



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNFERTİLİTE POLİKLİNİĞİ'NE ÇOCUK İSTEMİ İLE
BAŞVURAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
OVULASYON İNDÜKSİYONU SİKLUSLARINDA ELDE
EDİLEN SUBENDOMETRİYAL KAN AKIMI BULGULARININ
GEBELİĞİ PREDİKTE EDEBİLMESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ZEYNEP YASEMİN ÖNÜR

TEZ DANIŞMANI: BAŞASIŞTAN OP. DR. EBRU ŞAHİN GÜLEÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde desteğiyle yanımda olan, mesleki deneyim ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, tez danışmanım ve değerli ablam Başasistan Op. Dr. Ebru ŞAHİN GÜLEÇ'e,

Klinik deneyimlerini sabırla ve sevgiyle paylaşan, klinik sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Özeren'e, eğitim sürecimde benden bilgisini ve tecrübelerini esirgemeyen, cerrahiyi sevdiren ve anlamlı kılan değerli abilerim Doç. Dr. Hamdi İnan'a, Doç. Dr. Yaşam Kemal Akpak'a, Doç. Dr. Gökhan Tosun ve Doç. Dr. Adnan Budak'a,

Asistanlık eğitimimde tecrübelerini paylaşan ve bana yardımcı olan Doç. Dr. Gürsoy Pala, Doç. Dr. İbrahim Egemen Ertaş, Doç. Dr. Alper Biler, Doç. Dr. İbrahim Karaca, Doç. Dr. Ahmet Demir'e, Doç. Dr. Emrah Töz'e ve emeği geçen tüm uzmanlarıma,

Bu süreci kolaylaştıran ve her ihtiyacım olduğunda bana destek olan her birini ayrı ayrı sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplama sürecinde bana yardımcı olan Tüp Bebek Merkezi hemşirelerine ve personellerine, her ihtiyacım olduğunda bana destek veren 20 no'lu Poliklinik Sekreteri Emine Özdek'e ,

Hastanemizin hemşirelerine, ebelerine ve diğer sağlık personellerine,

Tezimin verilerini işlerken bana yardımcı olan ve destek olan Akif Çimen'e,

İyi ve kötü her anımda yanımda olan, beni yetiştiren, ahlaklı bir insan ve hekim olmayı öğreten, beni sevgiyle büyüten canım ailem ve biricik kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Yasemin ÖNÜR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
İSTATİSTİKSEL ANALİZ... ..	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	27
SONUÇLAR.....	29
KAYNAKLAR.....	31

KISALTMALAR

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

IUI: İntrauterin İnseminasyon

FG: Ferriman-Gallaway

PKOS: Polikistik Over Sendromu

NIH: National Institute of Health

ESHRE: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği(European Society of Human Reproduction and Embryology)

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine)

AE-PCOS: Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society)

FSH: Folikül Stimule Edici Hormon

LH: Lüteinizan Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

IGF-1: İnsulin benzeri Büyüme Faktörü-1

IGF-2: İnsulin benzeri Büyüme Faktörü-2

FBN3: Fibrillin 3

17-β-OH: 17 beta hidroksi

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (American College of Obstetricians and Gynecologists)

DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat

KCAL: Kilokalori

HCG: İnsan Koryonik Gonadotropin(Human chorionic gonadotropin)

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

hPG: İnsan Hipofiz Gonadotropini(Human Pituitary Gonadotropin)

IU/gün: Uluslararası Unite/gün

OHSS: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu

O.İ: Ovulasyon İndüksiyonu

OHSS: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu

VEGF: Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin-2

TNF- α : Tümör nekroz faktörü – α



TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflaması

TABLO 2: Günümüze Kadar PKOS İçin Tanımlanmış Kriterler ve Fenotipler

TABLO 3: Ferriman-Gallway Skorlama Sistemi

TABLO 4: Rotterdam Tanı Kriterleri

TABLO 5: En Yaygın Kadın İnfertilitesi Nedenleri

TABLO 6: OHSS Bulgularının Sınıflandırılması

TABLO 7: OHSS için Risk Faktörleri

TABLO 8: Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan O.İ Ajanlarının Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

TABLO 9: Ovulasyon İndüksiyonu Ajanlarının Demografik Parametrelerle İlişkisi

TABLO 10: Ovulasyon İndüksiyonu Ajanlarına Göre Spiral Arter Doppler Sonuçları

TABLO 11: Gebe Kalan ve Gebe Kalamayan Gruplar arasında Ovulasyon İndüksiyonu Ajanlarına Göre Spiral Arter Doppler Sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Polikistik Overin Patolojik ve Ultrasonografik Görüntüsü

ŞEKİL 2: Bozulmuş Hipotalamo-Pituiter-Ovaryan Aks

ŞEKİL 3: Archard ve Thiers'in 1921'de yayınladığı ile sakallı diyabetik kadın

ŞEKİL 4: Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisinin Şematik Görünümü

ŞEKİL 5: Polikistik over sendromunda hiperandrojenizm ile görülen semptomlar (A: Çam tipi kellik B: Akne ve hirsutizm görüntüsü)

ŞEKİL6: Ferriman Gallway Tanı Skalası

ŞEKİL 7: Overyan Hiperstimulasyon Sendromunda Overlerin Ultrasonografik görünümü

ŞEKİL 8: Spiral Arter Kan Akımı Doppler Ultrasonografi Görünümü

ÖZET

AMAÇ

WHO grup II anovulatuvar infertiliteye sahip kadınlarda en sık neden polikistik over sendromudur. Bu hastalarda ovulasyon induksiyonu sırasında uygulanan oral ajanlarla veya gonadotropinlerle tedavi başarısı sonuçları ile ilgili literatürde birçok çalışma vardır.

Bu prospektif kesitsel çalışmasının amacı, polikistik over sendromuna sahip kadınlarda ovulasyon induksiyonu süresince elde edilen subendometriyal spiral arter kan akımlarının renkli power doppler sonuçları değerlendirilerek gebeliği predikte edebilmesini araştırmaktır.

MATERYAL-METHOD

SBÜ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'ne çocuk istemi ile 90 polikistik over sendromu olan hasta dahil edilmiştir. Hastaların ölçülen BKI, mFG Skoru, erken folikuler fazdaki FSH, LH, estradiol, total testosteron, siklusun 21. Gününde alınan progesteron değerleri kaydedilmiştir. Daha sonra siklusun 3. Gününde tedavi başlanırken, dominant folikül 18-20 mm'ye ulaştığında ovulasyon tetiklenmesi öncesi ve IUI öncesi endometriyal kalınlık, subendometriyal spiral arter renkli power doppler değerleri kaydedilmiştir. Bu parametrelerin gebelik sonuçlarına etkisi karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

SBÜ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'ne çocuk istemi olan 90 polikistik over sendromu olan hasta dahil edilmiştir. İncelenen 90 siklus içinde 15 klinik gebelik izlenmiştir. Tüm klinik gebelik oluşan hastalarda yaş, beden kitle indeksi, FSH, LH; total testosteron, mFG skoru istatistiksel anlamlı izlenmemiştir. Gruplara bakıldığında Klomifen sitrat ile 5 , letrozol(aromataz inh.) ile 9 , gonadotropin ile 1 klinik gebelik izlenmiştir ve letrozol lehine istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Yaş, beden kitle indeksi, FSH, LH/FSH, total testosteron, mFG skorunun gebelik ile ilişkisi istatistiksel anlamlı izlenmemiştir. Gruplar arasında yaş, beden kitle indeksi, infertilite süresi, FSH, LH, LH/FSH, total testosteron, mFG skorunun gebelik ile korelasyonu bulunamamıştır. Ultrasonografi değerleri incelendiğinde HCG günü PI ve RI değerleri gebe kalan hastalar için istatistiksel anlamlı bulunmuş, letrozol grubunda PI ve RI en düşük olarak $1,21 \pm 0,37$ ve $0,64 \pm 0,06$ izlenmiştir. Endometriyum kalınlığı gebe kalanlarda HCG günü ve IUI günü ölçümlerinde klomifen sitrat grubunda en düşük izlenmiştir. (klomifen sitrat ile HCG günü $8,10 \pm 0,89$ mm; IUI günü $9,22 \pm 2,45$ mm) ($p=0,039$) Ultrasonografik sonuçlar ile gebelik arasında korelasyon bulunamamıştır.

SONUÇ

Prospektif kesitsel tasarlanan çalışmamızda polikistik over sendromuna sahip kadınlarda ovulasyon induksiyonu süresince elde edilen subendometrial kan akımlarını değerlendirdik. Klomifen sitrat ile tedavi alan hasta grubunda endometriyum kalınlıklarını daha az, spiral arter PI ve RI değerlerini daha yüksek izledik. Bu durum klomifen sitratın endometriyum üzerindeki negatif etkilerinin sonucu olduğunu bize düşündürmektedir. Letrozol(aromataz inhibitörü) ve gonadotropin gruplarında kan akımı dirençlerinin daha az olması yani endometriyuma gelen kanlanmanın daha iyi olması , letrozol ve gonadotropinlerin yarı ömürlerinin klomifen sitrata göre daha az olması, nükleer reseptöre etki etmiyor olmaları, endometriumun daha fizyolojik hormonal stimülasyona uğraması ile ilişkilendirilebilir. Gonadotropin grubunda endometrial kalınlıkların en fazla ölçülmesine rağmen gebelik oranının düşük olması uzamış infertilite süresi, oral ajanlarla tedavide dirençli hastalar olmaları ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak ultrasonografik bulguların gebeliği öngöremediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: PKOS, gebelik, spiral arter , subendometrial, kan akımı, ultrasonografi

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Polycystic ovary syndrome is the most common cause in women with WHO group II anovulatory infertility. There are many studies in the literature about the success of treatment with oral agents or gonadotropins applied in ovulation induction in these patients.

The aim of this prospective cross-sectional study is to investigate whether subendometrial spiral artery blood flows obtained during ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome can predict pregnancy by evaluating doppler results.

MATERIAL-METHOD

90 patients with polycystic ovary syndrome who applied to SBU Tepecik Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic Infertility Polyclinic were included.

The measured BMI, mFG Score, early follicular phase FSH, LH, estradiol, total testosterone, and progesterone values on the 21st day of the cycle were recorded. Then, when the treatment was started on the 3rd day of the cycle and when the dominant follicle reached 18-20 mm, endometrial thickness, subendometrial spiral artery color power Doppler values were recorded before ovulation triggering and before IUI. The effects of these parameters on pregnancy outcomes were compared.

RESULTS

90 patients with polycystic ovary syndrome who applied to SBU Tepecik Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic Infertility Outpatient Clinic were included. Fifteen clinical pregnancies were observed in 90 cycles studied.

Age, body mass index, FSH, LH, total testosterone, mFG score were not statistically significant in all clinical pregnancy patients. Considering the groups, 5 clinical pregnancies were observed with clomiphene citrate, 8 clinical pregnancies with letrozole (aromatase inh.) and 1 clinical pregnancy with gonadotropin and it was found statistically significant in favor of letrozole. The relationship between age, body mass index, FSH, LH/FSH, total testosterone, mFG score and pregnancy was not statistically significant. Age, body mass index, infertility duration, FSH, LH, LH/FSH, total testosterone, mFG score were not correlated with pregnancy between the groups. When ultrasonography values were examined, PI and RI values on the day of HCG were found to be statistically significant for patients who have clinical pregnancy, and the lowest PI and RI in the letrozole group who have clinical pregnancy were 1.21 ± 0.37 and 0.64 ± 0.06 . Endometrial thickness was the lowest in the clomiphene citrate group in HCG day and IUI day measurements in women who have clinical pregnancy.

(with clomiphene citrate 8.10 ± 0.89 mm on HCG day; 9.22 ± 2.45 mm on IUI day) ($p=0.039$) No correlation was found between ultrasonographic results and pregnancy.

CONCLUSION

In our prospective cross-sectional study, we evaluated subendometrial blood flows during ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. We observed less endometrial thickness and higher spiral artery PI and RI values in the patient group, treated with clomiphene citrate. This indicates that it is the result of negative effects of clomiphene citrate on the endometrium.

Blood flow resistances were found less in the letrozole (aromatase inhibitor) and gonadotropin groups. Better blood supply to the endometrium, shorter half-lives of letrozole and gonadotropins than clomiphene citrate, no effect on the nuclear receptor, and more physiological hormonal stimulation of the endometrium may be associated with this result. Although the endometrial thickness was highest in the gonadotropin group, the low pregnancy rate may be associated with prolonged infertility duration and resistance in treatment with oral agents. As a result, it suggests that ultrasonographic findings cannot predict pregnancy.

Keywords: PCOS, pregnancy, spiral artery , subendometrial, blood flow, ultrasonography,

GİRİŞ VE AMAÇ

WHO Grup 2 Anovulasyon sınıflaması içerisinde yer alan polikistik over sendromu reproduktif dönemdeki kadınların en sık görülen endokrin bozukluğudur. Bu kadınlarda ovulasyon bazen spontan meydana gelebilse de gebe kalma olasılığı düşük izlenmektedir.¹

Polikistik over sendromu yaygın görülen özelliklerinde oligomenore, anovulatuvar infertilite, obezite, insulin direnci, hiperandrojenizm, ultrason değerlendirilmesinde polikistik over morfolojisi olan şiddeti değişken olan bir sendromdur.²

Polikistik over sendromunun tanısı için 2003 yılında ESHRE&ASRM sponsorluğunda Rotterdam'da belirlenen kriterler halen kullanılmaktadır.³ Buna göre oligomenore/amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over morfolojisi(12 veya daha fazla küçük antral folikülün bulunduğu) bulgularından 2 tanesinin varlığını tanı koydurucu olarak belirlemişlerdir.^{2,3}

Genel olarak, PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı, hipotalamus-pituiter-ovaryan aks ve insülin direncine bağlı baskılanma azaltılabilirse over fonksiyonları düzenlenebilmektedir ve spontan ovulasyon görülebilmektedir.

