 18-25 kg/m² normal (n= 121), 25-30 kg/m² kilolu (n=92) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her hastadan erken foliküler fazda serumda FSH, LH, E2, prolaktin, TSH düzeyleri çalışıldı. Hastaların bel-kalça oranı hesaplandı. Her hastanın overleri erken foliküler fazda, aynı gün içinde transabdominal ve transvajinal ultrasonografi ile incelenerek antral folikül sayımı yapıldı ve over volümleri hesaplandı. Transvajinal ultrasonografik ölçümler altın standart kabul edilerek transabdominal ultrasonografik sonuçların hata payının kabul edilebilirliği hastaların VKİ'leri ve bel/kalça oranına göre hesaplandı.

Bulgular: Sağ over ve sol over arasında ortalama AFS ve ovaryan volümler arası TA USG ve TV USG'de yapılan ölçümlerin her ikisinde de fark saptanmadı. TA USG ve TV USG karşılaştırmalarında total AFS ve ortalama ovaryan hacimler karşılaştırıldı. AFS'nda VKİ'ne göre zayıf olan hastalarda TV USG ve TA USG ile anlamlı bir fark saptanmazken; normal kilolu ve kilolu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bel/kalça oranına göre yapılan gruplamada her iki grupta da

anlamalı fark bulundu. Ovaryan hacim ölçümlerinde ise tüm VKİ'lerine göre yapılan ölçümlerde anlamalı fark saptanmadı. Bel/kalça oranına göre yapılan ölçümlerde yine her iki grupta gruplar arası fark bulunmadı. Overlerinde multifoliküler görünüm izlenen hastalar ayrı bir grup olarak incelendiğinde yine zayıf grupta fark bulunmazken; normal kilolu ve kilolu hastalarda fark saptandı.

Sonuç: Zayıf hastalarda transabdominal ve transvajinal ultrasonografi antral folikül sayımında hata olmaksızın kullanılabilir. Normal ve kilolu hastalarda ise antral folikül sayımında transabdominal ultrasonografinin hata payı olduğu bilinmelidir. Ancak multifoliküler antral folikül sayımı yapılan normal ve kilolu hastalarda her iki yöntemin de sonuçlarının uyumlu olduğundan güvenilir olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Transabdominal ultrasonografi, transvajinal ultrasonografi, antral folikül sayısı, ovaryan volüm, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı

ABSTRACT

Objective: Antral follicle count and ovarian volume have an important place in ovarian reserve and diagnosis of polycystic ovary syndrome. It is known that transvaginal ultrasonography is the gold standard procedure for antral follicle count. In cases where transvaginal ultrasonography can't be performed, transabdominal ultrasonography is preferred. However, the image quality of transabdominal ultrasonography is affected by the fat thickness around the waist. The aim of this study was to compare the antral follicle count and mean ovarian volume measurements carried out via transabdominal USG with transvaginal USG measurements with respect to body mass index and waist circumference. It was also intended to find the margin of error.

Material – Method: 224 patients, administered to Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Teaching and Research Hospital between March-May 2013 included in the study. Patients were divided into 3 groups according to their BMI calculations; lean $18,5 \text{ kg/m}^2$ (n=11), 18-25 kg/m^2 normal weight (n= 121), 25-30 kg/m^2 overweight (n=92). Serum FSH, LH, E2, prolactin and TSH concentrations were measured during early follicular phase. The waist/hip ratio was calculated for each subject. The antral follicle count and ovarian volume were measured for each subject via transabdominal and transvaginal ultrasonography techniques in the same day.

Transvaginal ultrasonography measurements were accepted as the gold standard and the error margin between transvaginal and transabdominal ultrasonography results was evaluated according to BMI and waist/hip ratio.

Results: No difference between two techniques was observed in AFC measurements of lean subjects ($p>0,05$). The AFC and ovarian volume of normal weight and overweighted subjects and ovarian volume of lean subjects did not show a significant difference. The AFC of groups according to waist/hip ratio was not different. The subgroup, subjects with multifollicular ovaries didn't show difference in normal weight and obese patients while it did in lean patients.

Conclusion: AFC can be performed via transabdominal approach with accuracy in lean patients. It should be known that in normal weight and overweighted group transabdominal approach has some inaccuracy. But patients with multifollicular ovaries can be assessed by transabdominal ultrasonography in normal weight and overweighted patients.

Key words: Transabdominal ultrasonography, transvaginal ultrasonography, antral follicle count, ovarian volume, body mass index, waist/hip ratio



1. GİRİŞ

Overlerdeki primordial folikül havuzu, diğer bir deyişle ovaryan rezerv, kadının fertilité potansiyelini belirleyen en önemli faktördür. Over rezervinin değerlendirilmesinde çok sayıda statik ve dinamik test tanımlanmasına rağmen günümüzde kabul gören en önemli iki test antimülleryen hormon (AMH) ve antral folikül sayımıdır. ¹

Over rezervi dışında antral folikül sayımının (AFS) önemli olduğu diğer konu polikistik over sendromudur. Özellikle adolesan döneminde başlayan oligoanovulasyon, hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide artan antral folikül sayısı (2-9 mm çapında en az 12 tane folikül saptanması veya over volümünün 10 cm³ üstünde ölçülmesi) tanı konulan bu sendromun tanısında overlerin değerlendirilmesi önemlidir. ²

Antral folikül sayımının gerekli görüldüğü ancak transvajinal ultrasonografi (TV USG) yapılmasına engel bulunan durumlarda (virgin hasta, vaginismus, hastanın transvajinal ultrasonografiyi reddetmesi) değerlendirme transabdominal ultrasonografi (TA USG) ile yapılmaktadır. Transabdominal ultrasonografinin görüntü kalitesinde alet ve hastanın abdominal yağ dokusu en önemli iki parametredir. WHO'ya göre vücut kitle indeksi (VKİ) kilo/boyxboy formülü ile hesaplanmakta, temel olarak 4 gruba ayrılmaktadır: Zayıf, normal kilolu, kilolu ve obez (VKİ: 18> zayıf, 18-25 normal, 25-30 kilolu, 30< obez).³

Bu tezin amacı transabdominal ultrasonografide (TA USG) yapılan antral folikül sayımı ve ovaryan volüm ölçümünün, bu konuda altın standart olan transvajinal ultrasonografi (TV USG) ile değerlendirilmesi ile kıyaslanarak hata payının kabul edilebilir sınırlarda olup olmadığının test edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Over insan dokuları içinde yapısında ve fonksiyonunda en fazla değişiklik oluşan dinamik bir organdır. Folikül overin ana endokrin ve üreme ile ilgili bölümünü oluşturur ve üreme potansiyeli ve üreme yaşam süresi başlangıçta tanımlanmış ve yerine konulamayan bir yapıya sahiptir.

2.1. OVER EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

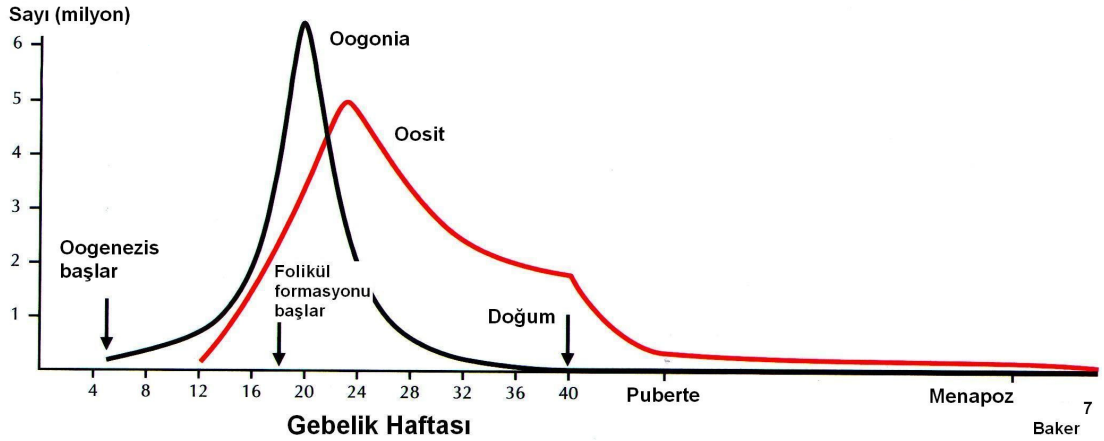
Dişi gonadın ana fonksiyonu fertilizasyon için matür oositin salınması ve farklılaşmasıdır. Ayrıca over, dişi sekonder seks karakterlerinin gelişimi ve gebeliğin desteklenmesi için steroid hormonlar üretir. Bu hormonlar östradiol (E2) ve progesterondur. Her iki aktivite de sürekli tekrarlayan folikül matürasyonu, ovulasyon, korpus luteum oluşumu ve regresyonun bir sonucudur.

Over üç ana bölümden oluşur; dış korteks, santral medulla ve rete ovarii (hilus). Hilus mezoovariumun overe bağlandığı yerdir. Hilusta sinirler, kan damarları ve hilus hücreleri vardır. Ovaryan korteks gelişimin değişik aşamalarında olan foliküller, korpus luteum ve korpus albicans içeren özelleşmiş bir stromadan oluşur. Genç kadınlarda over korteksinin en dış kısmı düz, donuk beyaz bir yüzeye sahiptir ve tunika albuginea olarak da adlandırılır. Yüzeyi tek katlı kübik alçak kolumnar epitelle (waldeyer germinal epiteli) örtülüdür. Bu tek katlı epitel tabakası mezoovaryumda periton ile devamlılık gösterir. Overlerin medullar kısmı, esas olarak fibromusküler doku ve kan damarlarından oluşmaktadır. Mezenkimal hücrelerden köken alan ve lüteinizan hormon (LH) ile insan koryonik gonadotropinine (HCG) androjen yapımı ile cevap veren interstisyel hücreler ve bağ dokusu stromal dokuyu meydana getirmektedir.

Fetal yaşam sırasında, insan overinin gelişimi dört evre boyunca izlenebilir. Bunlar; 1. Farklılaşmamış gonad evresi, 2. Farklılaşma evresi, 3. Oogonal çoğalma ve oosit formasyonu dönemi, 4. Folikül oluşma evresidir.⁴ Yaklaşık 5. gebelik haftasında

gonad çifti yapısal olarak gonadal çıkıntıları oluşturmak üzere mezonefroz üzerinde çölemik çıkıntı şeklinde yoğunlaşır. Bu noktada, gonadın morfolojik olarak over veya testis olduğu ayırt edilememektedir. Bu farklılaşmamış dönem yaklaşık 7-10 gün sürer. Primordiyal germ hücreleri ilkel ektodermden gelişmektedir. Germ hücreleri ilk olarak fertilizasyondan sonraki üçüncü haftanın sonunda kaudal uçtaki ilkel endodermden ve yolk kesesine komşulukta tespit edilir ve ayrıca arka barsaklardaki (hindgut) splanknik mezodermden de kısa bir süre sonra belirir. Gonadal çıkıntı, germ hücrelerinin hayatta kalabileceği tek yerdir. Germ hücreleri gebeliğin 4. ve 6. haftaları arasında gonadal bölgeye göç ederler. Germ hücreleri sperm ve ovumun direkt öncülleri olup 6. gestasyonel haftanın sonunda, farklılaşmamış gonad evresi tamamlandığında, bu primordiyal germ hücreleri mitoz ile çoğalıp sayıları 10 000 olmaktadır.

