



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**KLOMİFEN SİTRAT İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU
UYGULANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
KADINLARDA, KLİNİK VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN ENDOMETRİAL KALINLIK VE
GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Hanne Selime BULAT
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Aralık, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

KLOMİFEN SİTRAT İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU
UYGULANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
KADINLARDA, KLİNİK VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN ENDOMETRİAL KALINLIK VE
GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr. Hanne Selime BULAT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

İSTANBUL
Aralık, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hanne Selime BULAT'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "KLOMİFEN SİTRAT İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU UYGULANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA, KLİNİK VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN ENDOMETRİAL KALINLIK VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/12/2022

Yazar Bildirimi

“KLOMİFEN SİTRAT İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU UYGULANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA, KLİNİK VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN ENDOMETRİAL KALINLIK VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hanne Selime BULAT;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2022

İmza:

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hanne Selime BULAT



Bilgi birikimi, insan ilişkileri ve deneyimleri ile her zaman örnek aldığım hayatın her alanında başarılı bir insan olabilmemiz için desteğini bizden asla esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a asistanlık eğitimim boyunca ve akademik çalışmalarım süresince bana olan katkılarından dolayı sevgi ve saygılarımı sunarak teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde beni akademik yazı yazma sanatı ile tanıştıran ve tez çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen, cerrahi, hasta yönetimi, insan ilişkileri gibi bir çok konuda bilgi birikimi ile örnek aldığım Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU'na sevgilerimi ve saygılarımı sunarak teşekkürü borç bilirim

Her daim bilgilerini sabırla aktaran, hasta yönetimi ve hasta ilişkileri anlamında çok şey öğrendiğim, kendi tecrübelerini bütün sabrıyla bize en doğru şekilde aktarabilmek için en büyük çabayı gösteren, bilgi ve deneyimlerini bizden asla esirgemeyen değerli perinatoloji uzmanım Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince hasta takibi ve cerrahi donanımının gelişmesi açısından ve cerrahi nosyonu öğrenmemde sabırla desteklerini hep üzerimde hissettiren ve sayelerinde cerrahi özgüvenimi kazanmama yardımcı olan kıymetli onkoloji yan dal uzmanı abilerim Op. Dr. Oğuz Devrim YARDIMCI ve Op. Dr. Özgür Aydın TOSUN'a bana katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki becerilerimin gelişmesine katkısı olan, bilgilerini, desteklerini ve iyi niyetlerini benden ve hiçbir asistan arkadaşımdan hiçbir zaman esirgemeyen, hepimize özveriyle yol gösteren değerli uzmanlarım Op. Dr. Cemalettin ÖZARPACI, Op. Dr. Gamze ERDEM, Op. Dr. Ergül DEMİRÇİVİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beraber başladığımız bu yolda her daim problemlerimizi paylaştığımız, karşılıklı ameliyat yapmaktan büyük keyif aldığım eş kıdemlerim Dr. Emre ARIK ve Dr. Bilal YILDIZ'a ileride uzmanlık hayatım boyunca da beraber çalışma temennisiyle teşekkür ederim. İsmi yazmakla bitiremeyeceğim çok sevdiğim asistan arkadaşlarım ve birlikte çalıştığımız ebe, hemşire ve hastanemizin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, her zaman sevgi ve şefkatle beni destekleyen, her düştüğümde beni ayağa kaldıran, güçlerini hep arkamda hissettiğim sevgili annem Lale BULAT, sevgili babam Adem BULAT'a teşekkür ederim. İyi ki sizin kızınız olarak doğmuşum.

Bu zorlu yolculuğumun son zamanlarında tanıştığım, her konuda benden yardımını ve desteğini esirgemeyen, tüm bu stresli sürecimde hep anlayışla bana destek olan nişanlım, gelecekteki eşim, yol arkadaşım Bilal ÇİM'e teşekkür ederim. İyi ki seni tanımışım.

Hepiniz iyi ki varsınız...

Dr. Hanne Selime BULAT

Özet

KLOMİFEN SİTRAT İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU UYGULANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA, KLİNİK VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN ENDOMETRİYAL KALINLIK VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Amaç: İnflamatuar belirteçler ile inflamasyon düzeyinin ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan PKOS' lu olgularda tedaviye cevap, endometriyal kalınlık ve gebelik sonuçları ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Bununla birlikte klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu sırasında endometrium kalınlığının gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığını araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan anovulatuvar PKOS'lu hastaların (n=77) ilk ovulasyon indüksiyonu ve ardından uygulanan IUI siklusları retrospektif olarak incelenmiştir. Rotterdam tanı kriterine göre tanı alan PKOS hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastalar klinik gebelik oluşan grup (n=13) ve klinik gebelik oluşmayan grup (n=64) olarak ikiye ayrıldı. Demografik ve reproduktif özellikler kaydedildi. Katılımcıların metabolik (açlık glukoz, açlık insülin, 2. saat tokluk glukoz, HOMA-IR, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein), hormonal (östradiol, luteinize hormon, folikül uyarıcı hormon, serbest/total testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin, 17 hidroksi progesteron, dehidroepiandrosteron sülfat, prolaktin, tiroid uyarıcı hormon, serbest T4, serbest androjen indeksi, anti Mülleriyan hormon) değerleri ve inflamatuvar parametreleri (lökosit, nötrofil, platelet, lenfosit, monosit, ortalama trombosit volümü, eritrosit dağılım genişliğine nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, lenfosit/monosit oranları, sistemik immün -inflamasyon indeksi, C -reaktif protein) incelendi. Mensesin 3. günü, klomifen sitrat tedavi bitiminde ve hCG trigger günü transvaginal ultrason (TVUS) ile ölçülen endometriyal kalınlığın (EK) (mm) değerleri kaydedildi. TVUS ile mensesin 2 ya da 3. gününde,

monofoliküler gelişim olup olmadığı, gelişen olgun toplam folikül sayısı, klinik gebelik sonuçları (gestasyonel sak pozitif) ve canlı doğum sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Tüm hasta popülasyonumuz arasında yapılan analizde gebelik oranı %16,8, canlı doğum gerçekleşme oranı %9 olarak bulundu. Klinik gebelik olan ve gebelik olmayan grup arasında inflamatuvar parametreler karşılaştırılmış Gebelik olan grupta CRP değeri $1,96 \pm 1,72$ mg/dl, gebelik olmayan grupta CRP değeri $6,87 \pm 5,25$ mg/dl olarak hesaplanmış , gebe kalamayan grupta daha yüksek bulundu ($p < 0,005$). Tüm parametreler içinden gebeliği predikte eden parametreler generalize linear model ile araştırılmış monosit, lenfosit/monosit oranı ve CRP değişkenleri gebelik varlığı ile ilişkili bulundu. Gebeliği predikte eden optimal endometriyal kalınlık cut off değerinin Roc analizi yapılmış hcg trigger günü endometriyal kalınlığı gebeliği predikte etmek için kullanılması istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmadı.

Sonuç: Klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan PKOS hastalarında gebelik sonuçları üzerinde anlamlı etkisi olan bir endometriyal kalınlık sınır değerinin bulunmadığı saptandı. CRP' nin, gebelik elde edilmeyen grupta, gebelik elde edilen grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptandı. Buna ek olarak monosit sayısı, lenfosit /monosit oranı ve CRP değişkenleri gebelik varlığı ile ilişkili olduğu bulundu. Çalışmamızın verilerinin prospektif ve geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalar ile desteklenmesi ve PKOS' ta var olan inflamasyon ve şiddeti ile bunun endometrium üzerine etkisinin moleküler çalışmalar ile aydınlatılması ileride klomifen sitrat ve IUI yapılan PKOS olgularında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırmaya yönelik tedavileri gündeme getirebilir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, klomifen sitrat, endometriyal kalınlık, inflamasyon, intra uterin inseminasyon, C -reaktif protein, sistemik immün -inflamasyon indeksi

Abstract

THE EFFECT OF CLINICAL AND INFLAMMATORY MARKERS ON ENDOMETRIAL THICKNESS AND PREGNANCY RESULTS AFTER CLOMIPHENE CITRATE STIMULATION WITH PCOS

Objective: It was aimed to determine the relationship between inflammatory markers and the level of inflammation with ovulation induction and response to treatment, endometrial thickness and pregnancy outcomes in cases with PCOS who underwent IUI. In addition, it was investigated whether endometrial thickness during ovulation induction with clomiphene citrate is associated with pregnancy outcomes.

Materials and methods: In this study, the first ovulation induction and subsequent IUI cycles of patients with anovulatory PCOS who had ovulation induction with clomiphene citrate (n=77) were retrospectively analyzed. PCOS patients diagnosed according to the Rotterdam diagnostic criteria were included in the study. The patients were divided into two groups as clinical pregnancy (n=13) and non-clinical pregnancy (n=64). Demographic and reproductive characteristics were recorded. Participants' metabolic (fasting glucose, fasting insulin, 2 hour postprandial glucose, HOMA-IR, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein), hormonal (estradiol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, free/total testosterone), sex hormone binding globulin, 17 hydroxy progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, prolactin, thyroid stimulating hormone, free T4, free androgen index, anti Müllerian hormone) values and inflammatory parameters (leukocytes, neutrophils, platelets, lymphocytes, monocytes, mean platelet volume, erythrocyte) distribution width and neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte ratios, systemic immune-inflammation index, C-reactive protein) were examined. Endometrial thickness (ET) (mm) values measured by transvaginal ultrasound (TVUS) on the 3rd day of menses, at the end of clomiphene citrate treatment and on the day of the hCG trigger were recorded. With TVUS, on

the 2nd or 3rd day of menses, monofollicular development, the total number of mature follicles, clinical pregnancy results (gestational sac positive) and live birth results were recorded.

Results: In the analysis performed among our entire patient population, the pregnancy rate was found to be 16.8% and the live birth rate to be 9%. Inflammatory parameters were compared between the clinically pregnant and non-pregnant groups and was found to be statistically significant ($p < 0.005$). The parameters predicting pregnancy were analysed statistically through generalized linear model and monocyte count, lymphocyte/monocyte ratio and CRP (mg/dL) variables were found to be associated with pregnancy ($p < 0.05$).

Conclusion: It was found that determining a certain cut-off value for endometrial thickness in patients who underwent ovulation induction and IUI with clomiphene citrate was not significant on pregnancy outcomes. CRP was found to be higher in the group without pregnancy when compared to the group with pregnancy. In addition, monocyte count, lymphocyte/monocyte ratio, and CRP variables were found to be associated with pregnancy. Supporting the data of our study with prospective studies with a large patient population and elucidating the inflammation and severity of PCOS and its effect on the endometrium with molecular studies may bring up treatments to increase clinical pregnancy and live birth rates in PCOS cases who underwent clomiphene citrate and IUI in the future.