Polikistik over sendromuna sahip kadınlarda infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla östrojen reseptör modülatörleri (klomifen ve tamoksifen gibi), aromataz inhibitörleri (letrozol gibi) ve gonadotropinler kullanılmaktadır. ESHRE 2018 rehberine göre aromataz inh. letrozol birinci basamak ilaç olarak önerilmektedir.

Ovulasyon indüksiyonunda follikulometri takibinde transvajinal ultrasonografi kullanılmaktadır. Transvajinal ultrasonografi kadın ürogenital sistemini değerlendirmede en önemli görüntüleme araçlarından biridir. Renkli Doppler ultrasonografi de 1970'lerden beri, uterus ve overlerin kan akışının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.⁴

Polikistik over sendromlu hastalarda ovulasyon indüksiyonu sırasında uygulanan oral ajanlarla veya gonadotropinlerle tedavi başarısı sonuçları ile ilgili literatürde birçok çalışma vardır.

Bu prospektif kesitsel çalışmanın amacı, polikistik over sendromuna sahip kadınlarda ovulasyon induksiyonu süresince elde edilen subendometriyal kan akımlarını (spiral arter power doppler ölçümleri) değerlendirilerek gebeliğiöngörebilmesini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

ANOVULASYON TANIM

Ovulasyon gerçekleşmemesi nedeniyle progesteron çekilme kanamasının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Anovulasyon; amenore, oligomenore, anormal uterin kanama ile klinik belirti verebilen bir durumdur. Menstruel siklusların düzenli olmaması, anormal uterin kanamaların görülmesine neden olmaktadır. Oligomenore ise menstruel siklus süresinin 35 günden fazla olması ya da yılda dokuzdan az menstruel siklus yaşanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından anovulasyon üç gruba ayrılmıştır:

Hipogonadotropik hipogonadizm (WHO Grup I)
- İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm - Kallmann sendromu (İzole gonadotropin eksikliği ve anosmi) - Fonksiyonel hipotalamik disfonksiyon (örn. anoreksiya nervoza, egzersiz, stres, ilaçlar gibi aşırı kilo kaybı, iyatrojenik) - Hipofiz tümörü,hipofiz enfarktüsü (örn. Sheehan sendromu)
Normogonadotropik normogonadik over disfonksiyonu (WHO Grup II)
Polikistik over sendromu
Hipergonadotropik hipogonadizm(Ovaryan Yetmezlik)(WHO Grup III)
- Genetik (örn. Turner sendromu) - Otoimmün nedenler - Enfeksiyon (örn. kabakulak ooforiti) - İyatrojenik (örneğin cerrahi menopoza, radyoterapi veya kemoterapi sonrası) - İdiyopatik¹

Tablo 1:Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflaması

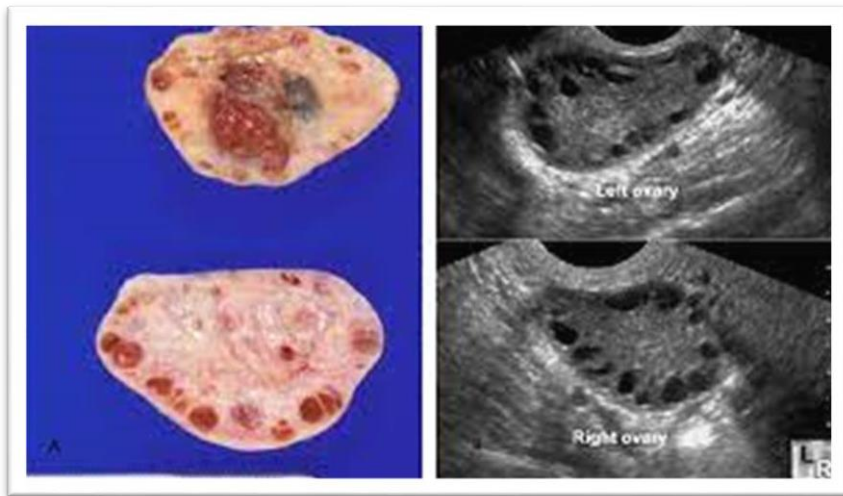
Grup I anovulasyon hipogonadotropik hipogonadizmdir. Bu kategoride hipotalamik amenore ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi durumları içerir. Tipik olarak, kadınlar düşük gonadotropinler ve östrojen eksikliği ile karakterize amenore ile başvururlar. Anovulatuvar siklusları olan kadınların yaklaşık %10'unda grup I anovulasyon izlenmektedir.

Grup II ovulasyon bozuklukları, normogonadotropik normogonadizmdir. Hipotalamik-hipofiz-ovaryan aks bozuklukları olarak tanımlanır. Bu grupta, polikistik over sendromu ve hiperprolaktinematik amenore yer almaktadır. Anovulasyonu olan kadınların yaklaşık %85'inde grup II anovulasyon bulunmaktadır.

Grup III anovulasyon ise ovaryan yetmezlik ile ilişkilidir ve anovulatuvar kadınların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır.²

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

WHO Grup 2 anovulasyon sınıflaması içerisinde yer alan polikistik over sendromu reproduktif dönemdeki kadınların en sık görülen endokrin bozukluğudur. Farklı bölgelerdeki prevalansı kullanılan kriterlere göre %5 ile %21 arasında değişmektedir.⁵ İlk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından hirsutizm, amenore, kronik anovulasyon ve infertilite, obezite, genişlemiş kistik overler olarak tanımlanmıştır.^{6,7} "Polikistik over sendromu" terimi ve kısaltması "PKOS" 1960'lı yıllarda ortaya atılmış ve Stein-Leventhal sendromu tanımının yerine kullanılmaya başlanmıştır.⁷ Polikistik over sendromu; yaygın görülen özelliklerinde oligomenore, anovulatuvar infertilite, obezite, insulin direnci, hiperandrojenizm, ultrason değerlendirilmesinde polikistik over morfolojisi olan şiddeti değişken olan bir sendromdur.²



Şekil1: Polikistik Overin Patolojik ve Ultrasonografik Görüntüsü

Tarihsel süreçte polikistik over sendromunun tanınmasını standardize etmek için girişimlerde bulunulmuştur. 1990 yılındaki National Institute of Health(NIH) tarafından yapılan bir toplantıda, tanı için hem klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm hem de kronik anovülasyonun gerekli olduğu bildirilmiştir. Takiben, 2003 yılında Rotterdam'da Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği(ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği(ASRM) tarafından desteklenen bir çalıştayda, oligo-anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over (PKO) görünümü kriterlerinden en az ikisinin tanı için olması gerektiği kararlaştırılmıştır.⁸ 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği(AE-PCOS), tanı için klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin yanında oligo-anovulasyon veya polikistik over görünümünün ovulatuvar disfonksiyonun göstergesi olarak gerekli olduğunu bildirmiştir. Sonrasında 2012 yılında NIH Rotterdam Kriterlerinin kullanılmasını ve ek olarak farklı fenotip gruplarının sınıflandırılması kararı almıştır.⁸ 2012 yılında ise NIH konferansında Rotterdam kriterleri kullanılmasını, ayrıca fenotip belirtilmesi kararlaştırılmıştır⁹⁻¹¹ :

- Fenotip A:Hiperandrojenizm+ Ovulatuvar disfonksiyon + Polikistik over görünümü
- Fenotip B: Hiperandrojenizm + Ovulatuvar disfonksiyon
- Fenotip C: Hiperandrojenizm + Polikistik over görünümü
- Fenotip D: Ovulatuvar disfonksiyon + Polikistik over görünümü olarak tanımlanmıştır.¹¹

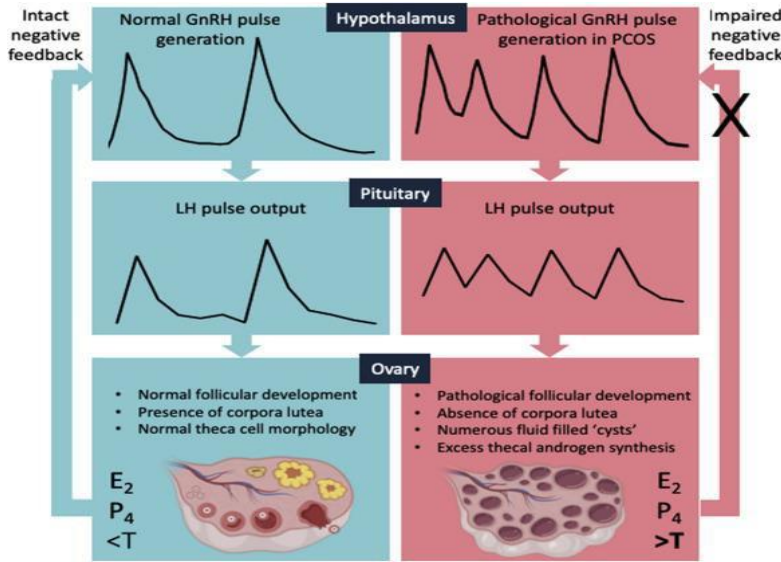
NIH 1990	ESHRE / ASRM 2003	AE – PCOS 2006	NIH 2012
Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm
Oligo-Anovulasyon	Ovulatuvar Disfonksiyon Polikistik Over Morfolojisi	Ovaryan Disfonksiyon (ovulatuvar disfonksiyon ve/veya Polikistik Over Görünümü)	Ovaryan Disfonksiyon Polikistik Over Morfolojisi
			Fenotip A: HA+OD+PKOM
			Fenotip B: HA+OD
			Fenotip C: HA+PKOM
			Fenotip D: OD+PKOM
HA: Hiperandrojenizm, PKOM: Polikistik Over Morfolojisi, OD: Ovulatuvar Disfonksiyon			

Tablo 2: Günümüze Kadar PKOS İçin Tanımlanmış Kriterler ve Fenotipler

Farklı kriterlerin Polikistik over sendromu için tanı koyduruculukları NIH Kriterleri ile %6, Rotterdam Kriterlerine göre %10, AE-PKOS Derneği Kriterlerine göre ise %10 olarak açıklanmıştır.^{8,10} 2018 yılında ESHRE'nin yayınladığı rehberde PKOS tanısı için Rotterdam Kriterleri kullanılması, oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm varlığında ultrasonografik incelemenin gerekli olmadığını önerilmiştir.¹⁰ Buna göre oligomenore/amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over morfolojisi (12 veya daha fazla küçük antral folikülün bulunduğu) bulgularından 2 tanesinin varlığını tanı koydurucu olarak belirlenmiştir.^{2,3}

PKOS Patofizyolojisi

Polikistik over sendromunun patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin de etkileşimiyle ortaya çıkan heterojen bir hastalık kompleksi olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojisinde gonadotropin salgılanmasında değişiklikler, insulin salgılanma ve fonksiyon bozuklukları, çevresel ve genetik faktörler öne çıkmaktadır. Hipotalamusta GnRH puls ve frekansında artış sonucunda hipofizden salgılanan LH pulsasyonu daha sık ve yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Artmış GnRH salınımı, östrojenin negatif feedback etkisi ve artmış inhibin B etkisiyle FSH baskılanmakta, LH/FSH oranı artmakta ve sonuç olarak teka hücrelerinden androjen sentezi artmaktadır.¹²



Şekil 2: Bozulmuş Hipotalamo-Pituiter-Ovaryan Aks(A: Normal Hipotalamopituiterovaryan aks sonucu normal foliküler gelişim, corpus luteum gelişimi, normal teka hücre gelişimi görülmektedir. B: PKOS'ta Bozulmuş Hipotalamopituiterovaryan aks sonucu ovulasyon görülmemesi, corpus luteum oluşmaması, teka hücrelerinden androjen sentez artışı, birçok kistik yapının görülmesi)