Ovaryan farklılaşmanın ilk belirtileri 6. ile 8. gestasyonel haftalar arasında germ hücrelerinin hızla mitotik bölünmesidir ki bu bölünme sonucunda 20. haftada maksimum sayı olan 6-7 milyona ulaşır. Bundan sonra başlayan apoptozis neticesinde oosit sayısı doğumda 1-2 milyon, pubertede 300 000-500 000, 37 yaş civarında 25 000 ve ortalama menopoz yaşı olan 51 yaşta yaklaşık 1000 e düşer (Şekil 2.1) ⁵.



Şekil 2.1. Oogonia ve Oositlerin Sayısı

Germ hücrelerinden mitoz bölünme sonucu oogonia oluşur. Oogoniyalar birinci mayotik bölünmeye girerek oositlere dönüşürler ve profaz evresinde bölünmeleri kesintiye uğrar. Bu dönüşüm gebeliğin 11-12. haftaları arasında muhtemelen rete ovarii tarafından salgılanan bir veya birkaç faktör tarafından gerçekleşmektedir ⁶.

Mayotik bölünmede ilerleme ve diploten aşamasına ulaşma tüm gebelik boyunca devam etmekte ve doğumla birlikte tamamlanmaktadır. Tek bir ovum, oositin iki mayotik bölünmesi sonucu oluşur ki bunlardan birincisi tam ovulasyondan önce ve ikincisi de sperm penetrasyonu sırasında tamamlanmaktadır. Arta kalan genetik materyal her mayotik bölünme sırasında polar cisim olarak atılmaktadır. Gonadotropinler ve çeşitli büyüme faktörleri mayozun devamını in vitro olarak sağlayabilmektedirler. Ama bunun gerçekleşebilmesi için oositlerin kumulus granüloza hücreleri ile örtülü olması gerekmektedir ⁷.

İntrauterin 18-20. haftalarda hücresele olarak çok zengin olan korteks yavaş yavaş daha derindeki medulladan kaynaklanan damarsal yapılar tarafından delinmeye başlar ki bu da folikül oluşumunun başlangıcını belirler ⁸. Kan damarları ile birlikte mezenkimal veya epitelyal kökenli perivasküler hücreler de kortekse gelmiştir. Bu hücreler mayotik bölünmenin ilk evresini tamamlamış olan oositleri çevreler. Bu şekilde, iğnemiş şekilli pregranüloza hücrelerinin çevrelediği, mayozun profaz evresinde bölünmesi duraklamış bir oosit ve hepsinin çevresinde yer alan bazal membrandan oluşan üniteye, primordial folikül denilir. Primordial folikül oluşumuna katılmayan mezenkimal doku foliküller arasında kalarak primitif ovarian stromayı oluşturur. Granüloza hücreleri çölemik epitel veya mezenkimal öncüllerden oluşmaktadır. Oosit, pregranüloza hücreleri tarafından çevrelendikten sonra tüm folikül atreziye gitmeden önce değişik derecelerde matürasyon göstermektedir. Pregranüloza hücre tabakasının, kübik granüloza hücre tabakası haline dönmesi ile primer folikül oluşur. Gestasyonel 6. aydan itibaren preantral foliküller izlenmektedir. Sıvı dolu boşluk ile karakterize antral foliküller (graafian folikül) gebeliğin sonuna doğru izlenmeye başlamakla birlikte sayı olarak çok değildir. Gebeliğin, ancak son trimestrinde teka hücreleri foliküllerin etrafında izlenmektedir ⁵.

Folikül oluşumu, değişik oranlarda gelişimi ve atrezi fetal hayatta da izlenmektedir. Ancak tam bir maturasyon ve ovulasyon görülmez. Gebeliğin ilerlemiş dönemlerindeki folikül gelişimi oluncaya kadar östrojen yapımı izlenmemektedir ve bu ileri gebelik haftalarında görülen steroidogenez de önemsiz miktarlardadır. Normal bir fenotip için, erkeklerin aksine, gonadal steroid yapımı gerekmemektedir. Mülleriyan kanalın tuba uterinalara, uterusu ve vajenin üst üçte birlik bölümüne

dönüşümü tamamen overden bağımsızdır. Fetoplasental steroidlerin negatif feedback etkisinin ortadan kalkmasına bağlı, reaksiyonel gonadotropin artışı ile doğumda ve hayatın ilk yılında değişen büyüklüklerde kistik foliküller overlerde izlenebilmektedir⁸.

2.2. FOLİKÜLOGENEZ VE OVULASYON

Folikül, overin temel fonksiyonel birimidir. Folikül yapısı, bir oosit ve onu çevreleyen granüloza ve teka hücrelerinden oluşmaktadır. Normal folikülogenez sırasında, her bir folikül içerisinde oositin büyümesi ve olgunlaşması; granüloza ve teka hücrelerinin proliferasyon ve gelişmeleri oldukça koordineli bir şekilde gerçekleşir. Bu koordinasyon ovule olan oositin fertilizasyona ve sonraki embriyonik gelişime hazır olduğunu gösterir. Folikülün gelişmesi ve sonuçta bu gelişimsel programın başarılı bir şekilde tamamlanması için, folikül yapısı içinde bazı morfolojik ve moleküler değişiklikler meydana gelmektedir. İmmatür oositin mayoz bölünmesini tamamlaması, büyüme ve gelişmesi için granüloza hücrelerine; granüloza hücrelerinin de proliferasyon, differensiasyon ve fonksiyon görmeleri için oosite ihtiyaçları vardır. Bu çift yönlü etkileşim, gelişim süresince devam etmektedir. Ovaryan folliküllerin gelişimini düzenleyen kompleks hücre-hücre etkileşimleri, endokrin, otokrin, parakrin regülatörler ve oluklu bağlantı tipi hücrelerarası bağlantılar ile olmaktadır. İki foliküler kısım için de esas olan bu etkileşimde gelişim oranını belirleyen asıl faktörün hangisi olduğunu tanımlamak amacıyla yapılan bir çalışmada sekonder folikülden izole ettikleri orta büyüklükteki bir oositi, foliküler gelişimin ilk basamağı olan primordial folliküle transfer etmiş ve bu transferin foliküler gelişimi ve somatik hücre differensiasyonunu ikiye katladığını görmüşlerdir; sonuçta memeli foliküllerinin gelişimini düzenleyen asıl faktörü oosit olarak tanımlamışlardır⁹.

Folikül ovulasyondan önce primordial, primer, preantral, antral ve preovulatar folikül evrelerinden geçer (Şekil 2.2).

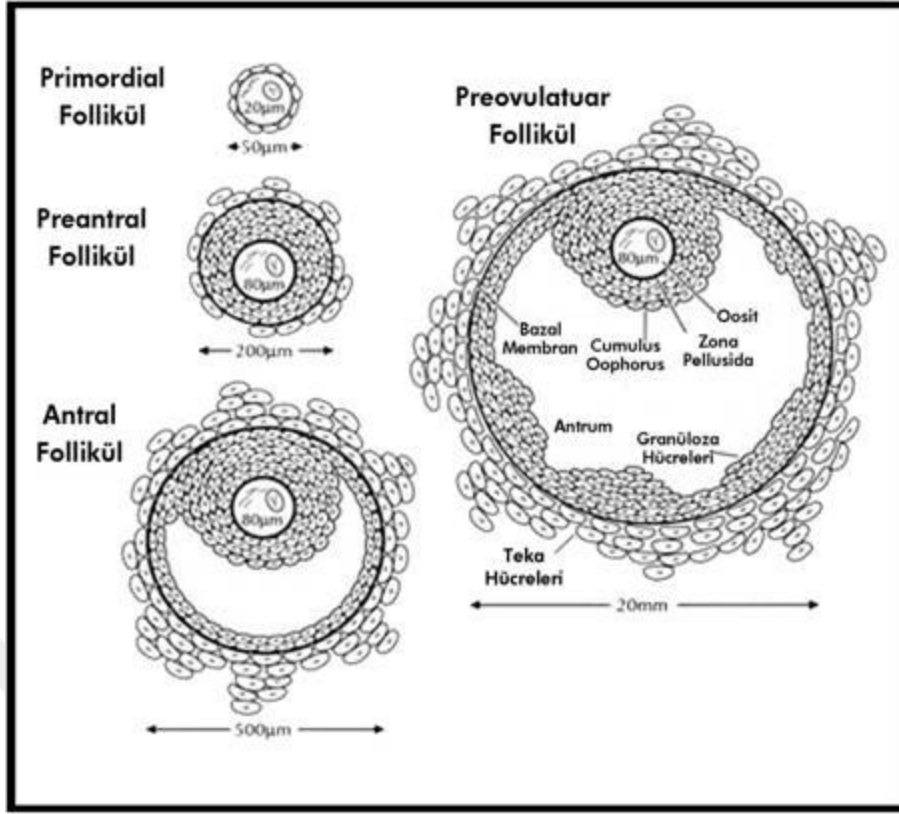
2.2.1. Folikülogenez

2.2.1.1. Primordial folikül

Foliküllerin gelişmesinde ilk fiziksel belirtiler oositin büyümesi ve granüloza hücrelerinin görünümündeki (kübik görünüm) değişikliklerdir. Granüloza hücreleri ile oositler arasında gap junctionlar oluşur. Bunlar besleyici maddelerin iyonların ve düzenleyici moleküllerin değiş tokuşuna olanak tanır. Primordial folikül mayotik profazın diploten aşamasında durdurulmuş oosit ve bunun çevresindeki iç biçimli tek sıralı granüloza hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 2.2). Herhangi bir siklusta ne kadar ve hangi foliküllerin büyümeye başlayacağını belirleyen mekanizma bilinmemektedir. Her siklusta, büyümeye başlayan folikül sayısı rezidüel inaktif primordial folikül sayısına bağlı görünmektedir ¹⁰.