Key words: Polycystic ovary syndrome, clomiphene citrate, endometrial thickness, inflammation, intrauterine insemination, C-reactive protein, systemic immune-inflammation index

İçindekiler

Şekil Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İNFERTİLİTE.....	4
2.1.1 İnfertilite Nedenleri	4
2.1.1.1 Kadın İnfertilitesi Nedenleri	4
2.1.1.2 Ovulatuvar Nedenler	5
2.1.1.3 Tuba- Peritoneal Sebepler	7
2.1.1.4 Uterin Patolojiler.....	7
2.1.1.5 Luteal Faz Defekti.....	8
2.1.1.6 Endometriyozis	8
2.1.1.7 Diğer nedenler	8
2.1.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	9
2.1.2.1 Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.1.2.2 Laboratuvar İnceleme	11
2.1.2.3 Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.1.2.4 Semen Analizi	14
2.2 POLİKİSTİK OVER SENDROMU(PKOS)	15
2.2.1 Tanımı-Tarihçesi	15
2.2.2 PKOS Tanısı.....	16
2.2.3 PKOS Prevelansı	18
2.2.4 PKOS Patogenezi.....	18
2.2.5 PKOS Klinik Görünümü	24
2.2.6 PKOS'un Uzun Dönem Etkileri.....	27
2.3 PKOS'TA UTERİN FAKTÖRLER	29
2.4 PKOS VE İNFLAMASYON	30
2.5 PKOS'TA OVULASYON İNDÜKSİYONU	33
2.5.1 Genel bakış	33
2.5.3 PKOS'ta Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar	33
2.6 İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI)	37
2.7 KLOMİFEN SİTRAT	40
2.7.1 Genel Bilgiler	40
2.7.2 Hasta Seçimi.....	41
2.7.3 Klomifen Sitratın Kullanımı.....	42
2.7.4 Klomifen sitrat yan etkileri.....	44

3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1 HASTA SEÇİMİ	45
3.2 DEĞERLENDİRMEYE ALINAN PARAMETRELER.....	46
3.3 ULTRASON GÖRÜNTÜLEME	48
3.4 TEDAVİ PROTOKOLÜ	48
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ.....	49
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	68
5.1 TARTIŞMA.....	68
5.2 SONUÇ	77
Kaynaklar	79
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	107

Şekil Listesi

2.1:	İnfertilite değerlendirilmesi	10
2.2:	Her iki tüpte obstrüksiyon olan örnek HSG görüntüsü	14
2.3:	Normal sperm hücresi	15
2.4:	PKOS over USG görünümü	16
2.5:	Normal ve PKOS hastalarında LH pulsatilitesi	20
2.6:	PKOS da androjenlerin rolü	21
2.7:	Steroidogenez yolağı	23
2.8:	Ferriman-Gallwey skoru	26
2.9:	Normal over ve PKOS overdeki inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri. enflamasyonu teşvik eden sitokinlerin ekspresyonu artarken, anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu azalır	31
2.10:	Klomifen sitratı takiben canlı doğum öngören normogram	35
2.11:	Dansite-gradyent yöntemi ve swim up yöntemi ile sperm hazırlama teknikleri	39
2.12:	Hazırlanmış spermilerin IUI işlemi ile uterin kaviteye verilmesi şematik gösterimi	39
4.1:	Hastaların klinik seyiri	51
4.2:	Gebeliği predikte eden optimal endometriyal kalınlık cut off değerinin ROC analizi ile araştırılması	62

Tablo Listesi

2.1:	PKOS tanı kriterleri	17
2.2:	PKOS kriterlerine göre potansiyel fenotipler ve özellikleri	18
2.3:	Androjen fazlalığına göre polikistik over sendromunun fonksiyonel sınıflandırılması	22
4.1:	PKOS'lu olguların demografik ve klinik özellikleri	52
4.2:	PKOS'lu olguların metabolik parametreleri	53
4.3:	PKOS'lu olguların hormonal parametreleri.....	53
4.4:	PKOS'lu olguların inflamatuvar belirteçleri	54
4.5:	PKOS'lu olguların siklus içinde ultrason bulguları.....	55
4.6:	Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	56
4.7:	Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında metabolik parametrelerin karşılaştırılması	57
4.8:	Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında hormonal parametrelerin karşılaştırılması.....	58
4.9:	Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması	59
4.10:	Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında siklus içindeki ultrason bulgularının karşılaştırılması.....	60
4.11:	Tüm parametreler içinden endometriyal kalınlık için prediktif olan parametrelerin generalize linear model ile araştırılması.....	61
4.12:	Tüm parametreler içinden gebeliği predikte eden parametrelerin generalize linear model ile araştırılması	62
4.13:	HCG trigger günü endometriyal kalınlık ile tüm parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması	63
4.14:	Endometriyal kalınlık ile tüm parametreler arasındaki ilişkinin spearman korelasyon analizi ile araştırılması	64
4.15:	PKOS hastalarında metabolik ve hormon parametreleri arasında korelasyon analizi.....	66

AFS.....	Antral Folikül Sayımı
AMH	Anti müllerian hormon
BMI.....	Body mass index
CC	Klomifen sitrat
DHEAS	ehidroepiandrosteronsülfat
DSÖ.....	Dünya sağlık örgütü
E2.....	Östradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology/ Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği
FAH	Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
Fka	Fetal kalp atımı
FOH.....	Fonksiyonel over hiperandrojenizmi
FSH	Folikül stimüle edici hormon
G sac	Gestasyonel sac
GnRH.....	Gonadotropin serbestleştirici hormon
HBA1C.....	Hemoglobin A1C
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HSG.....	Histerosalpingografi
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
L/S.....	Laparoskopi
OHSS.....	Overyan hiper stimülasyon sendromu
OKS	Oral kontreseptif ajanlar
PCOM	Polikistik over morfolojisi
PKOS	Polikistik over sendromu
POY	Primer overyan yetmezlik
SHBG	Seks hormon binding globulin
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TVUSG.....	Transvajinal ultrasonografi
17OHP.....	17 hidroksi progesteron

GİRİŞ ve AMAÇ

Çiftlerin bir yıl süreyle korunmasız düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen klinik gebelik oluşturmaması durumuna infertilite denir. Dünyada yaklaşık 186 milyon kişinin etkilendiği düşünülmektedir (1). İnfertilite nedenlerine bakıldığında yaklaşık %25'inin ovulasyon bozukluklarından kaynaklandığı görülmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) anovulasyonu 3 gruba ayırmıştır. Grup II olgular normogonadotropik normoöstrojenik olup ağırlıklı olarak polikistik over sendromu (PKOS) hastalarından oluşmaktadır (2).

PKOS, anovulatuvar infertilitenin önde gelen nedeni olup anovulasyona bağlı infertil vakaların %70-80'ini oluşturur (3). PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık görülen, klinik belirti ve bulguları heterojen, başlıca hiperandrojenizm, menstrüel disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle karakterize, endokrinolojik metabolik bir hastalıktır. PKOS'un etiyopatogenezi net olarak bilinmemektedir (4). İnfertilite, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM), dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi mortalite ve morbiditeyi arttıran metabolik durumlara neden olmaktadır. PKOS'lu kadınlarda anksiyete-depresyon gibi psikiyatrik problemlerin arttığı ve endometrium kanseri için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (5). 2003 yılında Rotterdam konsensüsünde oligo ve/veya anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi özelliklerinin en az iki tanesini karşılayanlar PKOS olarak kabul edilmektedir (6).

Son yıllarda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarla PKOS'ta metabolik disfonksiyon gelişimine katkısı olduğu düşünülen, düşük dereceli kronik inflamasyon tablosunun olduğu düşünülmektedir (7). İnflamatuvar

sitokinlerin, monosit kemoatraktan proteinlerin (MCP) artmış üretimi ve immün sistem hücrelerinin salınımı visceral yağ dokusu ve adipositlerde inflamatuvar yanıtı yol açar (8). PKOS hastalarında inflamasyonu teşvik eden sitokinlerin ekspresyonunun yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnflamatuvar belirteç seviyelerindeki denge over fonksiyonu için önemlidir. Eşit olmayan seviyelerde anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinler over disfonksiyonuna (steroidogenez ve bozulmuş foliküler olgunlaşma) katkıda bulunabilir. Deneysel ve klinik veriler, PKOS'lu kadınlarda endometriumun sağlıklı olanlarla karşılaştırıldığında artmış östrojen ve östrojen reseptör-alfa (ER- α) aktivitesi, azalmış progesteron reseptör (PR) ekspresyonu, artmış androjen reseptörleri, azalmış HOXA10 ekspresyonu, stromal fibroblastlarda IGFBP-1 ekspresyonunun inhibisyonu gibi implantasyon ve uterin reseptivite anormalliklerine neden olan faktörler saptanmıştır (9).

PKOS'ta inflamatuvar süreçlerin ve bu süreçlerin başlamasına gelişmesine katkıda bulunan faktörlerin araştırılması, hastalığın patofizyolojisini daha iyi anlamak ve tedavisi için son derece önemlidir

PKOS olan infertil hastalarda son 50 yıldır en çok tercih edilen ovulasyon indüksiyonu aracı klomifen sitrat olmuştur. Klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup östrojenik agonist ve antagonist özellikler sergileyen, steroid olmayan bir trifeniletillen türevidir (10).

Ovulasyon indüksiyonu için etki mekanizması, hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerine kompotetif bağlanarak endojen östrojenin “negatif feed back” etkisini ortadan kaldırmaktır. Ancak östrojenden farklı olarak hücre çekirdeğinde bulunan östrojen reseptörlerine daha uzun süre bağlı kalır. Bu da reseptör döngüsünü azaltarak östrojenin bağlanabileceği reseptör düzeyini azaltır. Hipotalamusta azalmış östrojen reseptör düzeyi dolaşımda bulunan gerçek östrojen miktarının az olduğu algısını oluşturarak kompensatuar olarak hipotalamusun yanıt vermesine yol açar. Östrojenin “negatif feed back” etkisinden kurtulan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı artarak hipofizden gonodotropin salınımında artışa neden olur; bu da folikül büyümesini uyarır (11).

Klomifen sitratın ovulasyon indüksiyonu sonrası %85'e varan etkileyici bir ovulasyon yanıtı olmasına karşın, gebelik oranları %35 - %40 seviyelerinde

beklenen gibi değildir (12). Bu durumdan öncelikle klomifen sitratın periferik anti-östrojenik etkisi ve uzun yarı ömrü (yaklaşık 3 hafta yarı ömrü vardır) sorumlu tutulmuştur. Bu durum menstrüel siklusun ilerleyen evrelerinde endometrial büyümeyi de engelleyerek implantasyonu bozduğu düşünülmektedir (13). Klomifen sitrat anti- östrojenik etki ile uterus kan akımı, endometriyum ve servikal mukus üzerine negatif etki etmektedir (12). Diğer ovulasyon indüksiyonu ajanları ile karşılaştırıldığında (letrozol gibi) kötü endometrial etki sonuçlarına rağmen hala en tercih edilebilir ajan olmasında şüphesiz ki letrozolün ovulasyon indüksiyonu için endikasyon dışı oluşundan kaynaklanmaktadır (13). Bazı kadınlar letrozole bazı kadınlar klomifen sitrata daha iyi yanıt vermektedirler (13). Bu nedneler ile klomifen sitrat ile uyarılan infertil PKOS kadınlarda hangi faktörlerin başarıyı öngördüğünü önceden bilmek ve rejimi buna göre hasta bazlı bireyselleştirmek tedavi başarısı açısından daha doğru olacaktır.