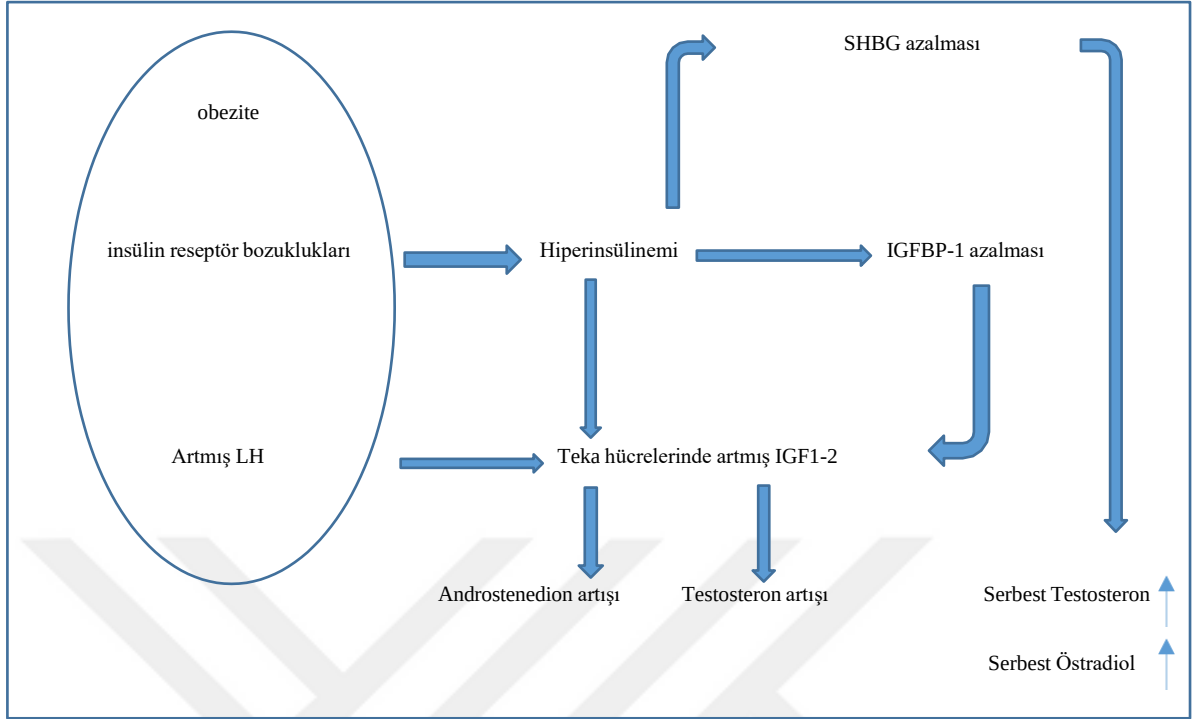
Testosteron dolaşımında SHBG(seks hormon bağlayıcı globulin) ile taşınmaktadır. SHBG'ye bağlı formu ve serbest formu ile birlikte total testosteron düzeyini oluşturmaktadır. Androjenlerin artışı karaciğerden SHBG üretimini azaltarak serbest testosteron düzeylerini artırmakta ve böylece hiperandrojenizm bulgularını şiddetlendirmektedir.^{12,13} Hiperandrojenemi folikülogenez basamaklarını etkileyerek kronik anovulasyona neden olmaktadır.¹²

Androjen fazlalığının patogeneğinde insülin, hem direkt hem de indirekt olarak rol oynamaktadır. Hiperinsulinemi, glukoz intoleransı ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk defa 1921'de Archard ve Thiers'in sakallı diyabetik bir kadını sunduğu yayın ile bilinmektedir. 1980 yılında yapılan bir çalışma ile PKOS patogeneğinde insülin direnci, hiperinsulinemi ve insülin mekanizmasının rolü olduğu gösterilmiştir.¹¹ Başka bir büyük klinik çalışmada ise polikistik over sendromlu kadınların %80'inde insülin direnci varlığı gösterilmiş^{17,18}, %30-40'ında bozulmuş glukoz toleransı ve %7.5-10'unda tip 2 diyabetes mellitus gelişebileceği bildirilmiştir.¹⁸



Şekil 3: Archard ve Thiers'in 1921'de yayınladığı ile sakallı diyabetik kadın

Overde teka hücreleri, insülinin uyarıcı etkilerine duyarlı olmaları nedeniyle çoğalarak hipertekoz oluşturabilmektedirler ve teka hücrelerinde insülin reseptörü aracılığıyla LH ile sinerjistik olarak hareket edebilmektedirler.¹³ İnsülinin IGF-1, IGF-2 reseptörlerini uyarması da overlerden androjen sentezini arttırması sonucunda hiperandrojenemi ile sonuçlanmaktadır.¹¹ İnsülin düzeylerinin artışı ve insülin direnci, overlerde androjen üretimini artırırken SHBG düzeylerindeki azalma ile serbest testosteron seviyeleri arttırmaktadır.¹¹ Sonuç olarak PKOS kliniğini şiddetlenmektedir.¹³



Şekil 4: Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisinin Şematik Görünümü

Obezite/aşırı kilo ve insülin direnci; teka hücre androjen sentezini uyararak hiperandrojenizmi şiddetlendirmektedir ve kompensatuar hiperinsülinemi ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak hayvan çalışmalarında adipoz dokudan üretilenleptinin, insüline bağlı teka hücrelerinden androjen sentezi üzerinde sinerjik bir etkisi olduğu ve over fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.¹⁵

En şiddetli PKOS fenotipi, belirgin obezite veya önceden var olan önemli bir steroidojenik anormalliği ağırlaştıran başka bir faktöre sahip kadınlarda görülmektedir.⁴

Yapılan çalışmalarda zayıf PCOS hastalarında da insulin direnci tespit edilmiştir¹¹; ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlılığı polikistik over sendromunda görülen insülin bozukluğunu açıklayabilmektedir.¹¹ Ayrıca her polikistik over sendromu hastasında insulin direnci olmadığı gibi, insülin direnç ölçümü pkos tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.

Polikistik over sendromu gelişiminde bir çok farklı genin altyapı oluşturabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Polikistik over sendromlu kadınların birinci derece akrabalarında %20-40 oranında heterojen metabolik sorunların varlığı kalıtsal olarak bildirilmiştir.^{12,14} 2. Ve 9. Kromozomların çeşitli lokuslarında, Fibrillin3(FBN 3) ve 17β-OH steroidogenaz tip 6 genini kodlayan genlerde mutasyon saptanmıştır.^{12,15}

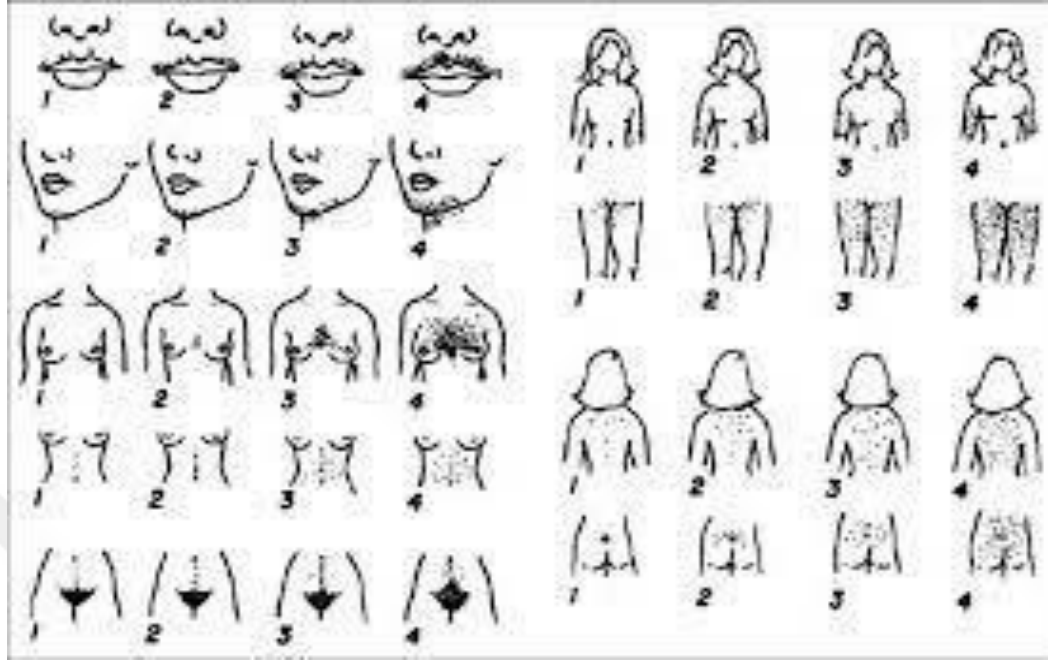
Polikistik Over Sendromunda Hiperandrojenizm

Bozulmuş GnRH pulsatilitesine bağılı LH artışı, yükselen östrojenin negatif feedback etkisiyle FSH baskılanmakta, teka hücrelerinde steroidogenezi artırarak androjen yapımına ve hiperandrojenemiye neden olmaktadır.¹⁰ Kadında normal testosteron düzeyleri erkeklere göre daha düşük olup 20-75 ng/dl, erkekte ise 300-800 ng/dl arasındadır.¹⁰ Hirsutizm, akne ve alopesi gibi kutanöz belirtilerle; ovulasyon disfonksiyonu ve kronik oligomenore , infertilite ve endometriyal hiperplazi ve/veya karsinom ile kendini gösterebilmektedir.⁶



Şekil 5: Polikistik over sendromunda hiperandrojenizm ile görülen semptomlar (A: Çam tipi kellik B: Akne ve hirsutizm görüntüsü)

En sık görülen klinik hiperandrojenemi belirtisi hirsutizmdir.¹⁰ Genellikle peripubertal dönemde başlamakta ve ergenlik döneminde yavaş ilerlemekte, kilo alımı ile yoğunlaşmaktadır.^{6,10,16} PKOS'a sahip kadınların %70-80'inde görülmektedir.¹⁰ Hirsutizm kadınlarda yanak, bıyık, sakal, göğüs, sterum üstü, uyluk iç yüzü, karın ve sırtın alt bölgeleri gibi androjen duyarlılığı olan bölgelerde terminal kıl olarak tanımlanan 5mm'den daha uzun, kalın, pigmentli kılların görülmesidir.¹⁶ Hirsutizm derecelendirilmesinde görsel bir ölçek olan Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması kullanılmaktadır. Irk ve etnik kökene göre cut off değerleri değişmekte olup üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt abdomen, üst kol ve bacak, üst ve alt sırt bölgesinden her birine 0-4 arası puan verilerek skor belirlenmektedir. Siyah ve beyaz kadınlarda 8 ve 8'den büyük olması; Akdeniz, hispanik ve Ortadoğulular için 9 ve üstünde olması; Uzakdoğu Asya ve Amerika yerlilerinde 2 ve üzerinde olması anormal değerleri olarak kabul edilmektedir.¹⁰ Türkiye için FG skoru 8 ve 8'in üstünde olması hafif, 8-15 arası orta, 15in üstünde olması şiddetli hirsutizm olarak alınmaktadır.^{6,10} Kadınların yaklaşık %95inde FG skoru 8in altındadır.^{6,10}



Şekil 6: Ferriman Gallway Tanı Skalası (İrk ve etnik kökene göre cut off değerleri değişmekte olup üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt abdomen, üst kol ve bacak, üst ve alt sırt bölgesinden her birine 0-4 arası puan verilerek skor belirlenmektedir.)

Ferriman-Gallway Skoruması
Uzakdoğu Asya ve Amerika yerlilerinde 2 ve üzerinde olması
Siyah ve beyaz kadınlarda 8 ve 8'den büyük olması
Akdeniz, hispanik ve Ortadoğulular için 9 ve üstünde olması
Türkiye için FG skoru 8 ve 8'in üstünde olması hafif
8-15 arası Orta
15'in üstünde olması şiddetli

Tablo 3: Ferriman-Gallway Skoruması Sistemi

Ciltte aknelerin oluşumu; pilosebace ünitenin aşırı uyarılması sonucu sebum üretimi artması, foliküler hiperkeratozis nedeniyle kıl foliküllerinin tıkanması, komedonların meydana gelmesi ve propionibacterium acnes çoğalması sonucu oluşmaktadır.¹⁰ Adolesan döneminden sonra aknelerin persistansı veya otuzlu yaşlarda alevlenmesi hiperandrogenemi belirtisidir.^{10,16} Fakat akne şiddeti, androjen düzeyinden bağımsız, lokal androjen konsantrasyonu ve androjen duyarlılığı ile ilişkilidir.¹⁰

Saç dökülmesi hiperandrogenemisi olan kadınlarda değişkendir. Genellikle vertex, taç ve diffuz patternededir, şiddetli androjen yüksekliğinde ise frontal ve bitemporal saç

kaybı görülebilir. Alopesinin değerlendirilebilmesi için Ludwig skoru kullanılmaktadır.¹⁰

En şiddetli PKOS görünümü, belirgin obezite veya önceden var olan önemli bir steroidojenik anormalliği ağırlaştıran başka bir faktöre sahip kadınlarda görülmektedir. Ancak aşırı obezite ve insülin direnci sergileyen bazı kadınlarda PKOS gelişmemektedir. Bu nedenle, PKOS için ön koşul androjen salgısının fazla olmasıdır. Genetik yatkınlık, hem birincil steroidojenik anormalliğin hem de PKOS'un sık ailesel agregasyonunu açıklayan tetikleyici faktörlerin altında yatabilmektedir.⁶

Polikistik Over Sendromu Tanısı

Heterojen kliniğiyle bilinen polikistik over sendromunun tanısı için 2003 yılında ESHRE&ASRM sponsorluğunda Rotterdam'da belirlenen kriterler hala kullanılmaktadır.³ Buna göre oligomenore/amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over morfolojisi(12 veya daha fazla küçük antral folikülün bulunduğu) bulgularından 2 tanesinin var olmasını tanı koydurucu olarak belirlemişlerdir.^{2,3}