2.2.1.1.1. Primordial folikül seçimi

Primordial foliküller overin temel reproduktif birimleri olarak görülmektedir. Çünkü tüm dominant foliküllerin dolayısıyla da menstruel siklusun kaynağını oluşturmaktadırlar. Tüm primordial foliküller, insan fetusunda gebeliğin 6. ve 9. ayları arasında gelişmektedir. Dolayısıyla, kadın yaşamını reproduktif sürecinde yer alan tüm oositler doğumdan itibaren vardır. Bir kadının overlerindeki folikül sayısı o kadının over rezervi olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 2.2. Ovaryan Folikülogenez

2.2.1.1.2. Siklik folikül seçimi

Ovulasyona ulaşacak olan folikül siklusun ilk birkaç gününde belirlenmektedir¹¹. Foliküllerin erken büyümesi birkaç menstrüel siklusu kapsayan zaman dilimi içinde meydana gelmektedir; fakat ovulatuvar folikül son luteal-foliküler faz geçişindeki hazırlanan foliküllerin içinden birisidir. Preovulatuvar konuma gelebilmek için gerekli olan toplam süre 85 gündür. Bir folikül kohortunun atreziden kurtarılmasında FSH artışı kritiktir; bir dominant folikülün ovulasyon yoluna girmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu dolaşımdaki FSH düzeylerindeki artışın sürdürülmesi bu aşamada kritik olarak gereklidir¹². Bu FSH artışının olmaması durumunda kohort fazla hücreleri elimine etmek için apoptozise yönlenebilir.¹³ Siklik folikül seçimi; FSH'ya cevap veren folikül kohortunun apoptozisten siklus başında kurtarılmasıdır. Çok erken evrede folikül gelişiminin başlaması gonadotropin değişiminden devamlı ve bağımsızdır. Luteal-foliküler geçişte bu FSH artışına maruz kalan ve cevap veren

folikül dominant folikül olarak gelişimine devam ederken diğer foliküllerin kaderi apoptozistir.

2.2.1.2. Preantral Folikül Gelişimi

Primer folikül; oosit etrafında tek kat olarak dizilen bir veya daha fazla küboidal granüloza hücresi görülmesi ile tanımlanır. Primer folikülde izlenen başlıca gelişmeler FSH reseptörü ekspresyonu ve oosit büyümesi ve farklılaşmasıdır. Primer folikül gelişimi süresince granüloza hücreleri FSH reseptörü eksprese ederler. FSH'nın preantral folikül gelişimindeki rolü henüz bilinmemektedir.

Primer folikül gelişimi oositte meydana gelen dikkat çekici değişikliklere eşlik etmektedir. Preantral periyod boyunca oosit ~25 mm'den ~120 mm'ye büyümektedir. Bu büyüme oosit genomunun reaktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Örneğin, zona pellusida (ZP) proteinlerini kodlayan ZP-1, ZP-2 ve ZP-3 genleri aktive edilir. Sonuçta sekrete edilen ZP proteinleri yumurtanın etrafında koruyucu bir tabaka oluşturmak üzere oosit yüzeyinde polimerize olur. Zona pellusidanın önemi, ZP-3'ün yüzey spesifik sperm bağlayıcı molekül olmasıdır ve böylece kapasitasyona uğramış spermde akrozom faaliyetinin başlatılmasından sorumludur. Büyüme differansiasyon faktörü-9 (GDF-9) ve kemik morfogenetik proteini-15 (BMP-15) büyüyen oositte eksprese olan diğer önemli genlerdir.¹⁴ İnsan oositleri yüksek düzeylerde GDF-9 ve BMP-15 eksprese ederler ve in vitro olarak GDF-9'un insan preantral foliküllerinin gelişimi üzerinde stimüle edici etkisinin olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Sekonder folikül; preantral folikülogenezisin devam etmesinden dolayı folikülün yapısı değişmeye başlar. Sekonder folikül gelişimi sırasında görülen önemli değişiklikler granüloza hücre sayısındaki artış ve teka hücrelerinin ortaya çıkışıdır. Primer folikülden tam gelişmiş bir sekonder folikül oluşumunda oosit tarafından üretilen, otokrin ve parakrin etki gösteren büyüme faktörleri rol oynar. Sekonder folikül gelişimi granüloza hücrelerinin ikinci tabakasının ortaya çıkışı ile başlamaktadır. Bu basamak primerden sekondere geçiş olarak bilinmektedir. Granüloza hücreleri küboid epitelden stratifiye veya psödöstratifiye epitele değişim gösterir.

Sekonder folikül gelişimi aynı zamanda teka hücre tabakasının gelişimi ile karakterizedir. Primer-sekonder dönüşümü sırasında bazal lamina etrafında stroma hücresi benzeri bazı hücreler ortaya çıkmaktadır. Sekonder folikül gelişiminin devamı ile birlikte iki primer teka tabakası oluşmaktadır; interstisyel hücrelere değişen içteki internal teka tabakası ve düz kas hücrelerine değişen dıştaki eksternal teka tabakası. Teka hücre tabakalarının gelişmesi ayrıca anjiogenezis yoluyla çok sayıda küçük damar yapılarının gelişmesi ile birlikte olmaktadır. Sonuçta, gonadotropinlerin ve besinlerin buraya ulaşmasına ve artıklarla sekrete edilen maddelerin buradan uzaklaştırılmasına olanak sağlamak üzere folikül çevresinde kan dolaşımı başlar.

Preantral fazın sonucunda tam gelişmiş bir sekonder folikülde; zona pelusida ile çevrelenmiş tamamıyla gelişmiş bir oosit, yaklaşık dokuz katlı granüloza hücre tabakası, bazal lamina, teka interna, teka eksterna ve teka dokusu içinde kapiller ağ izlenir.

2.2.1.3. Antral folikül (Graaf folikül) gelişimi

Östrojen ve FSH'nın sinerjistik etkisi ile granüloza hücrelerinin interselüler boşluklarında biriken folikül sıvısının yapımı çoğalır. Folikül aşamalı olarak antral safhaya geçtikçe kavite oluşma eğilimi belirlemektedir. Folikül sıvısının birikmesi ile oosit ve onu çevreleyen granüloza hücrelerinin her folikülün spesifik endokrin ortamında beslenmesi sağlanmaktadır. Oositi çevreleyen granüloza hücreleri artık kumulus ooforusu oluştur-maktadır (bkz. Şekil 2.2).

FSH varlığında östrojen folikül sıvısındaki ana madde halini almaktadır. Buna karşın, FSH yokluğunda, androjenler hakim olmaktadır.¹⁶ Normalde, midsiklusa kadar folikül sıvısında LH bulunmamaktadır. Plazma ve antral sıvıda LH'nın erken olarak yükselmesi durumunda granüloza hücresindeki mitotik aktivite azalmakta, dejeneratif değişiklikler başlamakta ve folikül içindeki androjen düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle granüloza hücrelerinin sürekli artışı ve foliküler büyümenin devamı için östrojen ve FSH'nın hakim durumda olması zorunludur. Androjenik ortam östrojen

uyarımlı granüloza proliferasyonunu engellemekte ve sürekli olduğu takdirde oositteki dejeneratif değişiklikleri uyarmaktadır.

2.2.1.4. Dominant folikülün seçimi

Östrojenin hakim olduğu foliküle başarı ile dönüşüm, ovulasyonu sağlayacak olan folikülün seçimine işaret etmektedir. Bu aşamaları, nadir istisnalar dışında, sadece tek bir folikül başarmaktadır.¹⁷ Bu seçim sürecinde büyük oranda folikül içindeki östrojen ve FSH'nın lokal etkileşimi ve östrojenin FSH'nın hipofizer sekresyonuna etkisi rol oynar. Olgunlaşan folikülde östrojen FSH'nın etkisini desteklediği halde, hipotalamik-hipofizer düzeyde FSH ile negatif geriye dönük etki ilişkisi gösterildiğinden, diğer daha az gelişmiş foliküllere olan gonadotropin desteğinin çekilmesine yol açmaktadır. FSH'nın azalması FSH bağımlı aromataz aktivitesinde azalmaya yol açmakta ve daha az ölçüde olgunlaşmış foliküllerdeki östrojen yapımı sınırlandırılmaktadır. Östrojenik mikro çevreye sahip olmada daha az sayıda folikül başarılı olsa da, azalan FSH desteği granüloza hücre proliferasyonu ve fonksiyonunu kesintiye uğratabilecek, androjenik mikro çevreye dönüşümü hızlandıracak ve böylece geri dönüşümsüz atretik değişikliği başlatabilecektir. Gerçekten de, atrezi sürecindeki ilk olay granüloza tabakasındaki FSH reseptörlerinin azalmasıdır.

Antimüllerian hormonun (AMH) temel görevi erkek seksüel gelişiminde müllerian kanalların gerilemesini sağlamak ise de erken primordial foliküllerde granüloza hücrelerinde saptanmakta ve küçük antral foliküllerde tepe değere ulaşmaktadır¹⁸. Farelerde yapılan çalışmalarda primordial folikül gelişiminin AMH tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir.¹⁹ Ayrıca AMH parakrin aktivitesi FSH uyarımlı folikül büyümesini inhibe etmekte, dominant folikülün gelişimini sağlamaktadır. Bu aktivitelerden dolayı dolaşan AMH düzeyleri gelişen folikül sayısını göstermekte ve ovaryan yaşlanma ve fertilité prognozu değerlendirilirken ölçülebilmektedir. Sonuç olarak geride kalan büyümekte olan antral foliküller hayatta kalmaları için gereken FSH stimülasyonundan mahrum kalırlar. Negatif seleksiyon dominant folikülden üretilen östrojen ve inhibin sonucu meydana gelir. Gonadotropin salınımı üzerine negatif feedback etkiyle olur. Ayrıca hızla büyüyen folikül,

damarlanmayı ve FSH cevabında artmayı stimüle eden yüksek düzeyde otokrin ve parakrin growth faktörleri üreterek lokal bir pozitif seleksiyon mekanizması oluşturur. Dokuzuncu güne gelindiğinde dominant folikülün vaskülaritesi iki kat artar.²⁰ Gonadotropinlerin foliküle daha fazla gelmesine olanak tanır. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) sentezi bu süreçte önemli bir rol oynar.²¹ Dominant folikülün FSH'ya cevabının artması, foliküldeki granüloza hücrelerinde FSH ve LH reseptörlerinin belirmesini stimüle eder.

2.2.2. Ovulasyon Oluşumu

Preovulatuvar olgun bir folikül 18-20 mm çapında geniş antrumludur. Etrafında iyi vaskülarize teka hücreleri vardır. Teka tabakasında foliküle ait düz kas hücreleri vardır. Ovaryan stroma içindeki bağ dokusu arasında yer alan dominant folikül giderek overin korteksine yaklaşarak over yüzeyinde çıkıntı yapar ve folikül tepe noktası açılarak sekonder oosit çevre kumulus kompleksi ile dışarı atılır. Ovulasyon sonrası geride kalan granüloza ve teka hücreleri korpus luteumu oluşturur.