Bu tez çalışmasında klomifen sitrat ile ovulasyon induksiyonu ve ardından IUI uygulanan PKOS'lu kadınlarda, klinik ve inflamatuvar belirteçlerin endometrial kalınlık ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı. Bununla birlikte klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu sırasında düşük endometrium kalınlığının gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığı hipotezini test etmek ve gebeliği öngören optimal düşük endometrium kalınlığı değerini araştırmak hedeflendi.

GENEL BİLGİLER

2.1 İNFERTİLİTE

Çiftlerin bir yıl süreyle korunmasız düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen klinik gebelik oluşturmaması durumuna infertilite denir (14). Fekundite, bir menstrüel siklusta gebe kalıp canlı doğuma ulaşma olasılığı fekundabilite bir menstruel siklus içerisinde gebelik elde edebilme ihtimalidir (1). İnfertilite prevalansı son 30 yıldır değişmemekle birlikte %10-15 arasında saptanmıştır (15).

2.1.1 İnfertilite Nedenleri

Çiftlerin %30-40'ında erkekle ilişkili faktörler, %40-50'sinde ise kadınla ilişkili faktörler infertiliteden sorumludur. %10-15 çiftte ise açıklanamayan infertilite vardır (16). Kadına bağlı sebepler, ovulatuvar disfonksiyon, tubal hasar, endometriyozis, servikal faktörler, koital problemlerdir. Erkeğe bağlı infertilite nedenleri içinde nedenler pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenler yer alır. Bazı vakalarda hem erkek hem de kadın kaynaklı infertilite görülebilir (17).

2.1.1.1 Kadın İnfertilitesi Nedenleri

Yaş kadın fertilitasını etkileyen önemli faktördür. Başlıca sebep oositlerin hem miktarındaki hem de kalitesindeki düşüştür. Bir kadının yaşlandıkça oosit kalitesinin azalmanın nedeninin mayotik bölünmemedeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaşa bağlı oosit kalitesinde azalma için öngörülen mekanizmalar, fetal yaşam sırasında oluşan germ hücreleri

arasındaki farklılıklar, bir kadının yaşamı boyunca bekleyen germ hücrelerinde hasar veya oositi çevreleyen granüloza hücrelerinin kalitesinde yaşa bağlı değişiklikler içerir (18).

Kadın infertilitesinin en yaygın nedenleri aşağıdaki gibidir.

- Ovulatuvar disfonksiyon (%25)
- Endometriozis (%15)
- Pelvik adezyon (%12)
- Tubal obstrüksiyon (%11)
- Diğer tubal anormallikler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7)
- Uterin patolojiler (%5)

2.1.1.2 Ovulatuvar Nedenler

Kadına bağlı infertilitenin yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır. Menses düzensizliği, anovulasyon ve amenore ile ortaya çıkabilir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu anovulasyon oluşabilir. Olası anovulasyon nedenleri tablodaki gibi listeleyebiliriz (19).

Primer hipotalamik hipofiziyer disfonksiyon

Menarş ve perimenopozal immatürite
Yoğun egzersiz
Yeme bozuklukları
Stres
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm
Hiperprolaktinemi
Laktasyonel amenore
Hipofiz tümörü
Kallman sendromu
Hipotalamus/hipofiz bölgesine travma, radyasyon
Sheehan sendromu
Boş sella sendromu
Lenfositik hipofizitis

Diğer hastalıklar

Polikistik over sendrou (PKOS)
Hipertiroidizm ve hipotiroidizm
Hormon salgılayan tümörler (adrenal, overyan)
Kronik karaciğer böbrek hastalıkları
Cushing sendromu
Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)
Primer overyan yetmezlik (POY)
Turner sendromu
Androjen duyarsızlık sendromu

İlaçlar

Kombine oral kontraseptifler (OKS), Progesteron, antidepresan, antipsikotik, kortikosteroid, kemoterapötik kullanımı

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) anovulasyonu 3 gruba ayırmıştır ve hiperprolaktinemiye ek etiyoloji olarak tanımlamaktadır.

DSÖ anovulasyon sınıflandırması:

World Health Organization (WHO) Grup 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore)

Bu kadınlarda, gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan salgılanmasının azalması veya GnRH'ye hipofiz tepkisizliği nedeniyle düşük veya düşük normal serum folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonları ve düşük serum estradiol konsantrasyonları vardır.

WHO Grup 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon

Bu kadınlar normal miktarlarda gonadotropin ve östrojen salgılayabilir. Bununla birlikte, döngünün foliküler fazı sırasında folikül stimüle eden hormon (FSH) salgısı subnormaldir. Bu grup PKOS'ı olan kadınları içerir.

WHO Grup 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon

Birincil nedenler prematür overyan yetmezlik ve over direncidir.

Hiperprolaktinematik anovulasyon: Bu kadınlar anovulatuardır çünkü hiperprolaktinemi gonadotropini ve dolayısıyla östrojen sekresyonunu inhibe eder; düzenli anovulatuvar sikluslara sahip olabilirler, ancak çoğunda oligomenore veya amenore vardır. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

2.1.1.3 Tuba- Peritoneal Sebepler

Tubal patolojiler ve pelvik adezyonlar, oosit ve spermin tubadan normal taşınmasını engeller. Tubal geçişin bozulmasının en sık nedeni, klamidyaya veya gonore gibi patojenlerin neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalıktır. Tubal taşınmayı bozabilecek diğer durumlar arasında ciddi endometriozis, geçirilmiş operasyon veya tuba dışı enfeksiyondan kaynaklanan adezyonlar, pelvik tüberküloz ve salpingitis isthmica nodoza bulunur (20). Proksimal tubal tıkanma mukus tıkaçları veya uterotubal ostium spazmindan kaynaklanabilir; ancak gerçek anatomik tıkanıklığı yansıtmaz (21). Distal tubal tıkanıklığı olan kadınlarda in vitro fertilizasyonun (IVF) başarı oranını azaltan hidrosalpinksler görülebilir. Hidrosalpinkslerin çıkarılması IVF'in başarısını artırır. Sperm migrasyonunu engellemeye ek olarak, hidrosalpinksler, tubal içeriğin endometrial boşluğa geriye doğru akışıyla fertiliteyi azaltır ve bu da embriyo implantasyonu için olumsuz bir ortam yaratır. Tubal pasajı değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem histerosalpingografidir (HSG) (22).

2.1.1.4 Uterin Patolojiler

Leiomyom, endometrial polip, konjenital uterin anomaliler ve intrauterin adezyon fertiliteyi etkileyebilen uterin patolojilerdir. Myomların infertiliteye neden olup olmadığı ve myomektominin fertiliteyi artırıp artırmadığı tartışmalı bir konudur. Submukozal veya intrakaviter komponenti olan myomların implantasyon oranlarını düşürebileceği bazı çalışmalarca görülmüştür (23). İntrakaviter komponenti bulunmayan myomlar IVF sonrası implantasyon ve gebelik oranlarını düşürmezken, submukoz myomları olan ve endometriyal kavitede düzensizliği olan kadınlarda IVF sonrası implantasyon ve gebelik oranları myomu olmayan infertil kontrollere göre düşük bulunmuştur (24). Endometriyal polip, infertil hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Endometriyal poliplerin de myomlar gibi implantasyonu bozabileceği düşünülmektedir. Ancak poliplerin infertiliteye etkisi tartışmalı bir konudur ve hangi büyüklükteki poliplerin rezeke edilmesi gerektiği hakkında net bir konsensus yoktur. Yapılan çalışmalarda polip büyüklüğünün infertilite üzerine etkisi gösterilmemiştir (25). Uterin malformasyonlar, genellikle fertiliteyi etkilemezken olumsuz obstetrik

sonuçlara yol açar (26). Tekrarlayan gebelik kayıplarında uterin septum bilinen en önemli sebepleri arasındadır; uterin septum rezeksiyonu tedavisi bu hasta gruplarına önerilmektedir.

İntrauterin adezyon (Asherman sendromu), bazal endometrial tabakanın travmaya uğraması sonucu gelişmektedir. Myomektomi, septum rezeksiyonu, terapotik küretaj ve diğer uterin girişimler sonrasında da oluşabilmektedir. İntrauterin adezyon kendini amenore, hipomenore, ağrı, tekrarlayan düşük ve infertilite ile gösterebilir

2.1.1.5 Luteal Faz Defekti

Luteal faz defekti, korpus luteumun, endometriyumu implantasyona açık hale getirmek için gerekli olan yetersiz progesteron üretimi ile sonuçlanan anormalliklerini ifade eder. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 2015 tarihli bir komite görüşü, "progesteronun implantasyon süreci ve erken embriyonik gelişim için önemli olmasına rağmen, luteal faz defektinin infertiliteye neden olan bağımsız bir varlık olduğu kanıtlanmamıştır" sonucuna varmıştır. Luteal faz defekti için üzerinde anlaşmaya varılmış tanımlar, tanı testleri veya tedaviler yoktur (27).

2.1.1.6 Endometriyozis

Endometriozisli kadınlarda fertilitiyi azaltan mekanizmalar arasında pelvik adezyonlardan kaynaklanan anatomik defektler, endometrioma oluşumu, cerrahi rezeksiyon ile over dokusunda hasar, anormal ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon süreçlerini bozan sitokinler -büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi yer alır. İnfertil endometriozisde hasta yönetimi, infertilite değerlendirmesi (diğer faktörlerin de değerlendirilmesi), endometriozisin cerrahi evrelemesi ve hasta yaşı gibi faktörler göre yapılır (28).

2.1.1.7 Diğer nedenler

- Servikal nedenler

Servikal mukus ejakülattan spermli yakalayarak rezervuar görevi yapar. Bu şekilde spermin canlı kalma süresini uzatır. Konjenital malformasyonlar,

servikse travma, cerrahi, serviksin normal mukus üretememesine ve fertilitenin bozulmasına neden olabilir.

- Kalıtsal Trombofililer

Kalıtsal trombofililerin infertilite ile ilişkili görünmemektedir. Geniş bir retrospektif çalışma, faktör V Leiden ve lupus antikoagülanı da dahil olmak üzere yaygın trombofililerle infertilite arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ve in vitro fertilizasyon başarısının kalıtsal trombofililerle azalmadığını bildirmiştir. Bu nedenle, tekrarlayan infertilite tedavisinin başarısız olduğu durumlarda rutinde trombofili taraması ve tedavisi tavsiye edilmez (29–31).