Mevcut Rotterdam kriterlerine göre, overde 2- 9 mm arasında en az 12 folikülün görülmesi veya artmış over boyutu (>10 mL) polikistik over görünümü olarak tanımlanmaktadır. Ancak gelişmiş ultrasonografi cihazlarının kullanımıyla birlikte PKOS tanılarındaki artış, antral folikül sınır değerinin artık uygun olmadığını göstermektedir. Gelişmiş ultrasonografi teknolojisi kullanılarak yayınlanan verilerin gözden geçirilmesiyle oluşturulan yeni kılavuzlar, tanı koydurucu antral foliküllerin sayısını 25'e çıkarmıştır. Bu nedenle, yeni ultrasonografi cihazları ile overlerde en az 25 folikül (2-9 mm) izlenen hastalar için polikistik over morfolojisi olarak tanımlanmaktadır. Over hacmi sınır değeri yeni teknolojilerde değişmemiştir ve 10 mL'dir.^{7,16}

Rotterdam Kriterleri
3 Parametreden 2 tanesinin var olması tanı koydurucudur.
Hiperandrojenizm Klinik: Akne, Hirsutizm, Alopesi (Ferriman-Gallwey Skoru>8) Biyokimya: Total/ Serbest Testosteron Yükselmesi
Oligo-Ovulasyon/Anovulasyon Yılda≤6-9 Menstruel Siklus Siklus Süresi>35 Gün 21. Gün Progesteron Düzeyi
Polikistik Over Görünümü Tek overde 2-9 mm 12'den fazla antral folikül Total over volumu>10 ml

Tablo 4: Rotterdam Tanı Kriterleri

Ayırıcı Tanı

***Konjenital Adrenal Hiperplazi**

21- α -hidroksilaz veya daha az sıklıkla 11-hidroksilaz enziminin komplet veya parsiyel eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif metabolik bir hastalıktır. Enzim eksikliğinin derecesine bağlı olarak geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Genellikle doğumda veya erken bebeklik döneminde tanınmakta, fakat nonklasik form pubertede menstruel bozukluk, anovulasyon, hirsutizm ile de ortaya çıkabilmektedir.¹⁰ Hem klasik hem nonklasik formun en sık nedeni 21- α -hidroksilaz eksikliğidir. Sonuç olarak substratı olan 17-hidroksiprogesteronun ve androstenedionun artmaktadır.¹⁰ ACOG tarafından yüksek riskli gruplarda 17-hidroksiprogesteron taranması önerilmektedir.^{10,17}

***Androjen Salgılayan Tümörler**

Overden kaynaklanan sertoli-leydig hücreli tümörler, granuloza-teka hücreli tümörlerin varlığında total testosteron düzeyi 150-200 ng/dl'nin üzerinde izlenir. Kız çocuklarında puberte prekoksia, puberte sonrasında virilizasyon ile kendini göstermektedir. PKOS ile karşılaştırıldığında semptomlar hızlı ilerlemesi beklenmektedir.¹⁰

***Diğer endokrinolojik hastalıklar**

Hiperandrojenemi şikayeti ile gelen kadınların yaklaşık %1'inde Cushing sendromu görülmektedir.¹⁰ Hiperprolaktinemi, hipotiroidizm, hirsutizmin diğer görülen nedenleridir. Hiperprolaktinemi adrenallerde DHEAS salınımının artmasına neden olmakta, artan DHEAS periferde dihidrotestosterona dönüşerek hirsutizme neden olabilmektedir.¹⁰

***İdiyopatik hirsutizm**

İdiyopatik hirsutizm ise normal menstruel siklusa sahip kadınlarda hiperandronizm olmadan hirsutizm görülmesidir. Periferik 5- α -reduktaz aktivitesinin artışına bağlıdır

Polikistik Over Sendromunda İnfertilite

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda bir çiftin kontrasepsiyon kullanmadan 12 aylık düzenli cinsel ilişkiden sonra, 35 yaş ve üstü kadınlarda ise 6 aylık düzenli cinsel ilişkiden sonra gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 8500 infertil çift üzerinde yaptığı bir çalışmaya göre, gelişmiş ülkelerdeki infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörlü, %8'inde erkek faktörü ve %35'inde her ikisinin de bulunduğu bildirilmiştir.

Kadın İnfertilitesinin %81'ini Oluşturan En Yaygın Tanımlanabilir Faktörler
Anovulasyon (%25)
Endometriozis (%15)
Pelvik yapışıklıklar (% 12)
Diğer tubal anormallikler (%11)
Hiperprolaktinemi (%7)

Tablo 5: En Yaygın Kadın İnfertilitesi Nedenleri

WHO Grup II anovulatuvar infertiliteye sahip kadınlarda en sık neden olan polikistik over sendromu %80 oranında görülmektedir.^{18,19} Bu kadınların büyük bir kısmında görülen semptom oligomenore olmaktadır. Ovulasyon bazen spontan meydana gelebilse de gebe kalma olasılığı düşük bulunmuştur.¹⁽²⁸⁾

PKOS ile ilişkili anovulatuvar infertilitenin yukarıda anlatılan patofizyolojisi nedeniyle ana tedaviler, intraovaryan steroid sentezi- foliküler atrezi ile sonuçlanan LH-insülin-leptin bağlantılı aşırı androjen sentezinin kırılmasını, böylece ovulasyonu (FSH kaynaklı folikül gelişimi) hedeflemektedir.¹⁸

Genel olarak, PKOS'lu ve aşırı kilolu kadınlarda kilo kaybı, hipotalamus-pituitar-ovaryan aksında insülin direncine bağlı baskılanmanın rolünü azaltarak over fonksiyonlarını düzenleyebilmektedir. Başlangıçta vücut ağırlığından %5 kadar azalma, menstrual siklusları geri getirebilmekte ve ovulasyon indüksiyonu tedavilerine yanıtı iyileştirebilmektedir.²⁰ Aynı zamanda metabolik ve psikolojik fonksiyonlarda pozitif ilerleme gösterilmiştir.²¹ Kilo fazlası olanlarda kilo kaybı sağlamak için bireysel enerji gereksinimleri, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite düzeyleri de dikkate alınarak kadınlara günlük %30 daha az kalori veya 500 - 750 kcal/gün enerji kısıtlaması verilebilir.²¹

Polikistik over sendromuna sahip kadınlarda anovulasyonun tedavisinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla östrojen reseptör modülatörleri (klomifen ve tamoksifen gibi), aromataz inhibitörleri (letrozol gibi), insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar (metformin, inositol gibi) ve gonadotropinler kullanılmaktadır. Laparoskopik ovaryan drilling ise cerrahi bir alternatiftir.² Ovulasyon indüksiyonu ajanlarının kullanımıyla elde edilen %75-80'e ulaşan ovulasyon oranları ve siklus başına %22'lik bir gebe kalma sonuçları bildirilmiştir.²²

Ovulasyon indüksiyonu ile dominant folikül gelişimi görüldüğünde, yani folikül boyutu 18-20 mm'ye ulaştığında, insan koryonik gonadotropin(HCG) veya LH ile ovulasyon tetiklemesi yapılır. Çoğu hastada ovulasyon sağlanır, ancak multifoliküler gelişim oluşması halinde siklusların durdurulması gerekebilmektedir.¹⁸

Polikistik Over Sendromunda Ovulasyon İndüksiyonu

Klomifen Sitrat

Klomifen Sitrat, Ovulasyon indüksiyonu amacıyla 1960lı yıllardan bu yana kullanılmakta olan anti-östrojenik bir preparattır. Uzun yıllar polikistik over sendromu için ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek olarak kabul edilmiştir.²³ Hem östrojen reseptör antagonisti hem de agonistik özelliği olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM)^{1,18} Östrojen agonistik aktivitesi, düşük endojen östrojen konsantrasyonlarında meydana gelmektedir.¹ zu- ve en-klompihen olmak üzere iki izomerin rasemik karışımından oluşmaktadır.^{1,18} Enklomifen ovulasyon indüksiyonu etkisinden esas sorumlu olan stereoizomerdir.¹ Hipotalamustaki Nükleer östrojen reseptörlerine rekabetçi bir şekilde bağlanıp tüketerek seçici östrojen reseptör modülatörü olarak çalışmaktadır.²⁴ Bu da hipotalamik GnRH'nin salınımını sıklaştırarak hipofizden LH ve FSH üretiminin arttırarak^{1,18}, overde foliküler büyümeyi indüklemiş olur.²⁴

Polikistik over sendromuna sahip kadınlarda klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu için standart tedavi, siklusun 3-5. Günlerinde başlayarak 5 gün boyunca günde 50-150 mg dozlarıdır. Klomifen sitrat tedavisiyle toplam siklus gebelik oranı yaklaşık %15'tir. Artan dozlar ile ovulasyon olasılığı yaklaşık %45'ten %90'a yükseldiği gösterilmiştir; fakat çoğul gebelik riskinde on kata kadar artış görülebilmesi nedeniyle multifoliküler gelişimin önüne geçilmesi için kontrol ultrasonografi ile izlem yapılmalıdır.¹⁸ Sıcak basması ve bulanık görme geçici yan etkileri olarak görülebilmektedir.¹⁸ Bazı hastalarda %15-20 oranında klomifen sitrat ile tedaviye direnç görülmektedir.²³ Karaciğerde metabolize edilmektedir ve 5-7 günlük uzun bir yarılanma ömrü ile dışkıyla atılmaktadır.¹ Endometriyal gelişim ve servikal mukus üretimi üzerinde antiöstrojenik etkisi olduğu bilinmesine rağmen uzun yıllar ilk tercih tedavi olarak kullanılmıştır.^{1,23,24}

Aromataz İnhibitörleri (Letrozol)

Aromataz enzimi; Sitokrom P450 süper ailesinin bir üyesidir, CYP19A1 olarak da adlandırılmaktadır. Testosterondan östradiol biyosentezindeki hız sınırlayıcı basamağı katalize etmektedir.^{1,25} Aromataz inhibitörleri bu hız kısıtlayıcı basamağı engellemekte ve klomifen sitratta olduğu gibi hem merkezi hem de periferik hedef dokulardaki östrojen reseptörlerini bloke etmemektedir.²⁴

Düşen serum östradiol konsantrasyonlarıyla hipofiz üzerindeki negatif feedback mekanizması ortadan kalkması sonucunda FSH salınımı artmaktadır.¹⁸ Aynı zamanda artan intraovaryan androjenler, foliküleri FSH'ye karşı daha duyarlı hale getirmektedir.²⁴

Letrozol ovulasyon indüksiyonu için en çok kullanılan aromataz inhibitörüdür.¹⁸ Östrojen düzeylerini en az %97 ila %99 oranında engelleyebildiği bildirilmiştir.²⁵ Aromataz inhibitörlerinin seçici östrojen reseptör modülatörlerine(SERM) göre endometriyumun daha fizyolojik hormonal stimülasyonu, tek folikül uyarması sayesinde daha düşük çoğul gebelik oranı, daha az vazomotor ve duygudurum değişimi yan etkileri ile daha iyi bir profil sunmaktadır.²⁶

1960lı yıllardan bu yana polikistik over sendromunda ovulasyon indüksiyonu için Kломifen sitrat ilk tercih ilaç olarak kullanılmıştır.²³ Fakat Sonrasında yapılan çalışmalarda, gebelik, ovulasyon ve canlı doğum oranlarında letrozolün klomifen sitrata göre üstünlüğü kanıtlanmıştır.²³ Letrozol ile ovulasyon indüksiyonu için ilk rapor 2001'de yayınlanmıştır.²³

Letrozol ve klomifen sitratı karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma olan gebelik ve polikistik over sendromu (PPCOS) II çalışması, letrozolün daha yüksek canlı doğum oranı (%27.5'e karşılık %19.1; P=.007; oran oranı 1.44, %95 güven aralığı [CI] 1.10-1.87)ve kümülatif ovulasyon oranı (%61,7'ye karşılık %48,3; P<.001) ile ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁴

Wang ve ark. bir meta-analizde, tek başına klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında, letrozolün önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum oranı gösteren tek tedavi olduğunu göstermiştir.²⁷

Son dönemde yapılan çalışmalar ışığında letrozol, 2018 ASRM Guideline tarafından polikistik over sendromlu kadınlarda birinci basamak medikal tedavi olarak önerilmiştir.²⁷

Letrozol, klomifen sitrat ile hemen hemen aynı şekilde, siklusun 3.-5. günlerinde 5 gün boyunca 2.5-5 mg uygulanmaktadır. %20 - 27 gebelik oranı ve siklus başına %70 - 84 ovulasyon oranı sağladığı bildirilmiştir.¹⁸

Yan etki olarak Sıcak basması meydana gelebilmesine rağmen, yarı ömrü kısa olması nedeniyle sık görülmemektedir.¹⁸

Gonadotropinler

Gonadotropinler ovulasyon indüksiyonunda başarısız oral tedavilerin ardından 2. Basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.^{18,19} Tarihte Araştırma ve klinik kullanım için gonadotropinler önce domuz ve koyun hipofizlerinden, ardından hamile kısırakların kanından (hamile kısırak serum gonadotropin) ekstrakte edilmiştir. Etkili olmasına rağmen, anti-tür ve anti gonadotropin antikör oluşumunu provoke etme riskini taşıması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Saflaştırılmış insan gonadotropinleri, insan hipofiz bezlerinden izole edilmeye başlanmıştır; fakar İnsan hipofiz gonadotropinlerinin (hPG) ile tedavinin bir sonucu olarak Creutzfeld-Jakob hastalığı vakalarının ortaya çıkmasıyla terkedilmiştir. İnsan menopozal idrarından

gonadotropinlerin saflaştırılması ve izolasyonu için ilk olarak bir İtalyan rahibe manastırı kullanılmıştır, bunu hızla çeşitli ülkelerdeki diğer üretim tesisleri izlemiştir. Son olarak, DNA teknolojisinin ortaya çıkışı, FSH kodlayan genleri içeren ekspresyon vektörlerinin Çin hamsteri overlerine transfer edilmesiyle rekombinant FSH üretimine başlanmıştır.