Ovulasyonu tetikleyen ana olay over ile hipotalamo-hipofizer sistem arasındaki hormonal etkileşimdir. Serumda yeterli (50 saat süreyle, 200 pg/ml'nin üzerinde) östrojen eşik değerine ulaşıncı, östrojen tepe noktasından (peak) yaklaşık 12-24 saat sonra pozitif feedback etki ile LH sekresyonu stimüle olur. LH artımı ile dominant folikül sıvısında bulunan ve primer oositin mayoz bölünmenin birinci fazında duraklamasını sağlayan oosit mayoz inhibitörü (OMİ) devre dışı bırakılarak, mayoz bölünme tekrar başlatılır. Ovulasyon LH artışının başlangıcından 34-36 saat, LH pikinden 10-12 saat sonrasında gerçekleşir²². LH yüksekliği dominant folikülde granüloza hücre LH reseptörleri üzerinden progesteron yapımını artırır. Progesterondaki az fakat önemli olan kısa süreli yükselişin pozitif feedback etkisi ile LH piki ortaya çıkışı ve midsiklus FSH pikinin oluşumu hızlanır. LH artışı oositte durmuş olan mayozun yeniden başlamasını, granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu, oosit ile çevresindeki kumulus tabakasının serbestleşmesini ve folikül rüptürü için gerekli olan prostaglandinlerin ve diğer eikozanoidlerin sentezini sağlamaktadır. Gonadotropinlerin etkisi altında foliküler sıvıda plazminojen aktiviteörlerinin sentezi

artar. Prostaglandinler de folikül duvarından proteolitik enzimlerin serbestleştirilmesine, histamin ve bradikinin oluşturulmasına ve anjiogenezis ile hiperemik, inflamatuvar bir ortam oluşturulmasına neden olurlar²³. Diğer yandan prostaglandinler folikül çevresindeki teka tabasındaki düz kasların kasılmasını sağlayarak ovulasyona yardımcı olurlar.

Prostaglandinlerin ovulasyon üzerinde bu kadar önemli etkileri bulunması nedeniyle, ovulasyon indüksiyonu uygulanan infertil hastalarda prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların perioovulatuvar dönemde kullanılmaması önerilmektedir.²⁴

2.2.3. Korpus Luteum

Oosit salınması ile luteal faz başlar. Korpus luteum luteinize olmuş granüloza hücreleri ile teka interna ve teka eksterna tabakalarından oluşur. Korpus luteumun asıl görevi salınmış oositi desteklemek ve endometriyumu implantasyona hazırlamak için progesteronu salgılamaktır. Progesteron salgısı LH salgısından 6-8 gün sonra en yüksek noktasına ulaşır.

Korpus luteumdan salgılanan progesteron lokal ve santral etkisi, östrojen ve inhibinin de katkısı ile yeni folikülün gelişimini durdurucu etkisi vardır. Gebelik olmazsa ovulasyondan 9-11 gün sonra korpus luteum hızla küçülmeye başlar ve progesteron, östrojen ve inhibin seviyeleri düşer. Menstruel kanama olur diğer taraftan inhibinin etkisinden kurtulan FSH artmaya başlar, böylelikle yeni menstruel siklus başlar. Gebelik olduğu takdirde korpus luteumun gelişimi, ilk 3 ay gebelikte artan human koryonik gonadotropin (HCG) tarafından desteklenmektedir.

2.3. ANTRAL FOLİKÜL SAYIMI

Kadınlarda reproduktif yaşlanma fetal hayattan menopoza kadar devam eden bir süreçtir. Ovaryan folikül havuzunda yaşla beraber görülen azalma fertilité ile ilişkili birçok olayda rol oynar. Doğurganlık, doğal sterilite, menstürel siklus bozuklukları, menopoz bunlardan bazılarıdır²⁵. Ovaryan folikül sayısının yaş ile

ilişkisi bireyler arasında büyük farklılık gösterdiğinden ovaryan rezervi güvenilir olarak değerlendirilecek sensitif ve spesifik belirteçler tanımlamak önemlidir. Ovaryan rezervin ultrasonografik belirteçlerinden antral folikül sayımı sıklıkla infertil hastaların değerlendirilmesinde kullanıldığından, sağlıklı erişkinlere dair bilgiler kısıtlıdır.^{26, 27} AFS ve AMH değerleri infertilite tedavilerinde stimulusya ovaryan cevabı öngörmede ve gonadotropin tedavilerini hastaya spesifik olarak ayarlama güvenilir belirteçler olarak kabul edilmektedirler²⁸. Serum AMH değerleri, AFS'na göre sikluslar arası ve siklus içi daha az kişisel değişim gösterdiğinden subfertil kadınlarda over rezervini bildirmede daha güvenilir ve daha güçlü bir belirteç olarak nitelendirilmiştir.²⁹

Üreme çağındaki kadınların overlerinde herhangi bir zamanda büyüyen tahminen 20-150 folikül vardır, ancak sadece çok azı transvajinal ultrasonografi ile saptanabilecek kadar büyüktür ($\geq 2\text{mm}$)³⁰. Histolojik çalışmalar overlerdeki küçük antral folikül sayılarının primordial folikül sayısı ile orantılı olduğunu ortaya koymuştur.³¹ Bu nedenle primordial folikül sayısı azaldıkça görülebilir antral folikül sayısı (her iki overde 2-9 mm ölçülen antral foliküllerin toplam sayısı) da azalmaktadır.

Tipik bir spontan siklusta rol alacak antral foliküller adetın 2-4. günleri arasında izlenebilir. Dominant folikül 8-12. günler arasında seçilir, günde 1-3 mm büyür, ortalama 20-24 mm iken ovulasyon olur. Daha küçük foliküller genelde 14 mm'yi geçemezler³².

Regüler adetleri olan bir kadında adetın 2. ile 4. günleri arasında bakılan TV USG'de 4-10 arası antral folikül izlenmesi over rezervinin iyi olduğuna işaret eder³³. Antral folikül sayısı için 10 değeri bir cut off olarak alındığında, antral folikül sayısı ile over yanıtının %89 sensitivite ve %83 spesifite ile belirlenebildiği, bu şekilde negatif prediktif değerin mümkün olduğunca yüksek tutulabildiği gözlenmiştir³⁴. TV USG ile over değerlendirilmesinde antral folikül sayısına göre derecelendirme yapılmaktadır. Buna göre her iki overde toplam antral folikül sayısı 4 ve altında olanlar "Grade 1", 4 ile 6 arasında olanlar "Grade 2", 7 ve 10 arasında olanlar "Grade 3", 10'un üzerinde olanlar "Grade 4" olarak adlandırılmaktadır. Grade 4 olarak

değerlendirilen overlerde over volümünün ve stromasının artışı polikistik over (PKO) olarak yorumlanmakta, özellikle antral foliküllerin kapsül altında gerdanlık işareti şeklinde dizilmesi tipik PKO özelliği olarak belirlenmektedir.

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen metabolik hastalıktır ve androjen fazlalığıyla giden amenorenin en fazla görülen sebebidir (%4-6)³⁵. Birçok kadında aynı zamanda infertilite sebebidir. Polikistik over tanısı klinik hikaye ve endokrin değerlendirme ile konulur. Günümüzde kabul gören iki adet tanımlama vardır. Bunlardan birincisi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterleri; kronik anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesidir. İkincisi ise 2003 yılında NIH kriterlerinin revize edilmesi ile oluşturulan Rotterdam kriterleri; oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesidir.³⁶

PKOS'lu hastaların overlerinin TV USG'deki klasik gerdanlık görüntüsü klinik tanıyı güçlü bir şekilde destekler. Birçok olguda PKOS yalnızca overlerin ultrasonografik görüntüsü ile teşhis edilebilir; ancak normal görünümlü overleri olan kadınlarda da metabolik bozukluk olabilir ve ultrasonografik olarak büyük ölçüde PKOS'u düşündüren kadınlar da fenotipik olarak normal görünümlü olabilirler³⁷. PKO'lerin saptanmasında TV USG altın standart olsa da, PKOS'lu hastalarda ovaryan görüntü için standart bir tanım oluşturmakta ciddi bir güçlük vardır. Günümüzde Rotterdam konsensus semineri tanımlaması PKOS'nu tanımlamadaki en iyi yöntemdir. Bu konsensusa göre PKO'ler 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla folikül ve 10 cm³'den daha büyük ovaryan volüm saptanan overler olarak tanımlanmıştır².

2.4. OVER VOLÜMÜ

Over volümü overin antero-posterior, longitudinal ve transvers olarak üç boyutta ölçümleri alınıp $D1 \times D2 \times D3 \times 0,52$ formülü ile hesaplanır.³⁸ Yaşla birlikte over volümü antral folikül sayısı ile korele olarak azalır. Over volümünün 3 ml'nin altında olması ovaryan stimülasyona yanıtın zayıf olacağına göstergesidir (sensitivite %11-

80; spesifite %80-90). Over volümünün over rezerv testi olarak klinik kullanımının yararı sınırlıdır.³⁹

2.5. ULTRASONOGRAFI

Ultrasonografi, vücuda çok yüksek frekanslı ses dalgaları göndererek farklı doku yüzeylerinden gelen ekoları saptama esasına dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Ultrason insan kulağının işitmeyeceği kadar çok yüksek frekanslı ses dalgasıdır. Kullanımının kolay olması ve iyonizan radyasyon riskini taşımaması nedeniyle sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Özellikle yumuşak doku ve parankimal organların incelenmesinde temel tanı yöntemidir.

Ultras ses non-iyonizan bir enerji türü olup ultras ses ile ilgili bilgileri İtalyan Spallanzni ilk olarak edinmiştir. Spallanzni yarasaların insanların duyabileceğinden daha yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak yönlerini tayin ettiklerini buldu. Bundan sonraki çalışmalar yapay olarak yüksek frekanslı ses üretme üzerine yoğunlaştı. İkinci dünya savaşından sonra sonar cihazları ve onların üretim teknolojisindeki gelişmeler ultras sesin tıpta kullanılmasına öncülük etti.⁴⁰

Bir ortam içerisinde oluşan mekanik titreşimlerin birim zamandaki tekrarlaması sayısı 16-20000 arasında olduğu zaman insan kulağı bunu algılayabilir ve buna ses denir. Titreşimlerin 20'nin altında olmasına infrases, 20000'den fazla olmasına ultras ses denir ve insan kulağı tarafından duyulmaz. Doğada canlıların ürettiği sesin frekansı 20-70 KHz arasındadır. Tanısal tıpta kullanılan ultras sesin frekansı ise 5-15 MHz arasındadır.

Sesin frekansını artırmak amacıyla üretilmiş yapay seramik disklerle çevirici anlamına gelen transduser adı verilir. Prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Sesin frekansı oluşturulacak görüntünün rezolüsyonu ile yakından ilişkilidir. Ancak sesin frekansı arttıkça dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalmaktadır

Sesin ortam içindeki yayılma hızı ortamın yoğunluğuna ve elastisitesine bağlıdır. Ortamın sesin yayılımına gösterdiği dirence akustik empetans denir ve bu iki

değişkene bağımlıdır. Elastisite ise hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku karakteristiğidir. Sesin yayılımını belirleyen en önemli faktör olup doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Örneğin yağ dokusu sıkıştırılabilir bir doku olduğundan sesin iletim hızı düşüktür. Katı ve sıvılar daha az sıkıştırılabilir olduklarından bu dokularda sesin yayılımı daha hızlıdır.