- Otoantikorlar

Bazı otoimmün hastalıkları olan kadınlar, bu antikörlerin döllenme ve implantasyon üzerindeki doğrudan etkilerinden bağımsız olarak artan infertilite riski altındadır. Örneğin, sistemik lupus eritematozus ve myastenia gravisli kadınlarda POY tanımlanmıştır. Otoimmün ooforit, çoklu endokrin ve diğer organlara karşı otoantikörlerle ilişkili poliglandüler otoimmün yetmezliğinin tip I ve tip II sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Klinik pratikte infertil çiftlerin immün testi mevcut verilerle desteklenmemektedir (32).

- Çölyak hastalığı

Tedavi edilmemiş çölyak hastalığı olan kadınlarda infertilite, abort ve intrauterin büyüme geriliği dahil olmak üzere obstetrik anormalliklerin sıklığında artış olabilir (33).

- Genetik nedenler

İnfertil çiftlerin genel popülasyona göre daha yüksek karyotip anormallikleri (trizomiler, mozaikler, translokasyonlar, vb.) prevalansına sahip oldukları gösterilmiştir. Sıklığı fertilitenin nedenine ve klinik öyküye göre değişir. İnfertilite ile ilişkili en yaygın anöploidiler kadınlarda 45, X (Turner sendromu) ve erkeklerde 47, XXY'dir (Klinefelter sendromu) (34).

2.1.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilitenin tanınması, değerlendirilmesi ve tedavisi çoğu çift için streslidir. Klinisyen, çiftin depresyon, öfke, kaygı ve evlilik uyumsuzluğu gibi duygusal

durumunu göz ardı etmemelidir (35). İnfertilite için risk faktörü olmayan 35 yaş altı kadınlar 12 aylık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye alınmalıdır. 35-40 yaş arası kadınlar 6 aylık korunmasız cinsel ilişkiden sonra değerlendirilmelidir. 40 yaş üstü kadınlar, oligomenore amenoresi olan kadınlar, kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü olanlar, ileri evre endometriyozisi olanlar, bilinen ya da şüphelenilen tubal ya da uterin hastalığı olanlar, erkek partnerde ürolojik cerrahi öyküsü olan, bilinen cinsel işlev bozuklukları olan hastalar 6 aylık süreyi beklemeden değerlendirmeye alınmalıdır (36). İnfertilite değerlendirilmesinde incelemeler ve muayene eşlerin her ikisiyle birlikte yapılmalıdır.

İnfertilite değerlendirmesinin endikasyonları ve zamanlaması
Çocuk sahibi olamadığı için yardım arayan çiftlere infertilite değerlendirmesi endikasyonu vardır.
1. 12 aylık korunmasız ve sık cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye başlayın:
Kısırlık için risk faktörü olmayan 35 yaş altı kadınlar
2. Altı aylık korunmasız ve sık cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye başlayın:
35-40 yaş arası kadınlar
3. Altı aydan daha kısa bir süre korunmasız ve sık cinsel ilişkiye rağmen başvuruda değerlendirmeye başlayın:
40 yaş üstü kadınlar
Oligomenore/amenore olan kadınlar
Kemoterapi, radyasyon tedavisi veya ileri evre endometriyozis öyküsü olan kadınlar
Bilinen veya şüphelenilen rahim/tüp hastalığı olan kadınlar
Erkek partnerinde kısıklık veya testis ameliyatı, yetişkin kabakulak, iktidarsızlık veya diğer cinsel işlev bozuklukları, kemoterapi ve/veya radyasyon veya başka bir partnerle kısırlık öyküsü olan kadınlar

Şekil 2.1: İnfertilite değerlendirilmesi

2.1.2.1 Anamnez ve Fizik Muayene

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde detaylı bir anamnez önemli ipuçları taşımaktadır. Anamnez alınırken aşağıdaki bilgiler sorgulanmalıdır (36);

- İnfertilite süresi
- Daha önce kontrasepsiyon uygulanıp uygulanmadığı
- Primer /sekonder infertilite
- Menarş yaşı
- Menstruel siklusların düzeni-zamanı-sıklığı
- Koital frekans
- Sistemik hastalıklar
- Geçirilmiş cerrahiler

- İlaçlar, kemoterapi-radyoterapi öyküsü
- Sigara, alkol, esrar ve diğer uyuşturucu kullanımı
- Çevresel ve mesleki maruziyetler

Fizik muayenede, Vücut gelişimi ve yapısı incelenmeli, BMI hesaplanmalı, santral obeziteye olup olmadığına bakılmalıdır. Kılınma durumu, akne varlığı, memelerin gelişimi ve tiroid bezinin boyutları incelenmelidir. Androjen fazlalığı belirtileri (hirsutizm, akne, erkek tipi kellik, virilizasyon) bir endokrinopatinin (örneğin, hiper veya hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, polikistik over sendromu, adrenal bozukluk) varlığını düşündürebilir (37). Adneks veya douglasda hassasiyet veya kitleler kronik pelvik inflamatuvar hastalık veya endometriozis ile uyumludur. Vajinal/servikal yapısal anormallikler veya akıntı, Müllerian anomali, enfeksiyon veya servikal faktörün varlığını düşündürür (37).

2.1.2.2 Laboratuvar İnceleme

Over rezervinin değerlendirilmesinde mensesin 3.günü bazal FSH, LH, E2 testleri, antral folikül sayımı, anti-müllerian hormon (AMH) ölçümü, klomifen sitrat yükleme testi yer alır.

Over rezervini değerlendirmek için ideal bir test yoktur; testlerin koordinasyonu gerekmektedir. Bir folikülün gelişimini takip etmek için ultrason en doğru yöntemdir. Trans vajinal ultrason (TVUSG) ile antral folikül sayımı over rezervi değerlendirilmesinde kullanılabilir. Siklusun 3. günü bakılır ve 2-9 mm arasındaki antral foliküller sayılır. Düşük antral folikül sayısı ovaryan stimülasyona yanıtı ve tedavi başarısını öngörmeye yüksek özgüllüğe sahiptir. Adetin 3.günü bakılan FSH seviyesi 10IU/L'nin altında olması normal olarak değerlendirilir; FSH 10-15 IU/L sınırda değer olarak kabul edilir ve hastanın bireysel durumuna göre değerlendirilmelidir (38). E2 <80 pg/mL normal ovulasyonu gösterir; ancak başka eşik değerler de kullanılmaktadır (39). Klomifen sitrat yükleme testi yapıldığında (beş gün boyunca günde 100 klomifen verilir), hem 3. hem de 10. günde FSH'nin 10IU/L'den az olması, yeterli over rezervi olduğunu düşündürür (40). AMH, TGF-beta ailesinin bir üyesidir ve küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküller tarafından salgılanır. AMH seviyesi, primordial folikül havuzunun boyutunu yansıtır ve bir dizi klinik durumda over fonksiyonunun en iyi

biyokimyasal belirtici olabilir. Yetişkin kadınlarda, primordial folikül havuzu yaşla birlikte azaldıkça AMH seviyeleri kademeli olarak düşer. AMH 1.0 ng/mL-3.5 ng/mL arasında oluşu stimülasyona iyi bir yanıt olacağını gösterir. AMH adet döngüsü sırasında herhangi bir zamanda ölçülebilir (41-43).

Menses öncesi molimina semptomları (meme hassasiyeti, şişkinlik, yorgunluk, vb.) olan yaklaşık 28 günde bir düzenli adet gören kadınlar büyük olasılıkla ovüle olmaktadır. Bazal vücut ısı ölçümü ovulasyonu belirlemede kullanılabilir. Ovulasyondan sonra vücut sıcaklığında 0,1-0,3 derece artış olur; bu artış en az 10 gün sürer, buna bifazik bazal vücut sıcaklığı denir ve ovulasyonlu bir siklusu ifade eder. Ovulasyon en kolay şekilde, beklenen adetlerden yaklaşık bir hafta önce elde edilmesi gereken orta luteal faz serum progesteron seviyesi ile belgelenir. Tipik 28 günlük bir döngü için test 21. günde bakılan progesteron seviyesi >3 ng/mL yakın zamanda ovulasyonun kanıtıdır (44). Üriner LH kitleri, LH dalgalanmasının zamanlamasını tahmin etmede oldukça etkilidir. Yüzde 5 ila 10 yanlış pozitif ve yanlış negatif oranına sahiptir. Endometriyal biyopsi endometriumdaki salgı değişikliklerini saptamak için ovulasyon belirtici olarak kullanılabilir; ancak rutin kullanımda yeri yoktur (45). Sikluslar oldukça düzensiz ise, hasta anovülasyon nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Prolaktin, TSH, FSH seviyelerine bakılmalı ve PKOS açısından ayrıntılı şekilde değerlendirmelidir.

2.1.2.3 Görüntüleme Yöntemleri

Tubal açıklığın değerlendirilmesinde birinci basamak test HSG'dir. Uterus ve fallop tüplerini doldurmak için suda veya yağda çözünür kontrast madde kullanılır ve bunlar daha sonra floroskopi (iyonizan radyasyon) kullanılarak görüntülenir. HSG ayrıca submukoz fibroidler, T-shape uterus Dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ile ilişkili olabilir), polipler, sineşi ve konjenital Müllerian anomalileri de tanımlayabilir. HSG, peritubal yapışıklıkları veya endometriozisi saptamak için kullanışlı değildir. Daha önceki bir pelvik enfeksiyon, cerrahiye bağlı endometriozis veya pelvik adezyon olduğundan şüphelenilen hastalarda tanısal laparoskopi ve kromotubasyon önerilir. HSG uygulanan kadın alt grupları analiz edildiğinde, HSG'nin distal tubal oklüzyon veya majör distal tubal adezyonların teşhisi

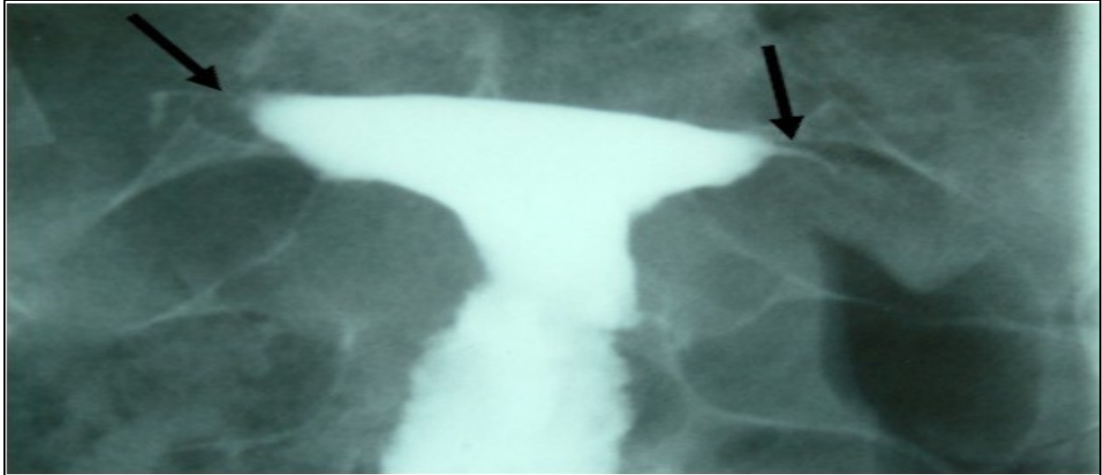
için çok yüksek özgülüğe ve duyarlılığa sahip olduğu, ancak proksimal tubal oklüzyon teşhisi için çok daha düşük özgülüğe sahip olduğu görülmüştür (31, 32).