Klinik olarak, gonadotropinler (LH ve FSH), polikistik over sendromu ve hipotalamik anovülasyonu olanlar dahil anovulatuvar hastalarda ovulasyon induksiyonu için kullanılmaktadır. Aynı zamanda IVF sikluslarında kontrollü ovaryan hiperstimülasyonun da bir parçasıdır. Ovulasyon induksiyonu amacıyla olağan başlangıç dozu 50-75 IU/gün'dür Yanıt alınamaması durumunda haftalık 25-37.5 IU ile artırılabilir.¹⁸ Yapılan çalışmalarda oral ajanlara dirençli anovulatuvar hastalarda gebelik oranları %5-15 arasında değişmektedir ve hiperandrojenik kronik anovülasyona sahip olanlar en kötü prognoza sahiptir. Riskleri arasında çoğul gebelikler ve ovaryan hiperstimulasyon sendromu(OHSS) bulunmaktadır. Çoğul gebelik riski büyük ölçüde artmıştır. Kломifen sitrat ile tedavi sonrası bu risk %5-8 iken, gonaotropinlerle tedavi sonrası %15'e kadar görülebilmektedir. OHSS riski ise genç yaş, düşük vücut ağırlığı, yüksek over rezervi, yüksek gonadotropin dozları durumunda artmaktadır. Bu tür hastalarda dikkat edilmeli ve yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

Laparoskopik Ovaryan Drilling

Daha çok tarihsel önemi olan, medikal ovulasyon induksiyonu araçlarının kullanılmasıyla uzaklaşmış bir yöntemdir. En yaygın ovaryan drilling tekniği her overe hilustan uzak 4 adet 4*4 mm delik açılmasıdır. Kломifen sitrat dirençli hastalarda diğer tedaviler kadar etkili olduğu bildirilmektedir ve çoğul gebelik oranlarını azaltmaktadır.¹⁹ Mevcut cerrahi riskler, pelvik adhezyon ve over rezervinde azalma riskleri nedeniyle nadiren tercih edilmektedir.

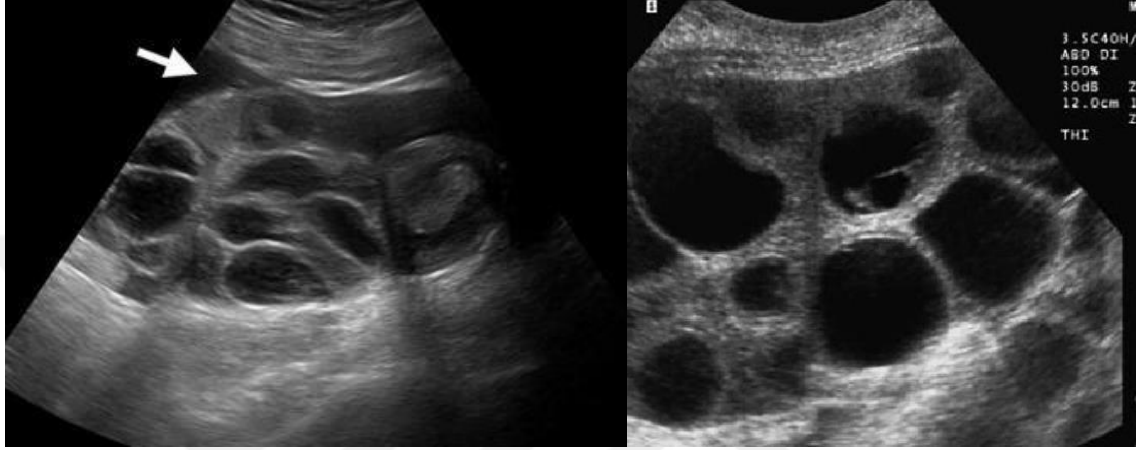
İnsulin Duyarlaştırıcılar

Metformin ve inositol gibi insulin duyarlaştırıcı ajanlar ovulasyon oranlarını artırma amacıyla kullanılmaktadır.¹⁹ Metformin plazma insulin, c-peptid düzeylerini azaltmak ve insulin reseptör duyarlılığını arttırmak; sonuç olarak karaciğerde glukoz üretimini ve teka hücrelerinde androjen sentezini azaltan insulin duyarlaştırıcı bir etkisiyle bir dönem yaygın olarak kullanılmıştır.¹⁹

İnositol ise myoinositol ve d-kiro inositol olarak 2 stereoizomeriyle ovulatuvar cevaba, endokrin ve metabolik süreçlere katkısı nedeniyle polikistik over sendromlu hastalarda kullanılmaktadır.²⁸ Ancak çalışmalar diğer ajanlara kıyasla üstünlüklerini gösterememiştir.

Polikistik Over Sendromu Ve Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu(OHSS)

Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu(OHSS), yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artmasıyla birlikte sıklıkta görülmeye başlanan bir durumdur. Ovaryan stimulasyon sırasında meydana gelen iyatrojenik bir komplikasyondur. Nadir olarak klomifen sitrat gibi oral ajanlarla ya da spontan olarak da gelişebileceği gösterilmiştir. Polikistik over Sendromunda ovulasyon indüksiyonu sonrasında da görülebilmektedir.



Şekil 7: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromunda Overlerin Ultrasonografik görünümü

Patofizyolojisinde özellikle ekzojen gonadotropin stimulasyonu ardından HCG enjeksiyonu sonrasında ortaya çıkan ve belirgin olarak VEGF artışına bağlı vasküler geçirgenliğin artması sonucunda periton ve plevra gibi üçüncü boşluklara proteinden zengin sıvı geçişiyle karakterizedir. Prostaglandinler, inhibin, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve inflamatuvar mediatörlerin hepsi etyolojide yer almaktadır; fakat VEGF ana mediatör olarak görülmektedir. Ovulasyon tetiklenmesinde kullanılan HCG çok sayıda granuloza-lutein hücresini uyarak artmış VEGF-mRNA üretimine yol açmaktadır. HCG'ye yanıt olarak ayrıca granuloza-lutein ve endotel hücrelerinde VEGF reseptör 2(VEGFR-2) mRNA sentezi de artmaktadır. Artmış VEGF endotel duvarında yer alan VEGFR-2 ye bağlanmakta ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır. VEGF ile birlikte IL-1, IL-2, endotelin, TNF- α , RAS gibi mediatörler de patofizyolojide rol alabilmektedir. Bunun sonucunda gelişen hipovolemi, oligüri, elektrolit bozukluğu, hemokonsantrasyon ve tromboza eğilim, asit gelişimi ile birlikte plevral, perikardiyal efüzyon da görülebilir. Erken dönemde müdahale edilmez ise perfüzyon bozukluğuna bağlı renal yetmezlik, koma ve ölüme kadar giden bir tablo ortaya çıkarabilmektedir.

OHSS Tanı ve Sınıflaması

OHSS'de klinik bulguların şiddeti intravasküler sıvının üçüncü boşluklara kaçışı sonucunda intravasküler volüm azalması ve buna bağlı oluşan hemokonsantrasyonun şiddetine bağlıdır. Semptomlar büyümüş overlere bağlı hafif abdominal distansiyondan, hemokonsantrasyona bağlı böbrek, kalp ve serebral hipoperfüzyon sonucu ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumda yer almaktadır.

OHSS Derecesi	Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları
Hafif	Abdominal gerginlik,rahatsızlık Hafif bulantı, kusma Diyare Büyümüş overler	Belirgin değişiklik yok
Orta	Hafif Bulgular+ Ultrason ile asit görülmesi	Yükselmiş hemotokrit> %41 Yükselmiş Lokosit>15000 Hipoproteinemi
Şiddetli	Hafif ve Orta Bulgular+ Klinik bulgu veren asit Hidrotoraks Ciddi dispne Oligüri/anüri İnatçı bulantı/kusma Yoğun asit Düşük kan/santral venöz basınç Hızlı kilo alımı(>1 kg/gün) Senkop Ciddi abdominal ağrı Venöz tromboz	Hemotokrit> %55 Lokosit>25000 Kreatin klirensi< 50 ml/dk Kreatin> 1,6 Sodyum < 135 mEq/L Yükselmiş karaciğer enzimleri
Kritik	Anüri/akut böbrek yetmezliği Aritmi Tromboembolizm Perikardiyal effüzyon Masif hidrotoraks Arteriyel tromboz Erişkin respiratuvar distres sendromu Sepsis	Daha önceki bulguların kötüleşmesi

Tablo 6: OHSS Bulgularının Sınıflandırılması

Gomez ve ark. tarafından 2010’da güncellenen sınıflamada hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak derecelendirilen laboratuvar ve klinik bulgular yer almaktadır. OHSS gelişebileceği düşünülen hastaların erken tanı, takip ve yönetimini kolaylaştırmak için bir akış şeması oluşturulmuştur.

Risk Faktörleri	Eşik Değerler
Primer Risk Faktörleri: Hasta ile ilişkili AMH AFC Genç yaş Geçmişte OHSS öyküsü PCO görünümünde overler	>3,36 ng/ml >24 <33 yaş Orta/ciddi OHSS nedeniyle hospitalizyon Bilateral overlerde >24 folikül varlığı
Sekonder Risk Faktörleri: Ovaryan yanıt ile ilişkili Fazla sayıda orta ve büyük folikül varlığı Yüksek veya hızlı artan östradiol ve fazla sayıda folikül Toplanan oosit sayısı Luteal faz desteği için HCG uygulaması Gebelik varlığı	≥11 mm ve ≥13 folikül Östradiol>3500 ng/L ve/veya ≥18 folikül >24

Tablo 7: OHSS için Risk Faktörleri

OHSS'nin ortaya çıkmasındaki en önemli etken hastanın risk durumudur. Risk faktörleri açısından her hasta değerlendirilmelidir. Ovulasyon indüksiyonu sırasında optimal düşük doz ilaç kullanımı ile uygun sayıda dominant folikül geliştirmeye dikkat edilmelidir.

OHSS derecesine göre hastalar ayaktan yada hospitalize edilerek takip edilebilir. Hafif ve orta OHSS durumlarında spesifik bir tedavi gerekliliği bulunmamakta ve hastalar semptomlarına göre gözlemlenerek, günlük karın çevresi ölçümü ve kilo takibi yapılarak sıvı tutulumu takip edilmelidir.

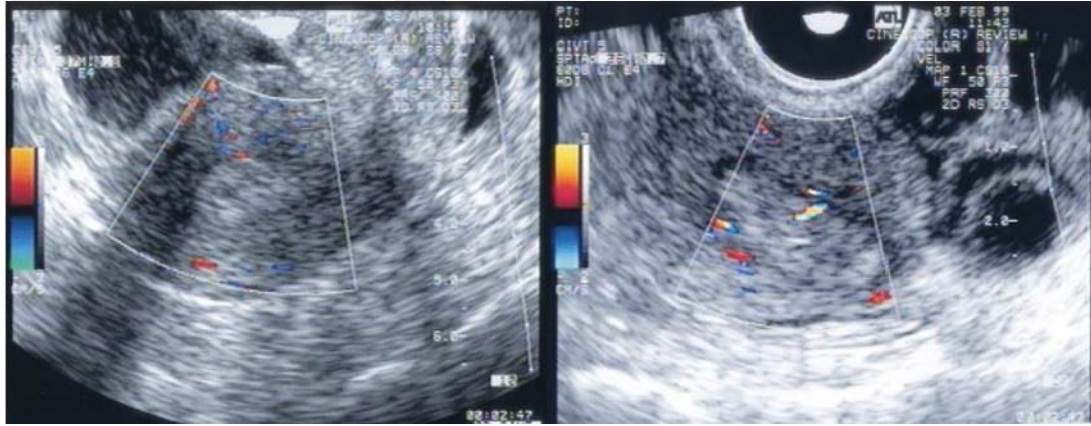
Ciddi OHSS ise kusma, abdominal gerginlik, ağrı, dispne, takipne, azalmış idrar çıkışı ve bozulmuş laboratuvar bulguları ile kendini göstermektedir. Hastalar hospitalize edilerek takip edilmelidir. Tam kan sayımı, hemotokrit, albümin, kreatinin, kreatinin klensi, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit ölçümleri kontrol edilmelidir. Solunum sıkıntısı olan hastalarda d-dimer bakılarak erken dönem tromboz varlığının değerlendirilmeli, profilaktik antikoagulan başlanması düşünülmelidir. Ultrasonografi ile over boyutları ölçülmeli, asit miktarı takip altında tutulmalı, gebelik varsa mutlaka değerlendirilmelidir. İdrar çıkışının takibi için mesane kateteri yerleştirilmelidir. Günlük olarak vital bulgular, kilo değişimi, karın çevresi değişimi takip edilmelidir. Kaybolan sıvının yerine konması amacıyla 125- 250 ml/saat salin solüsyonu ve/veya gerekli ise kolloid sıvılar kullanılabilir. Ringer laktat içerisindeki potasyum nedeniyle önerilmemektedir. Yüksek hemotokrite bağlı olarak görülebilecek trombozun engellenmesi için profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanmalıdır. Hemodilüsyon sağlanmış olmasına rağmen idrar çıkışı az veya olmayan hastalara diüretik kullanılabilir. Parasentez son yıllarda kabul gören bir yöntem olmaktadır. Abdomende yer kaplayan sıvı boşaltımından sonra klinik bulgularda, idrar çıkışında düzelme görülebilmektedir. Parasentez vajinal yada abdominal yoldan yapılabilir.