2.5.1. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

Bir ultrasonografi cihazı genel olarak üç kısımdan oluşur.

Ultrasesi yayan ve yankıları alan ünite: Ultrases transduserlar tarafından oluşturulur ve aynı şekilde geri yansıyan ultrases komponentleri de transduserlar tarafından algılanır.

İşlem birimi ve zaman sayacı: Bu birim, zaman sayacının komutları doğrultusunda ultrases enerjisini kontrol eder ve geri dönen ses dalgalarının transduserda meydana getirdiği elektrik enerjilerini görüntüye dönüştürmekle yükümlüdür.

Kayıt ünitesi: Cihazda oluşan görüntülerin daha sonra değerlendirilmek üzere çeşitli şekillerde kayıt edilmesini sağlar. Bununla beraber işlem birimine eklenen ve oluşturulan görüntülerin üzerinde işlem yapabilmeye yarayan ilave bellek üniteleri de görüntüleri kayıt edebilir.

Transduser ve yapısı: Transduser ses dalgasını oluşturan ve geriye toplayan bir ayardır. Yani ultrasesin üretimi, dokulara gönderilmesi, dokudan yansıyan ses dalgalarını saptanması ve bu sesin elektrik sinyallerine dönüştürülmesinden sorumludurlar. Transduserdeki en önemli eleman bu işlevi üstlenen kristaldir. Bunun için kurşun zirkonat titanat seramiği kullanılır. Bu kristal transduserin ön yüzüne yakın yerleştirilir. Kristal, üzerine uygulanan voltaj ile mekanik olarak sıkıştırılıp genişletilmekte ve bu fiziksel değişim sonucunda ultrases dalgaları oluşmaktadır. Bu ultrases dalgaları dokulara yönlendirilip, yansyarak transdusera döndükten sonra kristalde kompresyon etkisi ile voltaj farklılığına ve elektriksel sinyal değişikliğine yol

açar. Buna piezoelektrik olay denir. Transduserlerin frekansı incelenecek dokunun kalınlığına göre değişir. Frekans arttıkça rezolüsyon artar. Ancak beraberinde absorpsiyon da artacağından penetrasyon düşer. Bu nedendir ki, yüzeysel dokuların incelenmesinde yüksek frekans kullanılırken derindeki dokuların incelenmesinde düşük frekans kullanılır. Bir ultrason transduseri bazı doğal frekanslara karşı maksimum sensitivite gösterecek şekilde dizayn edilmiştir. Piezoelektrik kristalinin kalınlığı, kristalin rezonans frekansı adı verilen doğal frekansını belirler. Kristalin kalınlığı arttıkça düşük frekansta ses üretilir. Ultrasonografik görüntüleme frekans değişikliği için istenen frekansa uygun başka bir transduser kullanılır.

Problar: USG aygıtlarında transduseri taşıyan başlığa “prob” adı verilir. Transduserlerde tiplerine göre üretilen ses demeti şekli değişmekte ve ekran üzerindeki görüntünün şekli böyle belirlenmektedir. Problar lineer, sektör ve konveks olarak adlandırılırlar. Her birinde kullanılan elemanların dizilimi farklılık gösterir.

1. Lineer Problar: Bu tip problarda elemanlar bir doğru boyunca dizilmişlerdir. Ekranda oluşturduğu görüntü dikdörtgen şeklindedir.

2. Sektör Problar: Bu tip problemin ekrandaki görüntüleri tepesi yukarıda, konik şeklindedir. Vücuda temas yüzeyleri küçük, görüntü alanı geniş olduğundan küçük alanlardan kolaylıkla görüntüleme avantajı sağlarlar. Bu problar mekanik sektör, anüler ve faz ateşlemeli olmak üzere üç farklı şekilde imal edilirler.

3. Konveks Problar: Bu tip problarda transduser elemanları geniş bir yay çizecek şekilde dizilirler ve görüntü tepesi kesik konik bir form oluşturur. Konveks problar diğer tüm problemin avantajlarını kapsamaktadır.

2.5.2. Görüntü Kalitesini Etkileyen Faktörler

2.5.2.1. Aksiyel (Derinlik) rezolüsyon

Aksiyel rezolüsyon, incelenecek dokuya gönderilen ses demetine paralel yönde iki farklı yapının ayırt edilebilme özelliğidir. Aksiyel rezolüsyonu gönderilen ses

pulsunun uzunluğu belirler. Rezolüsyon puls uzunluğu ile ters orantılı olup, puls uzunluğu ses demetinin dalga boyu kısaltılarak veya frekansı arttırılarak azaltılır.

2.5.2.2. Lateral (Horizontal) rezolüsyon

Lateral rezolüsyon, incelenecek dokuya gönderilen ses demetine dik yönde iki farklı yapının ayırt edilebilme özelliğidir. Lateral rezolüsyonu gönderilen ses demetinin genişliğı belirler. Yan yana duran iki objeyi birbirinden ayırmak için ses demeti, bu objeleri ayıran uzaklıktan daha dar olmalıdır. İnce ses demetinin kullanılması durumunda ses demetine dik yöndeki oluşumlar ayrı ayrı görüntülenebilmektedir. Transduser boyutunun küçülmesi ve frekansın artması ses demeti genişliğinin azalmasını sağlar. Ses demetinin kalınlığı sabit olmayıp probdan çıktıktan sonra incelmeye başlar. Bu göz önünde tutularak transduserlerin incelenecek dokunun derinliğine göre ses demetinin en ince şekline ulaşacak şekilde ayarlanması (fokal zonların değiştirilmesi) lateral rezolüsyonu arttırır. Fokal zon lateral rezolüsyonun en yüksek olduğu noktadır. Fokal zondan sonra ses demeti tekrar genişlemeye başlar.

2.5.2.3. Ultrasonografik zon

Ses demetinin kalınlığı sabit değildir. Ses demeti probdan çıktıktan sonra yakın zon olarak tanımlanan lineer bir uzanım göstermekte ve daha sonra uzak zon olarak tanımlanan yelpaze şeklinde genişlemeye başlamaktadır. Yakın zonda aksiyel ve lateral rezolüsyon yüksektir. Ses frekansının ve transduser çapının artması yakın zonun kaybolarak uzak zonun oluşmasına neden olur.

2.5.2.4. Q fenomeni

Ses dalgasının devam ettiği süre ve saflığı ile ilgili bir ifadedir. Frekans spektrumu genişse Q faktörü düşüktür⁴⁰.

2.5.3. Transvajinal Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi jinekoloji, obstetri, infertilite ve jinekolojik olmayan uygulamalarda rutin tarama ve kontrollerde, tanı ve tedavi planlanmasında kullanılır.

Transvajinal ultrasonografi ile incelemede yüksek frekanslı transduser (5–7,5 MHz) içeren, yakın alanları iyi inceleyen embriyonik ve ekstra embriyonik yapıların gelişim aşamalarını inceleyebilen problar kullanılır. Bunun için mesane boşaltılır, hastaya dorsolitotomi pozisyonu verilir, dolayısıyla prob hareket alanı arttırılır. Proba jelle ıslatılmış kondom takılır, üstüne tekrar jel dökülür, prob vajene yerleştirilir.

Transvajinal ultrasonografide kullanılan üç esas transduser hareketi vardır:

1- Sagittal düzlemde görüntüleme yapılırken transduserin yana doğru hareketleri; transduserin açısına bağlı olarak bazı ultrasonografi kullanıcıları inceleme alanı için en uygun açılanmayı sağlamak için prob ve görüntüyü beraberce ters çevirmeyi (uyum sağlamak için) önermektedirler.

2- Koronal düzlemde uygun görüntüleme için transduseri öne-arkaya hareket ettirerek daha geniş panoramik görüntü elde edilir.

3- Değişik dereceli semikoronal düzlemlerde uterus ve adnekslerin görüntülenmesi için transduserin derinliğinde değişiklikler yapılır. Prob daha derin yapıları incelerken, hastanın dorsolitotomi pozisyonu nedeniyle abdominal yapılar arkaya itilir, bu sayede pelvik yapılar daha net izlenir. Probu geri çekerek yakın plandaki yapılar görüntünün orta kısmında değerlendirilebilir.

Diğer gerçek zamanlı incelemelerdeki gibi, ultrasonografi yapan kişinin incelemeyi sadece supin pozisyonla sınırlandırmaması gerekmektedir. Lateral dekubitus pozisyonu, pelvis yan duvarındaki yapıların, ektopik gebeliğin değerlendirilmesinde kullanılabilir veya uterusu aşırı retrofleksiyon gösteren hastalarda transduserin öne doğru manipulasyonunu sağlamada yardımcıdır. Prone pozisyonu ise arka taraftaki yapıların görüntü alanı içine girmesine yardımcı olabilir ve aynı zamanda uygun görüntü oluşmasına engel olan barsak anslarını uzaklaştırabilir.

Transvajinal ultrasonografi boş mesane ile yapılabildiğinden hasta herhangi bir zaman muayeneye alınabilir, zaman kaybı olmaz. Görüntü kalitesi karın duvarı, obezite ya da gaz dolu bağırsak kıvrımlarından etkilenmemektedir. Pelvise doğru geniş açılı görüntü sağlar. Ancak orta ve alt karın bölgesi vaginal görüntülemeye girmemektedir. Yüksek frekans kullanılmasından dolayı TA USG'ye göre daha iyi görüntü çözünürlüğü sağlanmaktadır.

2.5.4. Transabdominal Ultrasonografi

Gerçek pelvisin normal sonografik anatomisi ve ultrasonografi teknolojisinin sınırları bilindiği zaman, ultrasonografi sadece bimanuel muayeneye yardımcı olan kolay ve faydalı bir yöntem olarak kalmaz, ayrıca pelvik kitlelerin büyüklüğünü belirlemede ve kitlelerin özel organlara yerleşimini saptamada sıklıkla kullanılır. Normal ve patolojik bulgular büyük değişiklik gösterdiğinden, incelemeyi yapan kişinin jinekolojik ultrasonografi deneyimi önemlidir.