Salin infüzyon sonohisterografi (SİS) endometriyal kavite hakkında bilgi sağladığı için uterus kavitesini değerlendirmede tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biridir. Rutin ultrasonografi şüpheli leimyomları saptamak için kullanılabilirken SİS intrauterin adezyonların, poliplerin ve konjenital uterin anomalilerin tanısında rutin ultrasonografiden çok daha duyarlıdır (48).

Histereskopi, intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart testtir. Ameliyathanede yapıldığında tanı anında tedavi imkanı da sunar. Submukoz myomlar, polipler, septum ve intrauterin adezyonların tanı ve tedavisinde kullanılır. Histeroskopi laparoskopi ile yapıldığında endometrial kavite ve pelvik yapılar aynı anda değerlendirilebilir (49).

İnfertilite değerlendirilmesinde laparoskopinin rolü tartışmalıdır. Laparoskopi invaziv ve pahalı bir yöntemdir. Hastanın ilk değerlendirmesi ardından endometriyozis veya diğer cerrahi patolojileri değerlendirmek amacıyla klinisyen hasta bazlı düşünerek laparoskopi kararı verebilir. Laparoskopiyle tubaları, uterusu, overleri ve pelvik anatomiyi ayrıntılı değerlendirmek mümkündür. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ve endometriozis tanısında altın standart yöntemdir.

Tubal açıklığı değerlendirmek için kromotubasyon ve uterin kaviteyi değerlendirmek için histeroskopi yapıldığında HSG ilk basamak tanı testi olarak kullanılmayıp atlanabilir (50).



Histerosalpingogram, infertilitesi olan bir hastada her iki fallop tüpünün (oklar) istmusunda tıkanıklık gösterir.

Şekil 2.2: Her iki tüpte obstrüksiyon olan örnek HSG görüntüsü

2.1.2.4 Semen Analizi

Semen örneği iki ila yedi günlük perhizden sonra alınmalı ve alındıktan sonraki bir saat içinde laboratuvara gönderilmelidir. Semen analizi WHO kriterleri baz alınarak değerlendirilir. Erkek faktörünün değerlendirilmesinde birden fazla yapılan semen analizi değeri esas olarak alınmalıdır. Semen analizi tekrarının en az 3 ay aralıklarla tavsiye edilmektedir (51).

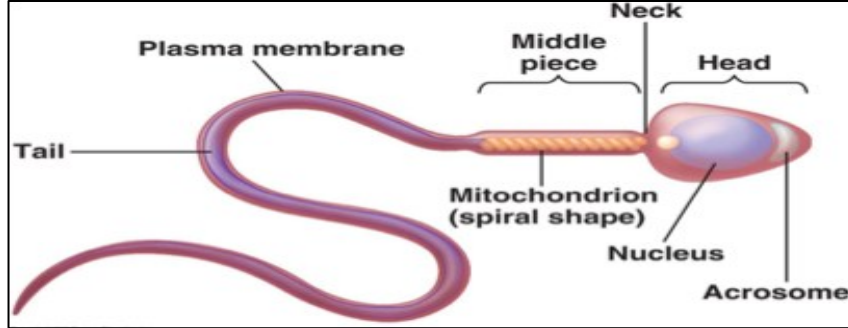
WHO'ya göre 2010 yılında semen analizinin referans değerleri aşağıdaki gibidir (52);

- Hacim – 1,5 mL (1,4-1,7)
- Sperm konsantrasyonu – 15 milyon/ml spermatozoa (12-16)
- Toplam sperm sayısı – 39 milyon/ml spermatozoa (33-46)
- Morfoloji – %4 Kruger'e göre
- Canlılık – %58 canlı (55-63)
- İleri hareketlilik(PR) – %32 (31-34)
- Toplam motilite (PR+NP) – %40 (38-42)

Semen analizi incelenirken bazı terimler aşağıda verilmiştir;

- Oligospermi: Sperm sayısının referans değerinden az olması
- Astenospermi: Sperm hareketinin referans değerinden az olması
- Teratospermi: Sperm morfolojisinin referans değerinden az olması
- Azospermi: Ejekulatta spermatozoa bulunmaması

- Aspermi: Ejekulatta semen olmaması



Şekil 2.3: Normal sperm hücresi

2.2 POLİKİSTİK OVER SENDROMU(PKOS)

2.2.1 Tanımı-Tarihçesi

Belirsiz ve muhtemelen çoklu etiyolojiye sahip heterojen, karmaşık bir genetik özellik olan PKOS, kadınlarda ovulasyon ve menstrüel düzensizlik, subfertilite ve infertilite, klinik olarak belirgin hiperandrojenizm ve metabolik disfonksiyon barındıran son derece geniş bir endokrinopatidir (53). Kadınların en sık görülen endokrin/metabolik bozukluklarından biri olarak kabul edilmektedir (53).

PKOS, ilk olarak 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlamadan en az 90 yıl önce sklerokistik overlerin varlığı fark edilmiştir. Stein ve Leventhal, polikistik over sendromunun ilk araştırmacıları olarak kabul edilmekle birlikte polikistik overleri ilk kez tanımlayan bilim insanı İtalyan tıp bilimcisi, doktor ve doğa bilimci Antonio Vallisneri'dir. 1721 yılında evli ve infertil bir kadının güvercin yumurtalığı büyüklüğündeki, beyaz, parlak yüzeyle overlerini saptayarak tanımlamış ve doküman etmiştir (54). 1935 yılında Irving Stein ve Micheal Leventhal'ın vaka sunumları yerine polikistik overleri, hirsutizmi ve amenoresi olan 7 vakayı değerlendirerek literatüre klinik triad sunmaları kritik bir eşik olmuştur (55). Bu hastaların laparotomi ile gözlem yapıldığı sırada farkedilen geniş overlerlerine, bilateral "over wedge rezeksiyon" olarak ifade edilen her bir overin ve korteksinin yarısını veya dörtte üçünün alındığı tekniğin uygulanması ile teşhisin yanı sıra tedavi için ilk adım atılmıştır. Pelvik

organların ultrasonla klinik olarak değerlendirilmesi ile birlikte 1981 yılında Swanson tarafından polikistik overin ultrasonografik bulguları literatüre sunulmuştur (55)



Şekil 2.4: PKOS over USG görünümü

2.2.2 PKOS Tanısı

Polikistik over sendromunun başlıca özellikleri androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve/veya polikistik overleri içerir (56). Rotterdam kriterleri kullanılarak, birçok hastaya öykü ve fizik muayene ile teşhis konulabilir. 2003 yılında toplanan konsensüs ile belirlenen Rotterdam Kriterleri'ne göre PKOS tanısı:

- Oligo ve/veya anovülasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler (ultrasonografi ile belirlenen over volümünün 10 ml ve üzerinde olması veya en az bir overde 2-9 mm çapında 12 ve üzeri follikül bulunması)

Tanı için bu kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir. Hiperandrojenizme neden olabilecek diğer nedenler ekarte edilmelidir.

2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği (Androgen Excess Society) tarafından yayınlanan kriterler ise;

- Hiperandrojenizm
- Over disfonksiyonu
- Androjen fazlalığı ile ilişkili diğer nedenlerin dışlanması şeklindedir.

Tablo 2.1: PKOS tanı kriterleri

	NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PKOS 2009
Kriterler	1) HA 2) OA	1) HA 2) OD 3) PKOM	1) HA 2) OD (OD ve/veya PKOM)
Sınırlamalar	İki kriterden ikisi de gerekli	Üç kriterden ikisi gerekli	İki kriterden ikisi de gerekli

Kısaltmalar: AE/PKOS, Androjen Excess and PKOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği); ASRM, American Society of Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Sağlığı Derneği); NIH, National Institute of Health (Ulusal Sağlık Derneği); ESHRE, *European Society of Human Reproduction and Embryology* (Avrupa Üreme Tıbbı ve Embriyoloji Derneği); HA, hiperandrojenizm; OA, Oligo-anovülasyon; OD, Ovulatuvar disfonksiyon; PKOM, Polikistik over morfolojisi (5).

2018'de yayınlanan Uluslararası PKOS kılavuzunda ise PKOS kriterleri; anovülasyon, klinik hiperandrojenizm veya ultrasonografik olarak PCO (her iki overde, over başına folikül sayısı ≥ 20 ve/veya over hacmi ≥ 10 ml) morfolojisi kriterlerinden herhangi ikisinin varlığı olarak tanımlandı. Çoklu sınıflandırma sistemlerinin kullanılması klinisyenler ve hastalar için kafa karışıklığı yaratır. Aralık 2012'de PKOS üzerine NIH Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayından alınan bir özet rapor, Rotterdam kriterlerinin en kapsayıcı olduğu için şimdilik kabul edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (57).

PKOS'un dört farklı fenotipi tanımlanmıştır. Fenotip A; biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm, oligo-ovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir. Fenotip B, hiperandrojenizm ve oligoanovülasyonu içerir. Fenotip C hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisini içerir. Fenotip D ise oligo-ovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir.

Not: NIH kriterleri yalnızca A ve B fenotiplerini, AE-PKOS Society kriterleri A, B ve C fenotiplerini ve Rotterdam kriterlerinin dört fenotipin tümünü içerir (58).

Tablo 2.2: PKOS kriterlerine göre potansiyel fenotipler ve özellikleri (59)

	Potansiyel Fenotipler															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenemi	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutizm	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulasyon	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polikistik over	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH Kriterleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Rotterdam Kriterleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
AE-PKOS Kriterleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						

2.2.3 PKOS Prevelansı

Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen 24 popülasyon çalışmasının 2016 meta-analizinde, PKOS oranları Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine göre %6, Rotterdam kriterlerine göre %10, Androjen Fazlalığı ve PKOS (AE-PKOS) kriterlerine göre %10 olarak bulunmuştur (53). PKOS prevalansı için tahmini oran yaklaşık %6 olacaktır. Bununla birlikte, genetik zemin de düşünüldüğünde yaştan bağımsız olarak tüm kadın popülasyonunu yansıtmamaktadır (60).