İnfertilite Tedavisi Takibinde Ultrasonografinin Yeri

Transvajinal ultrasonografi kadın ürogenital sistemini değerlendirmek için en önemli görüntüleme araçlarından biridir. Transvajinal prob ile pelvik organlar arasındaki mesafenin yakın olması sayesinde daha iyi çözünürlük elde edilebilmektedir. Aynı zamanda Mesane doluluğuna ihtiyaç duyulmaması ile hastalar için de konforlu olmaktadır.³⁰ Ovulasyon induksiyonu boyunca endometrial kalınlığın gelişimi ve overlerde dominant folikül oluşumunun takibi amacıyla noninvaziv ve tekrarlanabilir bir tekniktir.

Renkli Doppler ultrasonografi de 1970'lerden beri, uterus ve overlerin kan akışını değerlendirmede kullanılmaktadır.⁴

Teknolojinin ilerlemesi, yüksek çözünürlüklü transvajinal probların kullanımı, doppler ultrasonografinin sürekli gelişmesi tedavi siklusları boyunca endometrium ve overlerdeki değişikliklerin detaylı takibini mümkün kılmaktadır.^{31,32}



Şekil 8: Spiral Arter Kan Akımı Doppler Ultrasonografi Görünümü

Yapılan çalışmalarda transvajinal doppler ultrasonografi ile uterin arter kan akışının ölçümünün ve uterin arteriyel direnç değişikliklerinin endometrial alıcılığı yansıtılabileceği umulmuştur; fakat uterin arterdeki direncin endometrium ile değil miyometrium ile ilgili olduğu saptanması üzerine endometrial fonksiyon için doğrudan endometrium çevresindeki vaskülarizasyonu değerlendirmenin önemli olduğu düşünülmeye başlanmıştır.³³

Endometriyuma gelen kan akışı, miyometrial-endometrial bileşkeden geçtikten sonra bölünerek endometriumun bazal kısmını besleyen bazal arterleri ve endometrial yüzeye doğru devam eden spiral arteriyollerini oluşturan radyal arterden gelir.³³ Miyometrial-endometrial bileşkede, ultrasonografide ekojenik endometrium ve miyometrium arasında ince bir hipoeoik tabaka olarak spesifik bir subendometrial alan tanımlanmaktadır.³³ Histolojik çalışmalar, endometriyumu çevreleyen subendometrial halo'nun, miyometriumun en iç tabakasını temsil ettiğini ve dış miyometrium ile karşılaştırıldığında, artmış vaskülariteye sahip daha sıkı paketlenmiş kas hücrelerinin ayrı bir bölmesinden oluştuğunu göstermektedir.³³

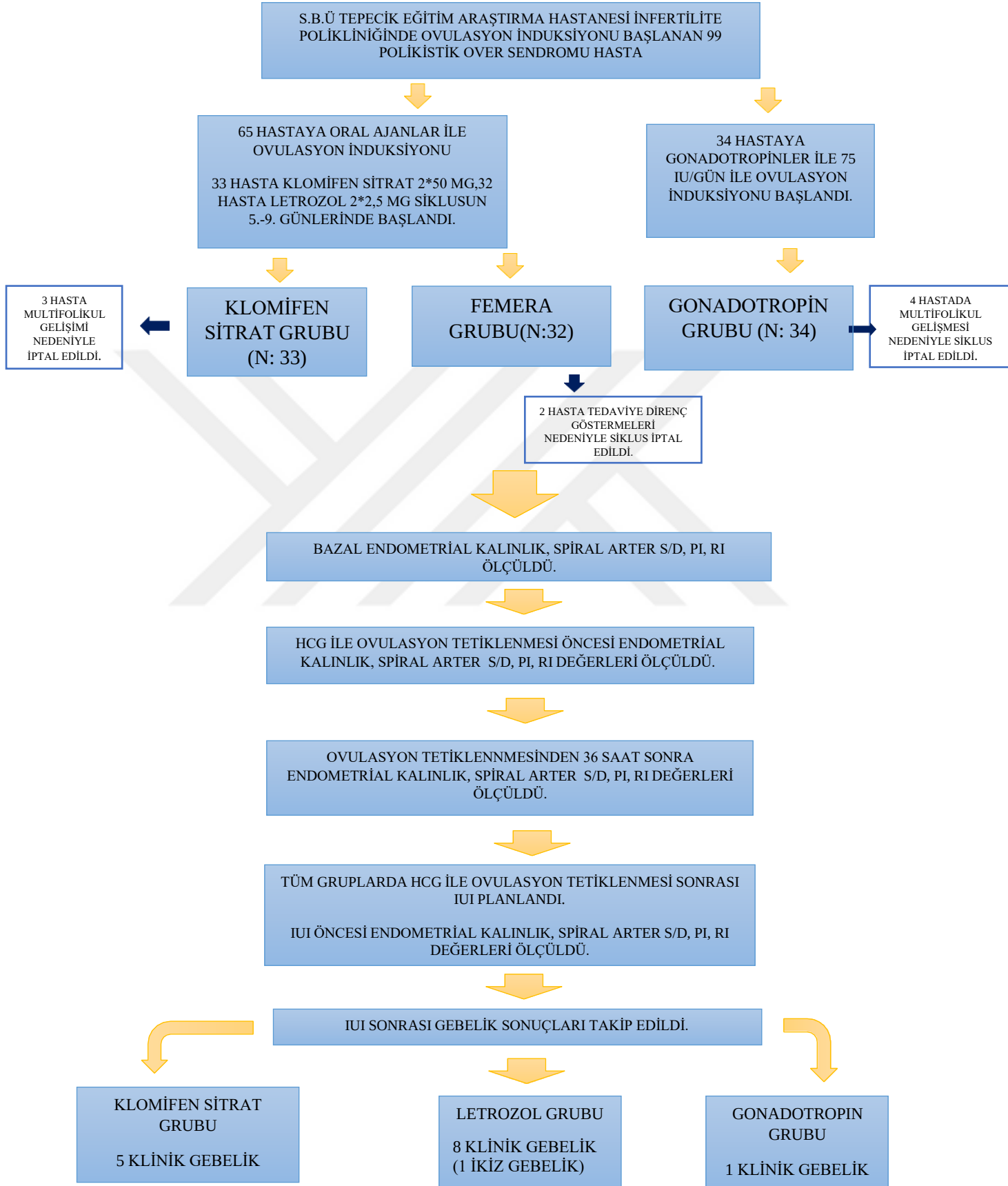
Endometriyuma giden kan akımının bu alandan geçtiği düşünüldüğünde, subendometrial bölgedeki vaskülarizasyon endometrial perfüzyon ve sonuç olarak

endometrial fonksiyon ve endometriyal alıcılık ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir.³³

Çalışmalarda, subendometriyal alan ve endometriyum arasındaki etkileşimlerin implantasyon sürecinde önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir.³³



Araştırma Akış Şeması



MATERYAL-METHOD

Çalışma Populasyonu

Bu prospektif kesitsel araştırmaya 01.12.2020 – 01.05.2021 tarihleri arasında SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite polikliniğine çocuk sahibi olma istemi ile başvuran , polikistik over sendromu tanısı almış , ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon planlanan 20-40 yaş aralığında 99 nullipar kadın dahil edilmiştir . Araştırma için SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan etik kurulundan onay alındıktan sonra 01.12.2020 – 01.05.2021 tarihleri arasında yapıldı. PKOS tanısı Rotterdam kriterlerine göre yani oligomenore/amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over morfolojisi(12 veya daha fazla küçük antral folikülün izlenmesi) bulgularından 2 tanesinin varlığında koyulmuştur. Düşük over rezervi, hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, ağır erkek faktörü, tubal faktör (laparoskopi veya histerosalpingografi ile teyit edilmiş), uterin anomali, endometriozis gibi farklı etyolojiler nedeniyle infertilite şikayeti olan kadınlar ile uterin myom , hidrosalpinks , adenomyozis , over kisti veya endometriyal polip tespit edilen kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir . Katılımcıların eşleri inseminasyon öncesi erkek faktörünü ekarte etmek için semen analizi ve fizik muayene ile üroloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcıların tubal açıklıkları tedavi öncesinde histerosalpingografi ile teyit edilmiştir. Tüm katılımcılar, spontan veya progesteron ile tetiklenmiş siklusun 2 veya 3. gününde litotomi pozisyonunda yapılan jinekolojik muayene ve transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde herhangi bir endometriyal veya tubal patoloji izlenmemiştir ve overlerde polikistik over görünümü izlenmiştir.

FSH, LH, estradiol, total testosteron siklusun erken folikuler fazında(3.-5. günler) , progesteron siklusun 21. Gününde venöz kandan 12 saatlik açlıkta alınmış, Beckmann Coulter DXI 800’de İmmunassay yöntemi ile değerlendirilmiştir. Laboratuvar testlerine göre Progesteron 3 mg/dl’nin altında olan hastalar anovulasyon, total testosteron 75 mg/dl’den fazla olan hastalarda biyokimyasal hiperandorjenizm kabul edilmiştir.

Modifiye Ferriman-Gallaway skorlamasına göre 8 ve üstünde puan almaları halinde hirsutizm yani klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir.

Ovulasyon indüksiyonu ve IUI

Çocuk istemi ile başvuran, Rotterdam Kriterleri’ne göre polikistik over sendromu tanısı alan, nullipar, daha önce hiç tedavi almamış katılımcılara oral ajanlar ile ovulasyon indüksiyonu (klomifen sitrat ve letrozol-aromataz inhibitörü-) hakkında bilgi verilerek, klomifen sitrat ve letrozolün etki mekanizmaları, başarı sonuçları anlatılmıştır. Letrozolün ESHRE 2018 Rehberi’ne göre ovulasyon indüksiyonunda ilk tercih, ancak off label bir preparat olduğu anlatılmıştır. Hastalara bu bilgi dahilinde, tercihlerine göre oral ajanlar ile tedavileri başlanmıştır. Geçmişte oral ajanlar ile en az

3 siklus tedavi almış fakat gebelik elde edilememiş olanlara gonadotropinler ile ovulasyon induksiyonu hakkında bilgi verilmiştir. Ovulasyon induksiyonu planlanan PKOS tanılı kadınlardan araştırmaya katılmak isteyen gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır .

İlk kez tedavi alacak hastalara klomifen sitrat ya da letrozol , geçmişte oral ajanlarla en az 3 siklus başarısız olunmuş, gebelik elde edilememiş hastalara gonadotropin ile ovulasyon induksiyonu planlanmıştır. Tüm tedaviler siklusun 3.Gününde başlanmıştır. Oral ajanlar Siklusun 3.-7. Günleri arasında klomifen sitrat 2* 50 mg(Klomen, Koçak Farma, Türkiye), letrozol(aromataz inh.) 2* 2,5 mg (Femara Novartis, Almanya) 5 gün süre ile verilmiştir. Follitropin alfa 1*75 IU/gün (Gonal F, Merck Global, Amerika), veya ürofollitropin 1*75 IU/gün (Fostimon, IBSA, İsviçre) siklusun 3. Günü başlanmış ve ovulasyon tetiklemesine kadar aynı doz ile devam edilmiştir. Katılımcılar menstrüel siklusun 10-12. günleri arasında vajinal ultrasonografi ile folikül takibi için çağırılmıştır. Ovulasyon tetikleme gününe karar vermek için katılımcılar 1-2 gün aralıklarla seri ultrason takibine alındı. Dominant folikül 18 -20 mm'ye ulaştığı zaman ovulasyon tetiklenmesi için koriogonadotropin alfa 1*1 (Ovitrelle 250 microgram, Merck Serono, İtalya) subkutan uygulandı. Ovulasyon tetiklenmesinden 36 saat sonra litotomi pozisyonunda mesane dolu iken intrauterin inseminasyon yapıldı. IUI için sperm örneği mastürbasyonla alındı ve steril bir kapta toplandı. İkili gradient işlemi uygulandı. Yıkama ve 15 dakikalık yüzdürme sonrasında sperm numunesi iki kez 1600 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Hazırlanan sperm numunesi uterin kavite içine inseminasyon kateteri ile enjekte edildi. İşlem sonrası tüm kadınlar supin pozisyonunda 15 dakika dinlendi.

IUI sonrası mikronize progesteron 2*100 microgram luteal faz desteği amacıyla verilmiştir. 2 hafta sonra BHCG kontrolü için hastalar çağırılmıştır. BHCG 20'den büyük görülen hastalar gebe kabul edilmiş, 48 saat sonra BHCG sağlıklı artışı kontrol edilmiştir. Ultrasonografi takiplerinde fetal kalp atımı görülen hastalar klinik gebelik kabul edilmiştir. Hastaların gebe kalma verileri kaydedilmiştir.

Tedavi sırasında klomifen sitrat grubundan 3 hastada ve gonadotropin grubundan 4 hastada multifolikül gelişimi izlenmesi, letrozol grubunda 2 hastada folikül gelişimi izlenmemesi üzerine çalışma dışında bırakılmıştır.