Abdominal ultrasonografi bazı jinekolojik hastalarda karın duvarı kalınlığının ve dokuların ultrason görüntü kalitesi üzerine etkisine bağlı olarak, tatmin edici bir inceleme sağlamayacaktır. Özellikle çok obez hastalarda, sınırlı penetrasyon derinliği ve kötü görüntü kalitesi nedeniyle abdominal ultrasonografinin değeri ciddi şekilde azalabilir.⁴¹

Jinekolojik abdominal ultrasonografik inceleme için ön koşul iyi dolmuş bir mesanedir. Mesane boş olduğu zaman, üzerini örten bağırsak ansları uterus ve adnekslerin görülmesini zorlaştırır veya engeller. Ancak mesane idrar ile dolduğu zaman, bağırsakları gerçek pelvisin dışına iterek pelvik organların taranmasına olanak sağlayan akustik bir pencere ve su yolu oluşturur. Dolu bir mesanenin yanı sıra boş bağırsak ansları da önemlidir. Çünkü solid ya da likid bağırsak ansları içerikleri kitle yanılıgısına düşürebilir.

Kadın pelvisinin transabdominal ultrasonografi ile taraması hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken uygulanır. Longitudinal alt abdomen taraması ile başlanır. Mesanenin dolu olduğundan emin olunarak uterusun yerleşim ve büyüklüğü saptanır, cul de sac değerlendirilir. Transduser daha lateral paralel plana doğru hareketlendirilerek overin longitudinal kesitleri elde edilir. Standart ultrasonografik görüntü elde etmek için transduser daima longitudinal görüntünün sol tarafı kranial, sağ tarafı kaudal olacak şekilde uygulanmalıdır. Orta ve üst batın bölgelerinin incelemesinde TV USG yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple TA USG tercih edilmektedir.

2.6. OBEZİTE

Obezite vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Diğer bir deyişle vücutta aşırı miktarda yağ toplanmasıdır. Kadınlarda yağ miktarının total vücut ağırlığının %30'undan fazla olması, erkeklerde %25'inden fazla olması obezite olarak tanımlanır.⁴²

2.6.1. Obezite Tanısında Kullanılan Yöntemler

Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde kişinin boy ve kilo ölçümünün kullanılması en pratik yol olarak görünmektedir.

2.6.1.1. Vücut kitle indeksi (VKİ)

Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir. WHO'ya göre vücut kitle indeksi kilo/boyxboy formülü ile hesaplanmakta, temel olarak 4 gruba ayrılmaktadır: zayıf, normal kilolu, kilolu ve obez. (VKİ: zayıf <18,5, 18,5-25 normal kilolu, 25-30 kilolu, obez >30) . Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2012 istatistik verilerine göre VKİ'ne göre 15 ve yukarı yaştaki Türkiye nüfusunun %17,2'si obez, %34,8'i fazla kilolu, 44,2'si normal kilolu iken %3,9 'u ise düşük kilolu olarak saptanmıştır.

2.6.1.2. Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı

Obezitenin komplikasyonları en çok abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel/kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır ⁴³. 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir. Bu yöntem aşırı kilo derecesini belirlemekten çok kiloya bağlı sağlık sorunu gelişme olasılığını belirlemek için kullanılır.

Bel - Kalça oranının kadınlarda > 0.85, erkeklerde > 0,9 olması obezite ile ilgili sağlık sorunlarının görülme riskini artırmaktadır ^{44, 45}.

WHO tarafından önerilen bel ölçümü noktaları kostanın alt kenarı ile spina iliakalar arası mesafenin orta noktasıdır ⁴⁵. Bel çevresi kadınlarda ideal olarak 80 santimetre, erkeklerde ise 94 santimetre ve altında olmalıdır. Erkeklerde bu çevrenin 102 santimetreden, kadınlarda ise 89 santimetreden fazla olması durumunda kiloya bağlı sağlık sorunları gelişme olasılığı belirgin bir şekilde artmaktadır. ^{46 47, 48}

2.6.1.3. Vücut yağ oranı

Boy ile kilo arasında orantı kurularak tanımlanan VKİ obezite hakkında yeterli bilgi vermez, aynı zamanda vücut yağ - kas oranı arasındaki uyum de önemlidir.

Vücut yağ oranı hesaplaması:

$$1.2 (\text{VKİ}) + 0.23(\text{Yaş}) - 10.8 (\text{Kadın } 0/\text{Erkek } 1) - 5.4$$

Erkek	Kadın	Oranlar
% 2-4	% 10-12	Minimum oran
% 14-17 arası	% 21-24 arası	Normal sağlıklı beden
% 18-25 arası	% 25-31 arası	Kabul edilebilir sınıır

2.6.2. Obezite Tipleri

2.6.2.1. Vücut yağ dağılımına göre sınıflama

Yağ dokunun vücudun değişik bölgelerine dağılımı genetik kontrol altında olup, kadın ve erkeklerde farklıdır. Yağın daha çok vücudun alt bölümünde (kalça, uyluk ve bacaklarda) toplanmasıyla ortaya çıkan tip “jinoid tip” (armut biçimi) olarak bilinir ve daha çok kadınlara özgüdür.⁴⁹ Yağın vücudun üst bölümünde (bel, üst karın ve göğüs) toplanması da “android tip”i (elma biçimi) tanımlar. Bu da erkeklerde sık görülen obezite türüdür.⁴⁹

4 tip obezite tanımlanmıştır:

Tip 1: Bu tipte vücut yağı belli bir bölgede birikim yapmamakta tüm vücuda benzer oranlarda dağılmaktadır.

Tip 2: Deri altı yağın gövdede aşırı miktarda yoğunlaşmasıdır. Android (elma tipi) tip bu gruba girmektedir.

Tip 3: Uyluk ve kalçada aşırı miktarda yağ depolanmasıdır. Jinoid (armut tip) obezite de denir.

Tip 4: Yağın karın çevresinde yoğunlaşmasıdır. Tip 2'den farklı olarak deri altı değil karın boşluğundaki organları çevreleyen yağ daha fazladır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekte ve yaş ilerledikçe bu bölgedeki yağ birikimi artmaktadır.

2.6.2.2. Yağ hücresine göre sınıflama

Yetişkinlikte görülen obezite yağ hücrelerinin hacminin normal ağırlıktaki insanlara oranla daha büyük olması (hipertrofi), çocuklukta başlayan obezite ise yağ hücre sayısının artışı (hiperplazi) ile karakterizedir.

2.6.2.3. Vücut kitle indeksi'ne (VKİ) göre sınıflama

Tablo 2.1. VKİ'ne göre obezite sınıflandırması ⁵⁰

VKİ alt sınır (kg/m²)	VKİ üst sınırı (kg/m²)	Sınıflama
18,5'in altı	18,5	Zayıf
18,6	24,9	Normal
25	29,9	Aşırı kilolu
30	34,9	1. Derece Obezite
35	39,9	2. Derece Obezite
40	44,9	3. Derece Obezite
45	49,9	Aşırı Obezite
50	50'nin üzeri	Morbit Obezite

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma EZH EAH Eğitim Planlama Komisyonu onayı ile yapıldı. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine primer veya sekonder infertilite şikayeti ile Mart-Mayıs tarihleri arasında herhangi bir şikâyetle başvuran hastalar vücut kitle indeksine göre zayıf, normal kilolu ve kilolu olarak sınıflandırılarak çalışma grubuna alındı. Hastalara yapılacak çalışma hakkında ilgili bilgi verildikten sonra gönüllü hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

3.1. ÇALIŞMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalarda aranan kriterler;

- Transabdominal ve transvajinal ultrasonografi yapılmasına engel bir durum olmaması
- Reprodüktif çağıda olması (18-42 yaş arası)

Çalışma dışında tutulacak hastalarda aranan kriterler;

- Ovaryan kitle varlığı
- Ovaryan ve/veya abdominal cerrahi öyküsü olması
- VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olması
- Monopozda olması olarak belirlendi.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

WHO kriterlerine göre VKİ hesaplanarak VKİ $<30 \text{ kg/m}^2$ olan 3 grup hasta oluşturuldu. Zayıf, normal kilolu, kilolu (Grup I: zayıf $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, Grup II: normal kilolu $18,5-25 \text{ kg/m}^2$, Grup III: kilolu $25-30 \text{ kg/m}^2$)³. Erdem ve ark.ları tarafından

yapılan bir çalışmada CCCT'e normal yanıt veren yaş aralığı 27-39/yıl arasındaki hastalarda ortalama antral folikül sayıları 4.7 ± 2.2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda %10'luk bir sapmayı %90 power ve %5'lik hata payı ile alınması gereken ideal örneklem büyüklüğü 224 olarak hesaplanmıştır. TÜİK 2012 istatistik verilerine göre; 15 ve yukarı yaş popülasyonu %17,2'si obez, %34,8'i fazla kilolu, 44,2'si normal kilolu iken %3,9'u ise düşük kilolu olarak saptanmıştır. Buna göre çalışmaya katılması planlanan 224 hastanın 92'si kilolu, 121'i normal kilolu, 11'i de zayıf olan hastalardan seçildi.

Polikliniğe başvuran hastalar öncelikle şikayetleri ile ilgili muayene edildikten sonra bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstrüel siklusun 3. günü immunoenzimatik yöntemle kan FSH (hFSH, Beckman coulter,USA), E2 (Estradiol, Beckman coulter,USA), LH (hLH, Beckman coulter,USA), prolaktin (prolactin, Beckman coulter,USA) ve TSH (HYPERsensitive hTSH, Beckman coulter,USA) değerleri ölçüldü. Boy, kilo ve bel-kalça çevresi ölçümü yapıldı. Hastaların boy ve kiloları ölçüldükten sonra VKİ'leri kilo/boyxboy formülü kullanılarak hesaplandı. Takiben mesaneleri dolu iken transabdominal usg (5MHz konveks prop) ile overler değerlendirildi. Her iki over antral folikül sayısı, volümü ölçüldükten sonra kayıt edildi. Hastalar mesanelerini boşalttıktan sonra TV USG (8 MHz transvajinal prob) ile değerlendirmeye alınarak her iki over antral folikül sayısı ve volüm ölçümleri yapılarak kayıt edildi. Ölçümler arası karşılaştırmalarda ortalama AFS ve ovaryan hacim değerleri kullanıldı. Tüm ultrasonografik değerlendirmeler aynı kişi tarafından (General Electric, LOGIQ A5 PRO, USA) transvajinal ve abdominal ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı. Antral folikül sayımı için tüm hastalar erken foliküler fazda değerlendirildi. Folikül çaplarını hesaplamak için iki düzlemde çapların ölçümünün ortalaması alındı. 2-10 mm çaptaki foliküller antral folikül olarak değerlendirilmeye alındı. Over volümleri her bir over için 3 dik düzlemde çapları ölçüldükten sonra $D1 \times D2 \times D3 \times 0,52$ formülü kullanılarak hesaplandı

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapıldı. Değerlendirmelerde sağ ve sol over hacimlerinin karşılaştırılmasında paired T testi, AFS'lerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. VKİ'ne göre karşılaştırmalarda normal dağılım nicel veriler için tek yönlü

varyans analizi, normal dağılmayanlar için Kruskal Wallis varyans analizi, nitel veriler için ise chi- kare testi, BKO'ları için karşılaştırmalarda ise normal dağılan nicel veriler için Student's t testi, normal dağılmayanlar için Mann Whitney U testi, nitel veriler için ise Khi- kare testi ve Fisher-Exact testi kullanıldı. Tanımlayıcı değer olarak nicel verilerde ortalama \pm standart sapma, nitel veriler için frekans ve yüzdeler kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p>0,05$ olarak kabul edildi.