PKOS prevalansının artmasıyla ilişkili durumlar (61);

- Oligo-ovulatuvar infertilite
- Obezite
- Tip 1-2 Diyabetes Mellitus (DM)
- Prematür adrenarş hikayesi
- Ailede PKOS öyküsü
- Etnisite (Meksika Amerikalı, Avusturalyalı)
- İlaçlar (Valproik asit)

2.2.4 PKOS Patogenezi

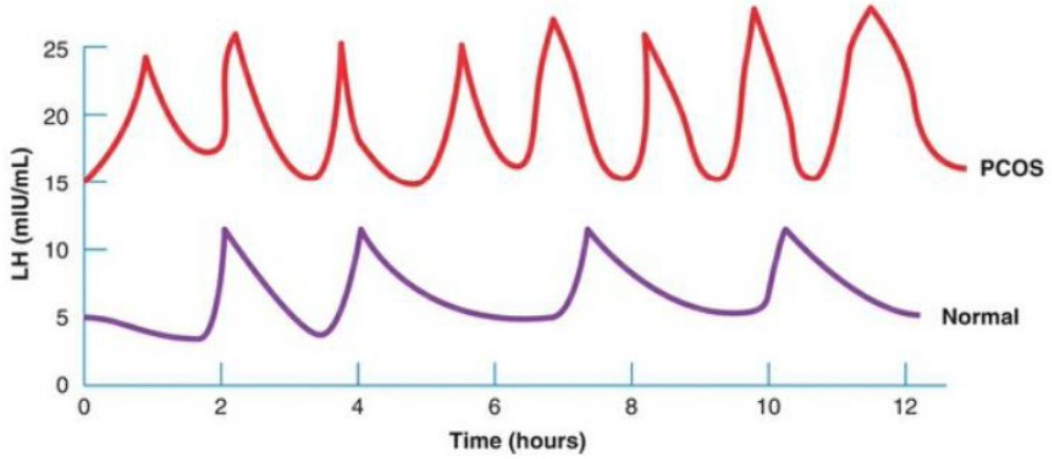
Normalde menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve böylece hipofizden FSH sekresyonu artar. Bu artış, foliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan foliküler duyarlılığı devam ettirir. Bu da foliküler mikro çevredeki androjenik üstünlüğün östrojenik üstünlüğe dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivinin birlikte etki göstermesi, ovulasyon

ve luteinizasyon için gerekli olan, granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol (E2) seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif feedback etki ile de siklus ortasında LH salınımı, oositin ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte E2 düzeylerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH düzeyleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon düzeyleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur (62).

PKOS'lu bireylerin yaklaşık %90'ında anormal ovaryan androjenik işlev vardır. Olguların yaklaşık yarısında insülin direnci, obezite veya LH fazlalığı bulunur. Bu nedenle, PKOS'taki ortak payda, hiperinsülinizm, patofizyolojide önemli olmayan ancak yaygın bir ağırlaştırıcı faktör olan over hiperandrojenizmi gibi düşünülmektedir. LH fazlalığı ve obezite eğilimi, altta yatan ovaryan hiperandrojenizm ve hiperinsülinizme ikincil bir sebeptir(63).

PKOS, kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM ve metabolik sendroma benzer karmaşık bir genetik özelliğe sahiptir. PKOS'un gelişimini ve özelliklerini desteklemek için birden fazla genetik varyant ve çevresel faktörler etkileşime girer. PKOS'un kalıtsal temeli, ikiz çalışmaları ve etkilenen kadınların birinci derece kadın akrabalarında PKOS prevalansının arttığını gösteren raporlarla oluşturulmuştur (60). Potansiyel genetik hedefler, gonadotropin sekresyonunu ve etkisini, over folikülogenezini, insülin salgılanmasını ve etkisini ve androjen biyosentezi düzenleyen genleri içerir. Çalışmalarda PKOS ile ilişkili olduğu düşünülen pek çok gen tanımlanmıştır. GWAS, *DENND1A*, *DENND1A.V1*, *THADA* be genlerden bazılarıdır.

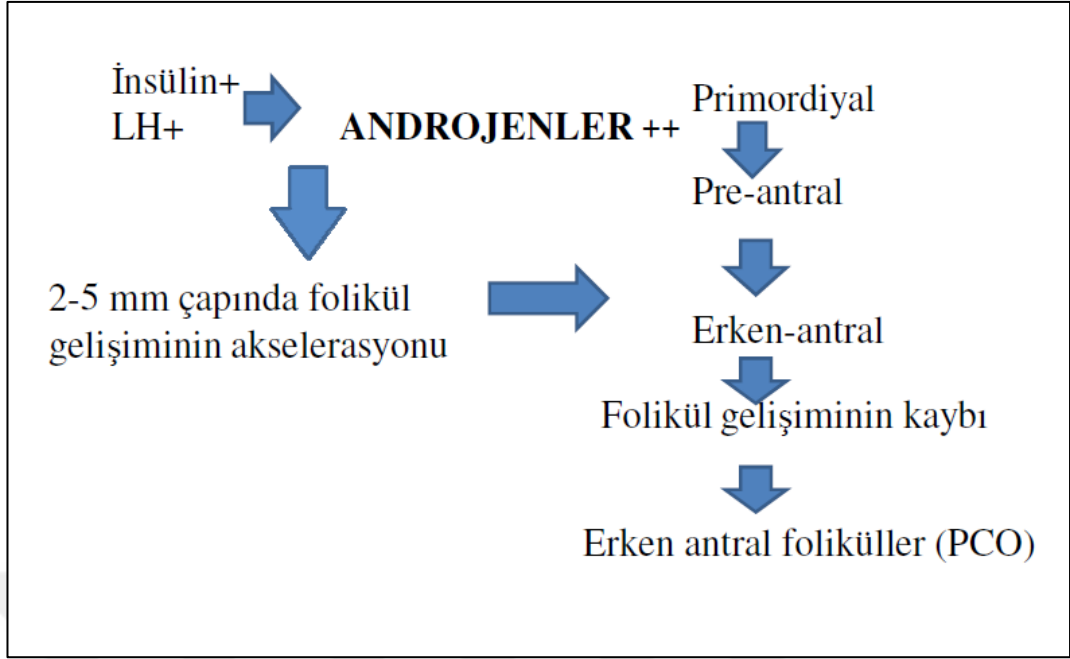
Artmış LH etkisinin de PKOS'ta etkili olduğu düşünülmektedir. Daha yüksek serum LH konsantrasyonlarında artmış LH nabız frekansı ve amplitüdü vardır (64). Ancak, PKOS'lu obez kadınlarda serum LH seviyesi düşük olma eğilimindedir (65). LH reseptörü polikistik overlerden gelen tekal ve granüloza hücrelerinde aşırı eksprese edildiğinden, over seviyesindeki LH etkisi PKOS'ta arttırılabilir (66). PKOS'lu hastalarda LH beta-alt biriminin ve GWAS'ta *FSHR*, *LHCGR* ve *FSHB*'ye yakın lokusların genetik varyantları bildirilmiştir (67).



Şekil 2.5: Normal ve PKOS hastalarında LH pulsatilitesi (62)

Artan LH / FSH oranı, over foliküllerindeki teka hücrelerinde androjenlerin aşırı salgılanmasını daha da artırır. Foliküler androjenlerdeki artış, foliküler gelişimi bozar ve gonadotropin salgılatıcı hormon frekansının progesteron tarafından normal inhibisyonunu azaltır böylece PKOS fenotipinin gelişimini daha da teşvik eder (68). GnRH'nin pulsatil salınımındaki anormalliklerin, en azından bazı hastalarda PKOS gelişiminin altında yatabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, muhtemelen aşırı lokal AMH üretimine sekonder olarak, PKOS'lu kadınların overlerindeki foliküler seviyelerde FSH'nin etkilerine karşı direnç olduğuna dair kanıtlar vardır (69).

PKOS'ta, dominant folikül seçimi anormaldir, yetersiz FSH stimülasyonu ve FSH etkisinin lokal inhibisyonu vardır. Örneğin, klomifen sitrat veya aromataz inhibitörleri gibi antiöstrojenlerin uygulanması yoluyla tek başına FSH'nin artan hipofiz salgılanması, genellikle PKOS'ta normal foliküler büyümenin ve ovulasyonun yeniden başlamasıyla sonuçlanacaktır (70). Dolaşan aşırı androjenler ise cildin pilosebace birimleri üzerinde etki ederek sendromun kutanöz belirtilerine, örneğin hirsutizm ve akneye neden olur. Aşırı intraovarian androjenik ortam, oligo-anovulasyon ve sıklıkla polikistik over morfolojisi (PCOM) olarak ortaya çıkan granüloza hücre disfonksiyonuna neden olur.



Şekil 2.6: PKOS da androjenlerin rolü

PKOS vakalarının üçte ikisinde görülen fonksiyonel over hiperandrojenizmi (FOH), Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRHa) ile stimülasyon testine 17 hidroksi progesteron (17-OH P) aşırı duyarlılığı ile ayırt edilir. Bununla birlikte üçte birinde, yalnızca bir deksametazon androjen baskılama testine (DAST) yanıt olarak yükselmiş bir testosteron tarafından saptanır. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyesi ile ilişkili olan adrenokortikotropik hormon (ACTH), dehidroepiandrosteron (DHEA) aşırı tepkisi ile ayırt edilir. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm en sık FOH ile birlikte ortaya çıkar, ancak FOH (izole fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH)) yokluğunda da ortaya çıkabilir.

Tablo 2.3: Androjen fazlalığına göre polikistik over sendromunun fonksiyonel sınıflandırılması

PCOS işlevsel türü	androjen kaynağı	GnRHa testi: 17OHP yanıtı	DAST testosteron yanıtı	ACTH testi: DHEA yanıtı	PCOS arasındaki yaygınlık
Tipik PCOS (PCOS-T)	Birincil FOH (tipik FOH)	Yüksek ^a	%92,5 ile yüksek	%28'de yüksek (ilgili FAH)	%67 ^Δ
Atipik PCOS (PCOS-A)	Birincil FOH (atipik FOH)	Normal ^a	Yüksek	%30'da yüksek (ilgili FAH)	%20
	İzole birincil FAH (izole FAH)	Normal	Normal	Yüksek	%5
	FOH veya FAH'sız PCOS (atipik obezite veya idiyopatik atipik PCOS)	Normal	Normal	Normal	%8

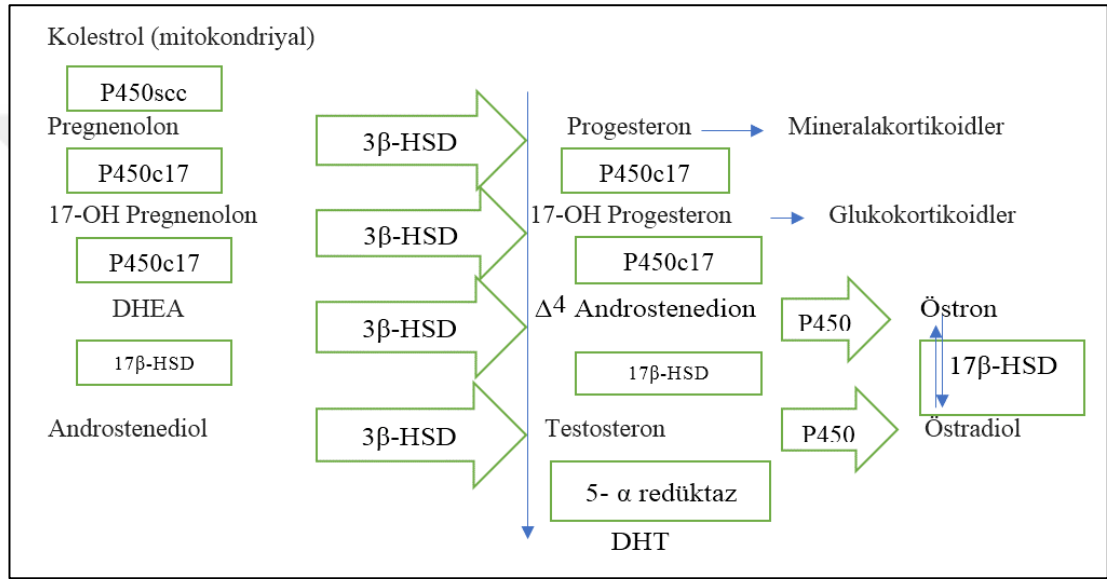
(Kısaltmalar; PKOS: polikistik over sendromu; GnRHa: gonadotropin salgılayan hormon agonisti; 17OHP: 17-hidroksiprogesteron; DAST: deksametazon androjen baskılama testi; ACTH: adrenokortikotropik hormon (kortikotropin); DHEA: dehidroepiandrosteron; FOH: fonksiyonel over hiperandrojenizmi; FAH: fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (71))