Ultrasonografi İzlemleri

Tüm ultasonografik ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Esaote MYLAB 9 eXP cihazı ile 6.3 Mhz frekans, 480 Hz ve SV aralığı 1,0 mm ile gerçekleştirilmiştir. Siklusun 3. Günü yapılan ultrasonografide endometriyum lineer izlenen, overlerde patoloji görülmeyen hastalara ovulasyon induksiyonu başlanan siklusun 3.gününde, dominant folikül 18mm-20mm'e ulaştığında HCG ile ovulasyon tetiklenmesi öncesinde ve 36 saat sonrası IUI öncesinde ultrasonografik ölçümler yapılmıştır. Litotomi pozisyonunda mesanenin boş olmasına dikkat edilerek B-Mode ile sagittal planda endometriyal kalınlık ölçülmüş ve follikulometri yapılmıştır, endometriyum ile miyometriyum birleşim hattından renkli power doppler ile spiral arter PI ve RI ölçümleri kaydedilmiştir..

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş, beden kitle indeksi, infertilite süresi, Ferriman Gallaway skoru kaydedilmiştir. Erken foliküler fazda (siklusun 3.-5. günlerinde)

alınmış FSH, LH, total testosteron, estadiol değerleri ve siklusun 21. Günü alınan progesteron değerleri venöz kandan 8 saatlik açlıkta Beckmann Coulter DXI 800 İmmunassay yöntemi ile çalışılmıştır,

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan veriler SPSS 25.0 ile istatistiksel analiz edilmiştir. Elde edilen ultrasonografik endometriyum ölçümleri ve subendometriyal kan akım değerlerinin 3 hasta grubu arasındaki farklılıkları ile ilgili istatistiksel veriler Anova testi kullanılarak, gebelik varlığı ya da gebelik yokluğu ile ilişkili veriler T Testi ile , yüzdelik hesaplamaları Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart sapması olarak ifade edilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gebelik ve diğer parametrelerin birbiriyle korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Prospektif kesitsel çalışmamıza ovulasyon indüksiyonu uygulanan polikistik over sendromu 99 primer infertil hasta dahil edilmiştir. Tedavi sırasında klomifen sitrat grubundan 3 hastada ve gonadotropin grubundan 4 hastada multifolikul gelişimi izlenmesi, letrozol grubunda 2 hastada folikül gelişimi izlenmemesi üzerine çalışma dışında bırakılmıştır.

99 hasta içinde klomifen sitrat veya letrozol alan grupların ilk tedavi siklusları idi. Gonadotropin alanlar ise daha önce en az 3 siklus oral ajanlar ile tedavi başarısızlığı yaşamışlardı. Her hasta tek bir siklus takip edilmiştir. Çalışma harici bırakılan hastalardan sonra klomifen sitrat alan 30, letrozol(aromataz inh.) alan 30 ve gonadotropin almış 30 hasta(siklus) olarak 3 grupta incelenmişlerdir. Follikulometri sırasında elde edilen ultrasonografi bulgularının gebelik sonuçlarıyla ilişkisi ve yaş, beden-kitle indeksi, infertilite süresi, FSH, LH, total testosteron, Ferriman-Gallaway skoru değerlendirilmiştir.

İncelenen 90 siklus içinde 15 klinik gebelik izlenmiştir. Tüm klinik gebelik oluşan hastalarda yaş, beden kitle indeksi, FSH, LH; total testosteron, mFG skoru istatistiksel fark bulunamamıştır.

Gruplar arasında yaş, beden kitle indeksi, infertilite süresi, FSH, LH, LH/FSH, total testosteron, mFG skorunun gebelik korelasyonu bulunamamıştır. Klomifen sitrat ile 5 , letrozol(aromataz inh.) ile 9 , gonadotropin ile 1 klinik gebelik izlenmiştir ve letrozol lehine daha yüksek bulunmuştur.($p=0,021$) Yaş, beden kitle indeksi, FSH, LH/FSH, total testosteron, mFG skorunun gebe kalanlar ile gebe kalmayanlar arasında istatistiksel anlamlı izlenmemiştir. Gonadotropin alan grupta infertilite süresi $5,10 \pm 1,88$ ile belirgin artmış($p<0,000$) , LH da $9,96 \pm 4,50$ ($p=0,048$) ile artmış izlenmiştir.

	KLOMİFEN SİTRAT GRUBU	AROMATAZ İNH./ LETROZOL GRUBU	GONADOT- ROPİN GRUBU	TOPLAM	P Değeri
GEBELİK YOK	25	21	29	75	0,021
	83,3%	70,0%	96,7%	83,3%	
GEBELİK VAR	5	9	1	15	
	16,7%	30,0%	3,3%	16,7%	
TOPLAM	30	30	30	90	
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tablo 6: Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan O.İ Ajanlarının Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

	KLOMİFEN SİTRAT GRUBU	AROMATAZ İNH. GRUBU	GONADOTR OPİN GRUBU	P Değeri
YAŞ	25,33 ± 4,56	27,30 ± 4,69	27,63 ± 3,91	0,097
BMI	27,14 ± 3,85	28,50 ± 4,57	26,21 ± 3,15	0,079
İNFERTİLİTE SÜRESİ	2,43 ± 1,23	2,32 ± 1,55	5,10 ± 1,88	<0,000
FSH	6,56 ± 1,23	6,81 ± 1,55	6,87 ± 1,88	0,716
LH	7,07 ± 3,25	8,08 ± 5,60	9,96 ± 4,50	0,048
LH/FSH	1,02 ± 0,44	1,32 ± 0,99	1,48 ± 0,69	0,057
TOTAL TESTOSTERON	73,50 ± 20,51	68,99 ± 20,28	77,94 ± 23,46	0,277
FERRİMAN- GALLAWAY SKORU	7,57 ± 1,19	7,80 ± 1,10	8,20 ± 0,93	0,076

Tablo 7: Ovulasyon İndüksiyonu Ajanlarının Demografik Parametrelerle İlişkisi

Ultrasonografi değerleri incelendiğinde HCG günü PI ve RI değerleri gebe kalan hastalar arasında letrozol grubunda en düşük izlenmiştir. Kломifen sitrat grubunda PI ve RI değerleri 1,39±0,39 ve 0,96±0,43; letrozol grubunda 1,21±0,37 ve 0,67±0,12; gonadotropin grubunda 1,26 ve 0,71 bulunmuştur ve istatistiksel anlamlıdır.(p<0,001)

	KLOMEN	LETROZOL	GONALF	P Değeri
HCG GÜNÜ ENDO	8,76 ± 1,48	8,00 ± 1,52	9,51 ± 1,54	0,001
IUI GÜNÜ ENDO	9,28 ± 1,68	8,81 ± 1,71	10,11 ± 1,25	0,007
HCG GÜNÜ PI	1,48 ± 0,32	1,07 ± 0,29	1,10 ± 0,23	<0,001
IUI GÜNÜ PI	1,09 ± 0,30	1,14 ± 0,31	0,98 ± 0,32	0,145
HCG GÜNÜ RI	0,89 ± 0,31	0,62 ± 0,10	0,65 ± 0,13	<0,001
IUI GÜNÜ RI	0,59 ± 0,10	0,62 ± 0,10	0,55 ± 0,15	0,072

Tablo 8: Ovulasyon İndüksiyonu Ajanlarına Göre Spiral Arter Doppler Sonuçları

	KLOMİFEN SİTRAT GRUBU		AROMATAZ İNH./ LETROZOL GRUBU		GONADOTROPİN GRUBU		P
	GEBE KALAN	GEBE KALMAYAN	GEBE KALAN	GEBE KALMAYAN	GEBE KALAN	GEBE KALMAYAN	
HCG GÜNÜ PI	1,39± 0,39	1,50 ± 0,30	1,21±0,37	1,00±0,24	1,26 ± 0,00	1,10 ± 0,23	<0,001
IUI GÜNÜ PI	1,08 ± 0,25	1,09 ± 0,32	1,24±0,30	1,10±0,31	0,80 ± 0,00	0,99 ± 0,33	0,379
HCG GÜNÜ RI	0,96 ± 0,43	0,88 ± 0,28	0,67±0,12	0,60±0,08	0,71 ± 0,00	0,64 ± 0,13	<0,001
IUI GÜNÜ RI	0,58± 0,11	0,59 ± 0,09	0,64±0,06	0,61±0,11	0,48 ± 0,00	0,55 ± 0,15	0,322
HCG GÜNÜ ENDO	8,10±0,89	8,89 ± 1,56	8,72±1,64	7,70±1,40	9,00 ± 0,00	9,52 ± 1,56	0,004
IUI GÜNÜ ENDO	9,22±2,45	9,29 ± 1,55	9,40±2,44	8,56±1,27	10,00±0,00	10,11±1,27	0,039

Tablo 9: Gebe Kalan ve Gebe Kalamayan Gruplar arasında Ovulasyon İndüksiyonu Ajanlarına Göre Spiral Arter Doppler Sonuçları

Endometriyal kalınlık değişiklikler gebe kalanlarda HCG günü klomifen sitrat ile 8,10±0,89; letrozol ile 8,72±1,64; gonadotropin ile 9 (0,004); IUI günü klomifen sitrat ile 9,22±2,45; letrozol ile 9,40±2,44; gonadotropin ile 10 (p=0,039) izlenmiştir ve istatistiksel anlamlıdır.

Ultrasonografik parametreler yani endometriyal kalınlık ve doppler değerleri (PI ve RI değerleri) ile gebelik sonuçları arasında korelasyon bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Gebelik oluşması yani bir blastokistin başarılı implantasyonu, endometriyum ile arasındaki güçlü etkileşime bağlıdır. Başarılı bir implantasyon, uygun bir endometriyal alıcılık için gerekli olan parametreler ise henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.³⁸

Endometriyal alıcılığın değerlendirilmesinde doppler ultrasonografi incelemelerinin yararlı bir araç olduğu düşünülmektedir. Doppler ultrasonografi 1970'lerden beri, uterus ve overlerin kan akışını değerlendirmede kullanılmaktadır.³⁴ Power Doppler, geleneksel renkli doppler görüntülemeye göre daha hassas ve daha düşük hacim ve hızlara sahip akışların görüntülenmesini sağlamaktadır.⁴⁰

Tarihsel süreçte endometriyal alıcılığı değerlendirmek için uterin arterlerin doppler ölçümleri kullanılmış olsa da zaman içinde uterin arterin öncelikle myometriyal kanlanmadan sorumlu olduğu anlaşılmış ve endometrium hakkında fikir vermesi için spiral arter kan akımının değerlendirilmesi gündeme gelmiştir.

Literatürde ovulasyon induksiyonu sırasında kullanılan ajanların subendometriyal kan akımına etkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. 1993'te spiral arter doppler değerleri ile ilgili ilk çalışma Kupesic ve Kurjac tarafından yapılmıştır. Spontan sikluslar ile ovulasyon induksiyonu yapılan grupları karşılaştırmışlar ve ovulasyondan bir gün önce Klomifen sitrat ve hMG ile tedavi edilen grupta $PI = 2.32$, spontan siklusları olan grupta $PI = 1.13$ ölçmüşlerdir. ($P < 0.001$) Böylece doğal sikluslarda kan akımının daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

2003 yılında Yaltı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise açıklanamayan inferilite tanılı hastalarda IVF sikluslarında gebe kalan ve gebe kalmayan gruplar arasında spiral arter akımlarını incelemişler, PI değerini gebe kalan grupta 1.19 ± 0.35 , gebe kalmayan grupta 1.34 ± 0.54 bulunmuş, fakat istatistiksel anlamlı değildir.

2009 yılında Baruah ve ark.'nın polikistik over sendromunda Klomifen sitrat ve letrozolün subendometriyal kan akımı ve gebelik üzerine etkilerini incelediği çalışmada Letrozol grubunda HCG günü PI ve RI değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. HCG günü letrozol grubunda PI ve RI 1.19 ± 0.06 ve 0.63 ± 0.05 , klomifen sitrat grubunda ise 1.55 ± 0.06 ve 0.79 ± 0.09 ($p < 0.001$) bulunmuşlardır.

Martins ve ark.'nın 2019'da yaptığı prospektif bir çalışmada ise IVF sikluslarında embriyo implantasyonu başarılı olan ve olmayan iki grubu incelemişlerdir. İmplantasyon başarılı olan grupta spiral arter PI ve RI değerleri 0.83 ± 0.14 ve 0.65 ± 0.12 ($p=0.001$), başarısız olan grupta ise PI ve RI değerleri 0.95 ± 0.14 ve 0.78 ± 0.16 ($p=0.001$) izlenmiştir.