Bu çalışmada tüm gruplarda TA ve TV USG ile ölçülen AFS ve ovaryan hacim arasındaki fark; VKİ'ne göre zayıf, normal kilolu ve kilolu hastaların her iki overinde ölçülen AFS ve ortalama ovaryan volüm karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar BKO'na göre 0,85 cut off değeri alınarak iki gruba ayrıldı. Buna göre $BKO>0,85$ ve $<0,85$ olan olgularda TA USG ve TV USG'de ölçülen AFC ve ovaryan volüm değerleri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Mart-Mayıs tarihleri arasında 18-42 yaş arası (ort: 26,8±6,4) VKİ'ne göre zayıf, normal kilolu ve kilolu toplam 224 hasta dahil edildi. Hastaların %4,9'u (n=11) <18,5 kg/m², % 58,9' ü (n=121) 18,5-25 kg/m², % 41,1' i (n=92) 25-30 kg/m² VKİ'ne sahipti. Bel / kalça oranına göre hastaların %17'ü (n=38) obez (BKO >0,85) olarak saptandı. VKİ'ne göre demografik özellikler, bel/ kalça oranı, D3 FSH ve D3 değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo:4.1).

Tablo 4.1. Her üç grubun VKİ'ne göre demografik özelliklerinin dağılımı

	VKİ (kg/m ²)			P değeri
	>18,5 (n=11)	18,5-25 (n=121)	25-30 (n=92)	
YAŞ (yıl) *	28,1 ± 6,4	26,8 ± 5,4	26,5 ± 4,8	NS***
GEBELİK **	0 (0-1)	0 (0-3)	1 (0-4)	NS
PARİTE **	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-4)	NS
ABORT **	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	NS
BEL/KALÇA ORANI *	0,76 ± 0,65	0,77 ± 0,64	0,81 ± 0,08	NS
FSH (mIU/L) *	6,2 ± 2,7	7,3 ± 2,1	6,8 ± 1,9	NS
E2 (pg) *	69,6 ± 69,5	45,8 ± 38	52,9 ± 58,1	NS

Veriler * ortalama± standart sapma (SS), ** ortanca (minimum-maksimum), *** NS; anlamsız

Tablo 4.2. Tüm hasta gruplarında sağ ve sol over AFS'nın TA ve TV USG değerlerinin karşılaştırılması

		AFS	P değeri
		TA USG	Sağ over
	Sol over	7,9 ± 7,9	
TV USG	Sağ over	12,4 ± 10,6	NS
	Sol over	12 ± 10,3	

Veriler ortalama (min.-max.); *NS: anlamsız

Transabdominal ve transvajinal yöntemle yapılan sağ over ve sol overin AFS arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo: 4.2.).

Tablo 4.3. Tüm gruplarda over hacimlerinin sağ ve sol over arasında TA USG’de ve TV USG’de karşılaştırılması

		Ort. \pm SD	P değeri
TA USG	Sağ over hacmi (cm ³)	6,35 \pm 2,98	*NS
	Sol over hacmi (cm ³)	6,37 \pm 3,08	
TV USG	Sağ over hacmi (cm ³)	6,42 \pm 2,70	NS
	Sol over hacmi (cm ³)	6,36 \pm 2,91	

Veriler ortalama \pm SS (standart sapma); *NS: anlamsız

Tüm gruplarda TA USG ve TV USG ile yapılan sağ over ve sol over volümleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$)(Tablo: 4.3).

Tablo 4.4. Tüm gruplarda AFS ve ort. ovaryan volüm ölçümlerinin TA USG’de ve TV USG’de karşılaştırılması

	AFS	Ortalama ovaryan volüm (cm ³)
TA USG	7,9 \pm 7,1	6,3 \pm 2,6
TV USG	12,2 \pm 7,2	6,3 \pm 2,3
P değeri	<0,001	*NS

Veriler ortalama \pm SS (standart sapma); *NS: anlamsız

TA USG’de tüm gruplarda AFS değerleri TV USG’ye göre daha düşük olarak bulundu ($p > 0,001$). Ortalama ovaryan hacimler arası her iki yöntemle istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo: 4.4).

Tablo 4.5. Gruplara göre AFS'nın TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması

	Grup I		Grup II		Grup III	
BMI(kg/m ²)	<18,5 (n=11)		18,5-25 (n=122)		25-30 (n=91)	
	Total AFS	P değeri	Total AFS	P değeri	Total AFS	P değeri
TV USG	12,3 ± 9,8	*NS	11,5 ± 9,5	<0,001	13,1 ± 10,5	<0,001
TA USG	8,6 ± 8,3		6,6 ± 5,6		9,5 ± 8,4	

Veriler ortalama (min.-max.); *NS: anlamsız

TA USG'de bütün gruplarda AFS TV USG'ye göre daha düşük saptandı. Bu fark Grup II ve III'de istatistiksel olarak anlamlı idi (p <0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.6. Gruplara göre ortalama over hacminin TA USG ve TV USG arasında karşılaştırılması

	Grup I		Grup II		Grup III	
BMI(kg/m ²)	<18,5 (n=11)		18,5-25 (n=121)		25-30 (n=92)	
	Ort. over hacmi(cm ³)	P değeri	Ort. over hacmi(cm ³)	P değeri	Ort. over hacmi(cm ³)	P değeri
TV USG	6,78±3,82	NS	6,20±2,01	NS	6,59±2,65	NS
TA USG	7,09±3,48		5,98±2,16		6,76±3,09	

Veriler ortalama ± SS (standart sapma); *NS: anlamsız

Ovaryan hacim ölçümlerinde her iki overin ortalaması alınarak karşılaştırıldı. Tüm gruplarda her iki yöntemle ölçümler arası fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.5).

Bel/kalça oranına göre cut off değeri 0,85 alınarak hastalar iki gruba ayrıldı.

Tablo 4.7. Bel/kalça oranına göre ortalama AFS'nın TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması

	Bel /Kalça oranı <0,85 (n=186)		Bel /Kalça oranı >0,85 (n=38)	
	Total AFS	P değeri	Total AFS	P değeri
TV USG	12,5 ± 10,1	<0,001	10,7 ± 9,1	<0,001
TA USG	8,2 ± 7,4		6,5 ± 5,3	

Veriler ortalama ± SS (standart sapma)

BKO'na göre yapılan grupta da AFS tv USG ile sayıldığında, transabdominalden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (p>0,001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Bel/kalça oranına göre ortalama over hacminin TV USG ve TA USG arasında karşılaştırılması

	Bel /kalça oranı <0,85 (n=186)		Bel /kalça oranı >0,85 (n=38)	
	Ort.Over hacmi (cm ³)	P değeri	Ort.Over hacmi (cm ³)	P değeri
TV USG	6,33±2,72	NS	6,06 ± 2,42	*NS
TA USG	6,45±2,39		6,46 ± 2,45	

Veriler ortalama ± SS (standart sapma); *NS: anlamsız

Ortalama ovaryan hacmi BKO'na göre TA USG ve TV USG ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 4.6). Her iki yöntemle de ölçülen AFS ile ovaryan hacimler arasında korelasyon saptandı.

Tablo 4.9. Gruplara göre MF over görünümü saptanan hastaların TA USG ve TV USG’de ilişkisinin karşılaştırılması

	Grup I		Grup II		Grup III	
BMI(kg/m ²)	<18,5 (n=11)		18,5-25 (n=121)		25-30 (n=92)	
	MF (n=3)	P değeri	MF (n=32)	P değeri	MF (n=31)	P değeri
TV USG	%33		%37		%51,6	
TA USG	(n=1)	*NS	(n=12)	p<0,001	(n= 16)	p<0,001

Veriler oran NS: anlamsız

TA USG ve TV USG ile yapılan ölçümlerde multifoliküler görünümlü over saptanan hastalar karşılaştırıldı. Buna göre Grup I’de ölçümler arası ilişki yokken ($p>0.05$); normal kilolu ve kilolu hastalarda anlamlı ilişki vardı ($p<0.001$)

Tablo 4.10. Bel/kalça oranına göre; MF over görünümü saptanan hastaların

TA USG ve TV USG’de ilişkisinin karşılaştırılması

	Bel /kalça oranı <0,85 (n=186)		Bel /kalça oranı >0,85 (n=38)	
	MF (n=58)	P değeri	MF (n=8)	P değeri
TV USG	%51		%12,5	
TA USG	(n=30)	P<0,001	(n=7)	*NS

Veriler oran *NS: anlamsız

BKO göre yapılan grupta BKO<0,85 olan hastalarda sonuçlar arası ilişki vardı.

5. TARTIŞMA

Antral folikül sayımı ovaryan rezervin belirlenmesinde, İVF tedavilerinde prognozun öngörülmesinde önem taşımaktadır. Ayrıca PKOS tanı kriterlerinden birisi de antral folikül sayımına dayanmaktadır. Antral folikül sayımında gold standart transvaginal ultrasonografi olarak kabul edilmektedir. Transabdominal ultrasonografi ise transvaginal ultrasonografinin yapılamadığı durumlarda ilk seçenek olarak görülmektedir. Bu sebeple transabdominal ultrasonografi ile yapılan ölçümler önem taşımaktadır.

Literatürde bu konuda yapılan ilk yayınlardan biri 1988 yılında Yee B. ve ark.larının 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada TA USG ve TV USG ile folikül çapı ve sayısını ölçülmüş; sonuçlar laparoskopik aspirasyon ile elde edilen folikül sayıları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta TV USG ile yapılan ölçümleri daha güvenilir bulmuşlardır. Ayrıca TV USG ile ölçtükleri folikül çapları ile laparoskopik olarak yapılan folikül sıvısı aspirasyonu sonuçları korele bulunmuştur ⁵¹. Benzer olarak Belaisch ve ark.larının 1991 yılında yaptığı çalışmada ise IVF siklusuna giden hastalarda folikülometri ölçümleri TA USG ve TV USG’de yapılmıştır. AFS ve çapları karşılaştırılmıştır. TV USG’de yapılan ölçümlerde folikül çapları daha büyük, AFS ise daha fazla bulunmuştur ⁵². Çalışmamızda da benzer olarak TV USG’de yapılan ölçümlerde AFS TA USG ile yapılan ölçümlere göre fazla bulundu.