PKOS'ta steroid salgılama paterni tipik olarak kolesterolden androjenlere ve östrojenlere kadar tüm steroidojenik yolun aşırı aktivitesini gösterir. 17OHP'deki belirgin yükselme, CYP17A1 geni tarafından kodlanan sitokrom P450c17 aktivitelerinin düzensizliğinden kaynaklanmaktadır (72). Sitokrom P450c17, hem 17-hidroksilaz hem de 17,20 liyaz aktivitesine sahiptir ve androjen oluşumunda hız sınırlayıcı adımdır.

Over içindeki androjen üretimi normalde birçok denetimsel mekanizma altında kontrol altındadır. Androjen östrojen oluşumu için substrat olarak gereklidir (72). Ancak aşırı androjen over foliküler gelişimini bozar. Antral folikül aşamasında LH, teka hücrelerini androjen oluşturması için uyarır. FSH, granüloza hücrelerini östrojen oluşturması için uyarır. Teka hücresi androjen üretimi, intraovarian (parakrin/otokrin) mekanizmalar tarafından negatif feedback ve östrojen üretimi ile koordine edilir. Over içinde, LH'ye verilen yanıt, down -regülasyon ve up -regülasyon süreçleri arasındaki denge ile modüle edilir. Down- regülasyon, yüksek LH seviyelerinde meydana gelen LH reseptör bağlama bölgelerinin desensitizasyonundan ve androjenler tarafından P450c17 aktivitelerinin inhibisyonundan kaynaklanır. Down -regülasyon, P450c17 aktivitelerini, özellikle insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ve inhibin tarafından dengelenir.

İnsülin ve proinflatuar sitokinler (örneğin, TNF alfa, interlökin-1 ve 6 ve lipopolisakkarit) lipid dokusu, bağırsak mikrobiyaya gibi over dışı faktörler

tarafından bozulabilir. Bunlar ayrıca P450c17 aktivitelerini up -regüle ederken, diğer sitokinler (örneğin interlökin-22) androjenik enzimleri down -regüle eder (73). PKOS'ta aşırı intraovarian androjen, anovülasyon ve PCOM'un altında yatan granüloza hücre işlev bozukluğuna neden olur. Yüksek androjen seviyeleri aşırı sayıda küçük folikülün büyümesini uyarır. Öncelikle artan granüloza hücre proliferasyonundan kaynaklanan erken folikül büyümesi, PKOS'lu kadınlarda artan AMH düzeylerinden sorumludur (74).



Şekil 2.7: Steroidogenez yolağı

Kısaltmalar: StAR, Steroidojenik akut regülatör protein; P450scc, Kolesterol yan zincir klevaj enzimi; Δ⁴ Androstenedion, 4- Androstenedion; P450c17, 17 alfa hidroksilaz; 17-OH Pregnenolon, 17 hidroksi pregnenolon; DHT, Dihidrotestosteron; DHA, Dihidroepiandrostenion; 3β-HSD; 3-Betahidroksisteroid dehidrogenaz; 17β-HSD, 17-Beta hidroksisteroid dehidrogenaz; P450 aro, P450 aromataz; 5- α redüktaz, 5- alfa redüktaz; 17-KSR, 17-Ketosteroid redüktaz; 17- α hidroksilaz, 17- alfa hidroksilaz (75)

PKOS'lu hastaların oral glukoz tolerans testine yanıt olarak hiperinsülinemik olduğu gözlemlenmiştir. İnsülin direncinin ve kompensatuar hiperinsülinemi gelişimi PKOS'ta sık görülen bir bulgudur. İnsülin direnci için pankreatik beta hücresi kompanzasyonu, artan insülin seviyelerine yol açar, bu da teka hücresinden androjenlerin salgılanmasını uyarır ve hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini inhibe eder sonuç olarak serbest androjenlerde artış meydana gelir (69,70). Obezite varlığı insülin direncini, hiperinsülineminin derecesini, ovulasyon ve menstrüel disfonksiyonun

ciddiyetini, PKOS'ta gebelik sonucunu kötüleştirir (76). Obezite artan metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk faktörleri ve prevalansı ile ilişkilidir. PKOS riskinin obezite derecesi ile orta derecede artmasına ve eşlik eden obezite varlığı ile PKOS'un metabolik özelliklerinin kötüleşmesine rağmen obezitenin kendisinin PKOS'a neden olup olmadığı hala belirsizdir (77). Ancak bazı çalışmalarda düşünüldüğü kadar sık obezite frekansının PKOS hastalarında olmadığını da göstermiştir (78). Bu konudaki çalışmaların objektif verilerle tekrar doğrulanması gerekmektedir.

PKOS, gelişimi muhtemelen bir dereceye kadar çevresel faktörlerden (örneğin, diyet ve obezite gelişimi) ve daha da önemlisi bir dizi farklı genetik varyanttan etkilenen karmaşık bir genetik özelliktir. Duyarlı bir genotip, androjen biyosentezini ve etkisini, gonadotropin salgılanmasını ve etkisini, over folikülogenezini, insülin salgılanmasını ve etkisini düzenleyen genlerdeki varyasyonlardan kaynaklanabilir (79).

2.2.5 PKOS Klinik Görünümü

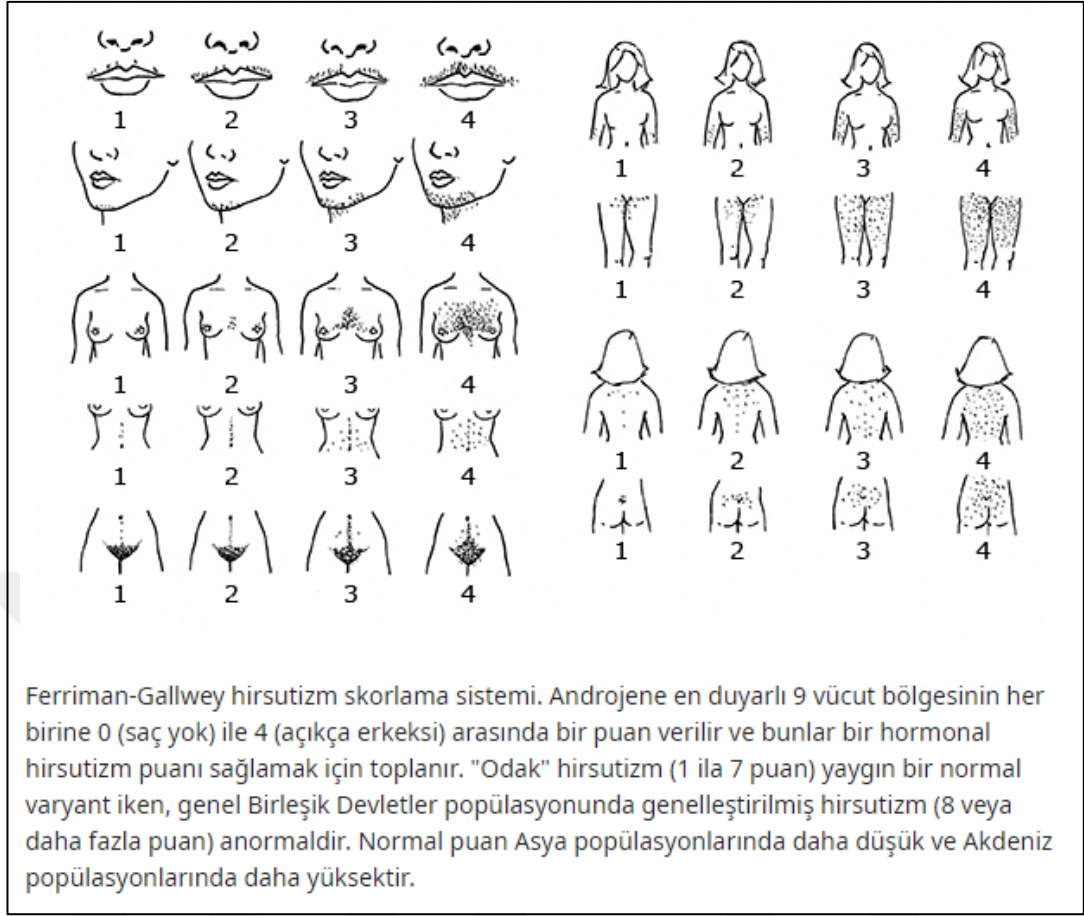
PKOS, klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizm ile birlikte obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, karaciğer yağlanması, obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili risk faktörleri dahil olmak bir çok parametreyi içerir. PKOS'un özellikleri şunlardır (53):

- Menstrüel disfonksiyon –Tipik olarak peripubertal dönemde başlar, menarş gecikebilir. Adet düzeni tipik olarak oligomenore (bir yılda dokuzdan az adet) ve daha az sıklıkla amenore (ardışık üç veya daha fazla ay boyunca adet görmeme) şeklindedir. PKOS'lu kadınların menstrüel siklusu genellikle 40 yaşından sonra düzene girer (53,80).
- Hiperandrojenizm – Klinik belirtileri (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) ve/veya yüksek serum androjen konsantrasyonlarını (yani hiperandrojenemi) içerir. PKOS'lu kadınların çoğu, hiperandrojenizmin hem klinik hem de biyokimyasal belirtilerine sahiptir. Sesin sertleşmesi ve klitoromegali gibi daha şiddetli androjen fazlalığı gibi nadir görülürden durumlarda over hipertekozisi veya androjen salgılayan bir tümör düşünülmelidir. Hirsutizm, erkek dağılımında aşırı terminal (kalın, pigmentli) vücut kılları olarak tanımlanır ve üst dudak, çene, periareolar bölge, midsternum ve alt karın linea albası boyunca görülür (53,80).