Biz de kendi çalışmamızda letrozol grubunda HCG günü ölçülen PI ve RI değerlerini daha düşük izledik. HCG günü PI ve RI değerleri klomifen sitrat grubunda 1.48 ± 0.32 ve 0.89 ± 0.31 , letrozol grubunda 1.07 ± 0.29 ve 0.62 ± 0.10 , gonadotropin grubunda 1.10 ± 0.23 ve 0.65 ± 0.13 izlendi. ($p < 0.001$) Gebe kalanlar arasında ise HCG günü PI ve RI değerleri klomifen sitrat grubunda 1.39 ± 0.39 ve 0.96 ± 0.43 , letrozol grubunda 1.21 ± 0.37 ve 0.67 ± 0.12 , gonadotropin grubunda 1.26 ± 0.00 ve 0.71 ± 0.00 izlenmiştir ($p < 0.001$)

Endometriyal kalınlıklar ise HCG günü her 3 grupta incelendiğinde klomifen sitrat grubunda $8,76 \pm 1,48$ mm, letrozol grubunda $8,00 \pm 1,52$ mm, gonadotropin grubunda $9,51 \pm 1,54$ mm izlenmiştir.($p= 0,001$) Gebe kalanlara bakıldığında HCG günü PI ve RI değerleri klomifen sitrat grubunda $8,10 \pm 0,89$ mm , letrozol grubunda $8,72 \pm 1,64$ mm , gonadotropin grubunda $9,00 \pm 0,00$ mm izlenmiştir.($p<0,001$). Gebe kalangrupta IUI günü yapılan ultrasonografide endometriyal ölçümlerde en düşük endometriyal kalınlık $9,22 \pm 2,45$ mm ile klomifen sitrat grubunda izlenmiş, en yüksek ise gonadotropin grubunda $10,0 \pm 0,00$ mm bulunmuştur($p=0,039$). Aynı grupta IUI günüPI ve RI değerleri istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Görüldüğü gibi Baruah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim bulgularımızda da klomifen sitrat grubunda daha ince endometriyal kalınlık, daha yüksek spiral arter doppler değerleri dikkati çekmektedir. Direnç artışı, dokuya gelen kan akımının yetersiz olması, endometriyumun beslenememesi, anjiyogenez mekanizmasının yetersiz kalması, reseptivitenin azalmasını düşündürmektedir. Bu durum klomifen sitratın endometriyum üzerindeki anti östrojenik etkisiyle ve hipotalamusta nukleer reseptöre bağlanması nedeniyle yarı ömrünün daha uzun olması ile ilişkilendirilebilir.

Letrozol(aromataz inhibitörü) ve gonadotropin gruplarında kan akımı dirençlerinin daha az olması yani endometriyumdaki kanlanmanın daha iyi olması , endometriyumun daha fizyolojik hormonal stimülasyona uğraması ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda, gebelik, ovulasyon ve canlı doğum oranları açısından letrozolün üstünlüğü gösterilmiştir.²⁷ 2018 ESHRE rehberine göre polikistik over sendromunda ovulasyon indüksiyonu için ilk tercih ilaç olarak letrozol önerilmiştir.

Çalışmamızda gebe kalma yüzdeleri ise klomifen sitrat grubunda %16,7, letrozol grubunda %30, gonadotropin grubunda %3,3 izlenmiştir ($p=0,021$)

2014'te PPCOS II çalışmasını yayınlamış olan Legro ve ark., Wang ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı farklı bir metaanalizde polikistik over hastalarında klomifen sitrat ve letrozolün klinik gebelik oranları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda olduğu gibi letrozol lehine olduğu görülmüştür. Legro ve arkadaşları klinik gebelik oranlarını letrozol grubunda %31,3 , klomifen sitrat grubunda %21.5 ($p= 0,003$) bulunmuştur. HUANG ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı bir metaanalizde ise klinik gebelik oranlarını klomifen sitrat lehine bulmuştur(letrozol grubunda %15,4 , klomifen sitrat grubunda % 17,6 ,gonadotropin grubunda %17.6 $p=0,666$) ; fakat bu değer istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Baruah ve ark. ise klinik gebelik oranları klomifen sitrat grubunda %12,5 , letrozol grubunda %19 izlenmiştir, fakat istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın klinik gebelik oranları Luga ve ark., Wang ve arkadaşları ile benzer, letrozol lehine bulunmuştur. Gonadotropin grubunda ise endometriyal kalınlıklar yüksek, doppler değerleri düşük olmasına rağmen klinik gebelik oranı çalışmamızda %3 tür($p= 0,021$). Gonadotropin grubundaki hastalar infertilite süresi daha uzun, oral ajanlara yani klomifen sitrat ya da letrozol tedavileriyle başarısız olunmuş bir popülasyondur. İnfertilite süresinin uzamış olması IUI başarısızlığında belirleyici bir faktördür. Bu grubun oral ajanlarla tedaviye dirençli olduğu düşünüldüğünde gonadotropinle tedavi sırasında endometriyuma gelen kan akımı değerlerinin klomifen

sitrata göre daha iyi olmasına rağmen , doppler değerlerinin endometriyal alıcılığı belirlemede yeterli olmadığını bize göstermektedir.

IUI günü ölçülen ultrasonografi değerlerinin HCG gününe göre daha iyi olması yani spiral arter doppler değerlerinde azalma, endometriyal kalınlıkta artış izlenmesi; HCG enjeksiyonu nedeniyle VEGF ve diğer sitokinlerin artışına bağlı olarak vaskularizasyonun ve yapılamanın arttığını bize düşündürmektedir.

Çalışmamızın prospektif yürütülmüş olması, tüm folikulometri, doppler ölçümlerinin ve inseminasyon işleminin tek bir kişi tarafından yapılmış olması güçlü yönleri olmasına rağmen, doppler değerlerinin tek bir alandan hesaplanmış olması yetersiz yönü olarak düşünülebilir. Endometriyal alıcılık multifaktöriyel bir karaktere sahip olduğundan, endometriyumdaki parsiyel bir alan yerine tüm endometriumun değerlendirilebilmelidir. Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışma olması nedeniyle daha büyük vaka sayıları ile çalışılamamıştır.

SONUÇ

WHO Grup 2 Anovulasyon sınıflaması içerisinde yer alan polikistik over sendromu reproduktif dönemdeki kadınların en sık görülen endokrin bozukluğudur. Bu kadınlarda ovulasyon bazen spontan meydana gelebilse de gebe kalma olasılığı düşük bulunmuştur.¹

Polikistik over sendromu ovulasyon indüksiyonu sırasında uygulanan oral ajanlarla veya gonadotropinlerle tedavi başarısı sonuçları ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır.

Prospektif kesitsel tasarlanan çalışmamızda polikistik over sendromuna sahip kadınlarda ovulasyon induksiyonu süresince elde edilen subendometriyal kan akımlarının (spiral arter power doppler ölçümleri) gebelik ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamız sonucunda klomifen sitrat ile tedavi alan hasta grubunda endometrium kalınlıklarını daha az, spiral arter PI ve RI değerlerini daha yüksek izledik. Bu durum klomifen sitratın endometrium üzerindeki negatif etkilerinin sonucu olduğunu bize düşündürmektedir.

Letrozol(aromataz inhibitörü) ve gonadotropin gruplarında kan akımı dirençlerinin daha az olması yani endometriyumdaki kanlanmanın daha iyi olması , endometriumun daha fizyolojik hormonal stimülasyona uğraması ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda, gebelik, ovulasyon ve canlı doğum oranları açısından letrozolün üstünlüğü gösterilmiştir.²⁷ 2018 ESHRE rehberine göre polikistik over sendromunda ovulasyon indüksiyonu için ilk tercih ilaç olarak letrozol önerilmektedir. Gonadotropin grubunda ise endometriyal kalınlıklar yüksek, doppler değerleri düşük olmasına rağmen klinik gebelik oranı çalışmamızda %3 bulunmuştur(p= 0,021). Gonadotropin grubundaki hastalar infertilite süresi daha uzun, oral ajanlara yani klomifen sitrat ya da letrozol tedavileriyle başarısız olunmuş bir popülasyondur. İnfertilite süresinin uzamış olması, oral ajanlarla tedavinin başarısız olduğu bir grup olduğu düşünüldüğünde gonadotropinle tedavi sırasında endometriyuma gelen kan

akımı değerlerinin endometriyal alıcılığı belirlemede yeterli olmadığını bize göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE guidance. 2013
2. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb;33(1):21-33. doi: 10.1016/j.beem.2018.10.002. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30470497.
3. Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, Gao J, Morin-Papunen L, Homburg R, König TE, Moll E, Kar S, Huang W, Johnson NP, Amer SA, Vegetti W, Palomba S, Falbo A, Özmen Ü, Nazik H, Williams CD, Federica G, Lord J, Sahin Y, Bhattacharya S, Norman RJ, van Wely M, Mol BW; Reproductive Medicine Network+; International Ovulation Induction IPDMA Collaboration. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 Nov 5;25(6):717-732. doi: 10.1093/humupd/dmz029. PMID: 31647106.
4. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):270-284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569621.
5. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-Morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014 May-Jun;20(3):334-52. doi: 10.1093/humupd/dmt061. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24345633.
6. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016 Dec;31(12):2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27664216.
7. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018 Aug;132(2):321-336. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698. PMID: 29995717.
8. Yıldırım Köpük Ş, Çakıroğlu AY. Polikistik Over Sendromu: Hiperandrojenizm. Karadadaş N, editör. Polikistik Over Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P. 10-8.
9. Pabuçcu EG. Polikistik over sendromu: Tanımlama, tanı kriterleri, fenotipler. Karadadaş N, editör. Polikistik Over Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P1-5.
10. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012;18:586-99. doi:10.1093/humupd/dms019.
11. Hortu İ, Karadadaş N. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi. Karadadaş N, editor. Polikistik Over Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2019. p.6-9.
12. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350. Epub 2013 Oct 22. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2462. PMID: 24151290; PMCID: PMC5399492.
13. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and

- Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015 Oct;36(5):487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018. PMID: 26426951; PMCID: PMC4591526.
14. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29678491.
 15. Tanbo T, Mellembakken J, Bjørcke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Oct;97(10):1162-1167. doi: 10.1111/aogs.13395. Epub 2018 Jul 24. PMID: 29889977.
 16. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of Hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6
 17. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82(3):661-5.
 18. Cevher Akdulum MF, Karabacak RO. Polikistik Over Sendromu:: Metabolik Sendrom. Karadaş N, editör. Polikistik over sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P.19-23.
 19. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A, High prevalence of metabolic syndrome in first degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:4361-6.
 20. Jones MR. et al. Independent confirmation of association between metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome and variation in the type 6 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94, 5034-8.
 21. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-Morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014 May-Jun;20(3):334-52. doi: 10.1093/humupd/dmt061. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24345633.
 22. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 131(6): e157-e71
 23. Acet F, Tavmergen E. Polikistik Over Sendromu: İnfertilite, Ovulasyon indüksiyonu prensipleri. Karadaş N, editör. Polikistik Over Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P.24-8.
 24. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. *Endocr Pract.* 2015 Dec;21(12):1415-26. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2. PMID: 26642102.
 25. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne Australia 2018.
 26. Cutler DA, Shaw AK, Pride SM, Bedaiwy MA, Cheung AP. A randomized controlled trial comparing lifestyle intervention to letrozole for ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a study protocol. *Trials.* 2018 Nov 16;19(1):632. doi: 10.1186/s13063-018-3009-5. PMID: 30445999; PMCID: PMC6240244.

27. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 May;297(5):1081-1088. doi: 10.1007/s00404-018-4688-6. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29392438.
28. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):571-578.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.030. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30683591.
29. Guang HJ, Li F, Shi J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e13038. doi: 10.1097/MD.00000000000013038. PMID: 30383669; PMCID: PMC6221580.
30. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):119-29. doi: 10.1056/NEJMoa1313517. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;317(15):1465. PMID: 25006718; PMCID: PMC4175743.
31. Huang S, Du X, Wang R, Li R, Wang H, Luo L, O'Leary S, Qiao J, Mol BWJ. Ovulation induction and intrauterine insemination in infertile women with polycystic ovary syndrome: A comparison of drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Dec;231:117-121. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.002. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30366343.
32. Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F, Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the therapeutic approach with inositols, *Front Pharmacol* 8:341, 2017.
33. 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 Nov;56(5):870-3. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54657-3. PMID: 1936320.
34. Dogan O, Yildiz A, Temizkan O, Pulatoglu C. Comparison of uterine, endometrial and ovarian blood flow by transvaginal color Doppler ultrasound in ovulatory and anovulatory cycles. *Ginekolo Pol*. 2016;87(8):581-4. doi: 10.5603/GP.2016.0048. PMID: 27629133.
35. Silva Martins R, Helio Olini A, Vaz Olini D, Martinez de Oliveira J. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Aug 2;17(1):62. doi: 10.1186/s12958-019-0507-6. PMID: 31375113; PMCID: PMC6676512.
36. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Oct 18;8:122. doi: 10.1186/1477-7827-8-122. PMID: 20955593; PMCID: PMC2974732.
37. 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 Aug;78(2):245-51. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03223-5. PMID: 12137858.
38. Baruah J, Roy KK, Rahman SM, Kumar S, Sharma JB, Karmakar D. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome

- using spiral artery Doppler. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Mar;279(3):311-4. doi: 10.1007/s00404-008-0714-4. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18597100.
39. Kim A, Han JE, Yoon TK, Lyu SW, Seok HH, Won HJ. Relationship between endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound and pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):747-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.084. Epub 2009 May 22. PMID: 19463992.”
40. Yalti S, Gürbüz B, Ficicioglu C, Canova H. Doppler evaluation of the uterine, intraovarian, stromal and spiral arteries on the day of human chorionic gonadotrophin administration in controlled ovarian hyperstimulation. *J Obstet Gynaecol*. 2003 Jul;23(4):402-6. doi: 10.1080/0144361031000120914. PMID: 12881082.
41. Kupesic S, Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril*. 1993 Sep;60(3):439-43. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56157-3. PMID: 8375523.