Nahar Z. ve ark.larının 2008 yılında infertilite şikayeti ile başvuran 62 hastada yaptıkları bir çalışmada da foliküler monitorizasyonda TA USG ile TV USG sonuçlarını karşılaştırmışlardır. %25,5 hastada TA USG ile ovaryan ve foliküler anatomi görüntüsü net saptanabilirken; %84,8 hastada TV USG ile yapılan

değerlendirmeler daha değerli bulunmuştur. 10mm'den küçük foliküllerin saptanmasında TV USG daha kesin ve doğru bilgi vermiştir. 18 mm'den büyük foliküllerde her iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁵³. Ayrıca TV USG ile 3-4 mm çaplı foliküllerin dahi görüntülenebildiği saptamışlardır. Çalışma sonucuna göre foliküler monitorizasyonda TV USG'nin rutin uygulamada kullanılması önerilmiştir. Hasta memnuniyetini karşılaştıran çalışmada hastaların %85'i TV USG'nin daha rahatsız edici olduğunu belirtmişlerdir; %25'i ise dolu mesane ile ağrı hissettiklerini belirtmişlerdir. Mesanenin TA USG ölçümleri yapılabilmesi için optimal düzeyde dolu olması gerekmektedir. Her hasta için bunu sağlamak TA USG ile yapılan ölçümler için dezavantaj olarak belirtilmiştir. Ayrıca bağırsak gazları ve obezite yine TA USG ile yapılan ölçümleri etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir. TA USG ile yapılan görüntüleme görüntü kalitesi abdominal yağ dokusu kalınlığı ile yakından ilişkili olduğundan çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak hastaları BKO ve VKİ'ne göre gruplayarak sonuçları karşılaştırıldı. TA USG ile yapılan AFS zayıf hastalarda TV USG ile bulunan sonuçlarla benzerlik gösterirken; normal kilolu ve kilolu hastalarda anlamlı fark vardı. Ancak alt grup analizinde multifoliküler antral folikül sayımı yapılan hastalar karşılaştırıldığında normal kilolu-kilolu hastalarda TA ve TV USG sonuçları uyumlu olarak bulundu.

Literatürde antral folikül sayımında TV USG, pulse inversiyon harmonik görüntüleme (PIHI) ve MRI gibi farklı görüntüleme yöntemleri ile de karşılaştırılmıştır. Yoo RY. ve ark.larının 11 obez PKOS tanısı almış adolesan hastada TA USG ile saptanan ovaryan volüm ölçümleri ve folikül sayılarını MRI inceleme karşılaştırıldığı çalışmada, ovaryan stroma oranını ve kapsülü de değerlendirilmiştir. Buna göre MRI ile hesaplanan ortalama total folikül sayısı ($21,9 \pm 1,3$) iken TA USG ile saptanan ($5,5 \pm 1,7$) ortalama folikül sayısından anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ovaryan volüm ölçümleri TA USG ve MRI ile benzer bulunmuştur. Ancak ovaryan volüm ölçümleri MRI ile yapılan ölçümlerde AFS ile korelasyon gösterirken ta USG'de ilişki saptanamamıştır. Ek olarak MRI ile TA USG uygulamaları için harcanan süre karşılaştırılmış TA USG uygulamasının daha kısa sürede tamamlandığını saptamışlardır⁵⁴. Benzer şekilde çalışmamızda over volümü TV USG ve TA USG'de benzer olarak izlendi.

Mahmutyazıcıoğlu ve ark.'larının yaptığı çalışmada 26 virgin hastanın overleri PIHI ve TA USG ile değerlendirilmiş, obezitenin değerlendirmeye etkisi hesaplanmıştır. Değerlendirmeler genel değerlendirme, folikül duvarının keskinliği ve intrafoliküler artefaktlara göre üç farklı skala üzerinden puanlanarak karşılaştırılmıştır. Her üç skalada PIHI ile yapılan ölçümlerde daha yüksek skorlar elde edilmiştir. Sayılabilen folikül sayısı TA USG'de anlamlı olarak az bulunurken ovaryan volümse PIHI'e göre daha fazla olarak hesaplanmıştır ($P < 0.001$). Görüntülenen en büyük folikülün çapı PIHI'de anlamlı olarak büyük saptanmıştır ($P < 0.001$). Datalar VKİ'ne göre değerlendirildiğinde TA USG ile yapılan ölçümler özellikle obez hastalarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur; buna göre PIHI tv USG yapılamayan ve obez hastalarda özellikle değerlendirmede önerilmiştir⁵⁵. Çalışmamızda zayıf hasta grubunda total AFS'ında ölçümler arası anlamlı bir fark saptanmaz iken, normal kilolu ve kilolu hastalarda iki yöntem arasında fark bulunmuştur. Ortalama ovaryan volümlerde ise her üç VKİ'nde yine yöntemler arası anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca hastalar bel/kalça oranına göre iki gruba ayrıldığında her iki grupta ovaryan volümlerde TA USG ile TV USG arasında fark saptanmazken; total AFS'nda anlamlı fark saptanmıştır.

Farquar ve ark.larının çalışmasında, rastgele seçilen kişilerin değerlendirilmesinde, PKO tanısının TA USG ile ne kadar saptanabildiği araştırılmıştır. PKO her bir overde 10 ve üzeri folikül saptanması ve stroma ekosunun artması olarak tanımlanmıştır. Sonuçta TA ve TV USG'de PKO tanısında anlamlı fark saptanmamıştır⁵⁶.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu zayıf hasta grubundaki hasta sayısının az olmasıdır. Power analizinde popülasyondaki dağılıma göre sayı belirlenmiş olmasına rağmen, tekli karşılaştırmada kıyaslamanın gücünü azaltmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre, zayıf hastalarda transabdominal ve transvajinal ultrasonografi antral folikül sayımında hata olmaksızın kullanılabilir. Normal ve kilolu hastalarda ise antral folikül sayımında transabdominal ultrasonografinin hata payı olduğu bilinmelidir. Ancak multifoliküler antral folikül sayımı yapılan normal ve kilolu hastalarda her iki yöntemin de sonuçlarının uyumlu olduğundan güvenilir olarak kullanılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1602-11.
2. Balen AH, Laven JS, Tan SL. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
3. De Schutter A, Lavie CJ, Arce K. Correlation and discrepancies between obesity by body mass index and body fat in patients with coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013;33:77-83.
4. Motta PM, Nottola SA, Familiari G, Makabe S, Stallone T, Macchiarelli G. Morphodynamics of the follicular-luteal complex during early ovarian development and reproductive life. *Int Rev Cytol* 2003;223:177.
5. Gondos B, Bhiraleus P, Hobel C. Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:644.
6. Gondos B, Westergaard L, Byskov A,. Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: Ultrastructural and squash preparation study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:189.
7. Speroff L, Fritz MA. Regulation of the menstrual cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seigafuse S. Lippincott Williams & Wilkins. USA. 8th. 2011.199-242.
8. Ammini AC, Pandev J, Vijayaraghavan M, Sabherwal U. Human female phenotypic development: Role of fetal ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:604.
9. Eppig JJ, Wigglesworth K, Pendola FL. The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. *Proc Natl Acad Sci*. 2002:2890- 2894.

10. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994;50:653.
11. Mais V, Kazer RR, Cetel NS, Rivier J, Vale W, Yen SSC. The dependency of folliculogenesis and corpus luteum function on pulsatile gonadotropin secretion in cycling women using a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a probe. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1250.
12. Schipper I, Hop WC, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1292.
13. Hsueh AJ, Eisenhauer K, Chun SY, Hsu SY, Billig H. Gonadal cell apoptosis. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:433,.
14. Erickson GF, Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertil Steril* 2001;76:943-9.
15. Hreinsson JG, Scott JE, Rasmussen C, Swahn ML, Hsueh AJ, Hovatta O. Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol and Metabol* 2002;87:316.
16. McNatty KP, Smith DM, Makris A, Osathanondh R, Ryan KJ. The microenvironment of the human antral follicle: interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1979:851-60.
17. Goodman AL, Hodgen GD. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1983: 39:1.
18. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham, HA NM, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076.

19. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 2002;124:601.
20. Zeleznik AJ, Schuler HM, Reichert LE. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle. *Endocrinology* 1981;109:356.
21. Suzuki T, Sasano H, Takaya R, Fukaya T, Yajima A, Nagura H. Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Hum Reprod* 1998;13:953.
22. Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:792.
23. Yoshimura Y, Santulli R, Atlas SJ, Fujii S, Wallach EE. The effects of proteolytic enzymes on in vitro ovulation in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:468.
24. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal antiinflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1996;35:458.
25. te Velde ER, Pearson P. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002;141–154.
26. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril.* 2011;684–688.
27. Rosen MP, Sternfeld B, Schuh-Huerta SM, Reijo Pera RA, McCulloch CE, Cedars MI. Antral follicle count: absence of significant midlife decline. *Fertil Steril.* 2010;2182–2185.

28. Nelson SM, Messow MC, Wallace AM. Nomogram for the decline in serum antimullerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* 2011;95:736-41 e1-3.
29. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* 2010;25:221-7.
30. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:270-5.
31. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72:845-51.
32. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:59-64.
33. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010;94:1044-51.
34. Kahraman S, Karlıkaya G. Over rezervinin değerlendirilmesi. *Ovulasyon İndüksiyonu. Esin Ofset. İstanbul. 1st. 2000. 37-52.*
35. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
36. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
37. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.

38. Renaud RL, Macler J, Dervain I. Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1980;33:272-6.
39. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
40. Oyar O, Gülsoy UK. Temel ultrasonografi fiziği. Tıbbi görüntüleme fiziği. Rekmay. Ankara. 2003.
41. Merz E. Abdominal ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Vol. 2; Gynecology. Verlag TG. Thime publishers. Germany. 3th. 2007. 6-9.
42. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:1-13.
43. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1692-4.
44. Rasmussen MH, Andersen T, Breum L. Observer variation in measurements of waist-hip ratio and the abdominal sagittal diameter. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:323-7.
45. Despres JP. Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes* 1991;15 Suppl 2:45-52.
46. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.
47. Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:471-7.
48. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J. Fat distribution in European men: a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:17-22.

49. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-56.
50. J H, LB S. *Obesity Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990.
51. Yee B, Barnes RB, Vargyas JM. Correlation of transabdominal and transvaginal ultrasound measurements of follicle size and number with laparoscopic findings for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987;47:828-32.
52. Belaisch-Allart J, Dufetre C, Allart JP. Comparison of transvaginal and transabdominal ultrasound for monitoring follicular development in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1991;6:688-9.
53. Nahar Z, Islam A. Comparison of Transabdominal and Transvaginal Sonography in Follicular Monitoring. *TAJ* 2008;21(1):31-34.
54. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:985-95.
55. Mahmutyazicioglu K, Tanriverdi HA, Ozdemir H. Transabdominal pulse inversion harmonic imaging improves assessment of ovarian morphology in virgin patients with PCOS: comparison with conventional B-mode sonography. *Eur J Radiol* 2005;53:280-6.
56. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:54-9.