- Polikistik overler – Overlerin tipik polikistik görünümü, düzensiz adetleri ve hiperandrojenizmi olan kadınların çoğunda transvajinal ultrasonda görülür. Ancak bu ultrason görünümü, normal döngülü kadınlarda da görülebileceğinden spesifik değildir (53,80).
- Metabolik sorunlar/kardiyovasküler riskler – PKOS’lu kadınların yaklaşık %40 ile %85’i, aynı yaştaki kontrollere kıyasla fazla kilolu veya obezdir. İnsülin direnci, PKOS’lu hem zayıf hem de obez kadınlarda (sırasıyla %30 ve %70) mevcuttur (80). PKOS’lu kadınlar tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı açısından yüksek risk altındadır. PKOS ile ilgili diğer klinik belirtiler arasında alkolsüz steatohepatit ve uyku apnesi bulunur (53,80).
- Emasyonel durum – PKOS duygudurum bozuklukları (depresyon ve anksiyete), bozulmuş yaşam kalitesi ve yeme bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (81).

Adet düzensizlikleri ve hiperandrojenizm semptomları (sivilce, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi) ile başvuran üreme çağındaki her kadında PKOS tanısından şüphelenilmelidir. Fazla kilonun veya obezitenin varlığı şüpheyi daha da artırmalıdır. Bazı kadınlar tek başına ya oligomenore ya da hiperandrojenik semptomlarla başvurur. Ultrasonda polikistik overler izlenen ve PKOS’un başka klinik özellikleri olmayan kadınlarda PKOS yoktur (53,80).

Fizik muayenede hirsutizm derecesini değerlendirmek için Ferriman-Gallwey skorunu kullanımı önerilir (82).



Şekil 2.8: Ferriman-Gallwey skoru

Hiperandrojenik semptomları olan (oligomenore ile birlikte veya olmadan) kadınlarda serum androjenlerinin ölçülmesi, diğer böbrek üstü patolojileri gibi başka durumları ekarte etmek için önerilir (83). 17-hidroksiprogesteron, **total testosteron**, serbest testosteron (rutin önerilmiyor), DHEAS, androstenedion (rutin önerilmiyor) gibi tetkiklerle değerlendirilmelidir (84).

Oligomenoresi olan herhangi bir kadında, düzensiz adet kanamalarının diğer nedenleri araştırılmalıdır. Bu testler arasında hCG, prolaktin, TSH ve FSH bulunmaktadır. Genelde LH ölçülmesine gerek yoktur; yükselmiş bir LH-FSH oranı, PKOS tanısı için bir kriter değildir. Geçmişte, birçok klinisyen LH:FSH oranı ≥ 2 PKOS tanı kriteri olarak kullansa da LH:FSH oranı hiçbir zaman tanı için bir kriteri olmamıştır ve kullanımı yanıltıcı olabilir. Serum AMH konsantrasyonları genellikle normalin üst aralığındadır; PKOS'lu kadınlarda belirgin şekilde yüksektir (85).

Transvajinal ultrason (TVUS) bazı kadınlarda polikistik over morfolojisine sahip olup olmadıklarını belirlemek için yapılır. Ultrason yapmak endike değildir. Örneğin; hastanın hem oligomenore hem de hiperandrojenizmi varsa ve PKOS dışındaki nedenler ekarte edilmişse, PKOS tanı kriterleri karşılanır ve ultrason gerekli değildir (86). Polikistik overler için ultrason kriterleri 1986'daki ilk ultrason tanımından bu yana gelişmiştir. Kistlerin değil folikül sayısı ve boyutunun bir ultrason teşhisi ile ilgili olduğuna dikkat etmek önemlidir. PKOM'u tanımlamak için yeterli özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğu kabul edilen Rotterdam kriterleri, her iki overde 2 ila 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığını ve/veya artmış over hacmini (>10 mL) (over hacmi: 0,5 x uzunluk x genişlik x kalınlık formülü kullanılarak hesaplanmıştır) içerir. Bu tanıma uyan bir over, PCOM'u tanımlamak için yeterlidir (87). Bazı raporlarda, menstrüel döngüsü normal olan kadınların yüzde 50'sinden fazlası, her bir overde 12 veya daha fazla küçük folikül barındırdığı tesbit edilmiştir (86). Bu süreçte 2003 Rotterdam ultrason kriterlerinin geçerliliğini yeniden gözden geçirilmesiyle ilgili bir dizi yayın oluşturulmuştur. Bu kriteri over başına 20-25 folikül olan yayınlar olmakla beraber yaşa göre değerler belirleyen yayınlar da vardır(88).

PKOS'lu kadınların çoğunda, anormal gonadotropin salgılama dinamikleri vardır. En yaygın LH seviyelerinde ve LH nabız frekansı -genliğinde bir artış olmasıdır (89). Yüksek serum LH seviyesinin olmaması PKOS tanısını dışlamaz. FSH serum konsantrasyonu PKOS da normal veya düşük olabilir; bu da normal döngülü, erken foliküler fazlı, genç kontrol kadınlarıyla karşılaştırıldığında LH/FSH oranının yükselmesine neden olur. Bununla birlikte, ne yüksek serum LH konsantrasyonu ne de artan LH/FSH oranı, PKOS için tanı kriterlerinin bir parçası değildir (90).

2.2.6 PKOS'un Uzun Dönem Etkileri

PKOS'ta, anovülasyonla ilişkili düşük progesteron düzeylerinin varlığında endometriumun östrojen tarafından kronik olarak uyarılması, endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinom riskine neden olabilir. PKOS'lu 12.000'den fazla kadını içeren (tedavi öyküsü hakkında bilgi içermeyen) ulusal bir kohort çalışması, PKOS olmayanlara göre endometriyal kanser riskinin arttığını bildirmiştir (91). PKOS'lu kadınlarda nadiren ovulasyon olur

ve bu nedenle gebe kalmaları genellikle daha uzun sürer. Çoğu olmasa da, PKOS'a bağlı oligomenoresi olan ve doğurganlık isteyen kadınların çoğu, sonunda ovulasyon indüksiyon tedavilerine tabi tutulur. PKOS'lu kadınlar, hipotalamik amenoreli kadınlara kıyasla, klomifen sitrat ile tedaviden sonra ovulasyon oranına göre daha düşük gebe kalma oranına sahip olduklarından, infertilite için başka sebeplere de sahip olabileceği düşüncesi oluşmuştur. Bu sebeple infertilite, PKOS'un orijinal tanımına dahil edilmiştir (92).

PKOS'lu kadınlarda gebelik komplikasyonları riski artar. PKOS'lu kadınlarda spontan düşük oranı, genel obstetrik popülasyondaki taban çizgisinden %20-40 daha yüksektir. Ek olarak, PKOS'lu kadınlar abortus, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), hipertansiyon ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları açısından daha yüksek risk gösterirler. Bu sorunlar onları daha yüksek erken doğum ve sezaryen riskine maruz bırakır (93).

Kesin prevalansı belirlemek için kontrollü, sistematik bir çalışma yapılmamasına rağmen çoğu araştırmacı PKOS'lu kadınların en az yarısının obez olduğunu bulmaktadır. PKOS'lu kadınların çoğu, normal kadınlara kıyasla obeziteden bağımsız olarak hiperinsülinemik ve insüline dirençlidir. Hiperandrojenizmin PKOS'un insülin direnci üzerinde küçük bir etkisi vardır. Bununla birlikte, hiperinsülinemi hem doğrudan (over teka hücresinde androjen biyosentezinin uyarılması yoluyla) hem de karaciğer tarafından seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretimi üzerindeki baskılayıcı etkileri ile dolaylı olarak hiperandrojenizme katkıda bulunur (94).

Alkolsüz steatohepatit (NASH) dahil olmak üzere alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) prevalansı PKOS'lu kadınlarda artmıştır (95). Uyku apnesi PKOS'lu kadınlarda sık görülür; PKOS'lu kadınlar uyku apnesi ve gündüz aşırı uykululuk belirtileri ve semptomları hakkında sorgulanmalıdır. PKOS'lu kadınlarla ilgili çoğu çalışma, düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve yüksek trigliserit konsantrasyonlarının, insülin direnciyle ilişkili olduğunu ve ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolde bir artış olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler hastalığın biyokimyasal bir göstergesi olan C-reaktif proteinin (CRP) serum konsantrasyonları, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak yüksek görünmektedir.

2.3 PKOS'TA UTERİN FAKTÖRLER

PKOS'lu kadınların bir kısmı yardımcı üreme teknolojilerine veya ovülasyon indüksiyonuna gereksinim olmaksızın gebe kalabilse de büyük çoğunluğu anovulatuvar infertilite gösterir (96). PKOS infertilitesine yalnızca anovülasyon perspektifinden yaklaşmak, tedavi başarısızlığını ve obstetrik komplikasyonları öngörmeye, Hosseinzadeh ve arkadaşlarının da söylediği gibi bir "Unutulmuş Uterus" kompleksi yaratmaktadır. PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda menstrüel siklus disfonksiyonuna yol açan artmış östrojen ve östrojen reseptör-alfa (ER- α) aktivitesi, azalmış progesteron reseptör (PR) ekspresyonu, artmış androjen reseptörleri; implantasyon ve uterin reseptivite anormalliklerine neden olan azalmış HOXA10 ekspresyonu, stromal fibroblastlarda IGFBP-1 ekspresyonunun inhibisyonu, artmış heparan sülfat düzeyleri, inflamasyonun önemli mediatörlerinden IL-6 ve matriks metalloproteinazlarının artışı saptanmıştır (97). İmplantasyon ovülasyondan sonraki yaklaşık 6 gün -implantasyon penceresi- içerisinde gerçekleşir. Progesteron etkisi, endometrial stromal hücrelerin desidualizasyonunu destekler. Endometrial stromada desidualize fibroblastlar, plasental gelişimden önce gelişmekte olan embriyo için bir beslenme kaynağı sağlayarak, sitoplazmada glikojen ve lipidlerin birikmesiyle sonuçlanan morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere uğrarlar. Progesteronun desidualizasyon üzerindeki etkisi, diğer sinyal yollarının ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna da bağlıdır. Etkileşen transkripsiyon faktörleri arasında forkhead box class O protein ailesi (FOXO1) ve Homeobox A ailesinin (HOXA10) bir üyesi bulunur. Bu transkripsiyon faktörleri, endometrium ve endometrial reseptivitenin farklılaşmasında hayati bir rol oynar. HOX genleri, seks hormonunun işlevine aracılık etmekten sorumludur ve her siklus sırasında stromal hücrelerin çoğalması, farklılaşması için gereklidir. HOX genleri aynı zamanda Müllerian kanalın gelişiminde de anahtar rol oynamaktadır (98,99). Cermik ve arkadaşları, kontrollere kıyasla oligo-anovulatuvar PKOS hastalarının endometriyumunda HOXA10 ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir. Aynı çalışma, yüksek testosteronu, PKOS hastalarının endometriyumunda HOXA10 ekspresyonunun negatif düzenleyicisi olarak tanımladı: çünkü in-vitro testosteron ile tedavi edilen

kültürlenmiş endometrial hücrelerde HOXA10 ekspresyonunun down-regülasyonu kaydedildi (100).

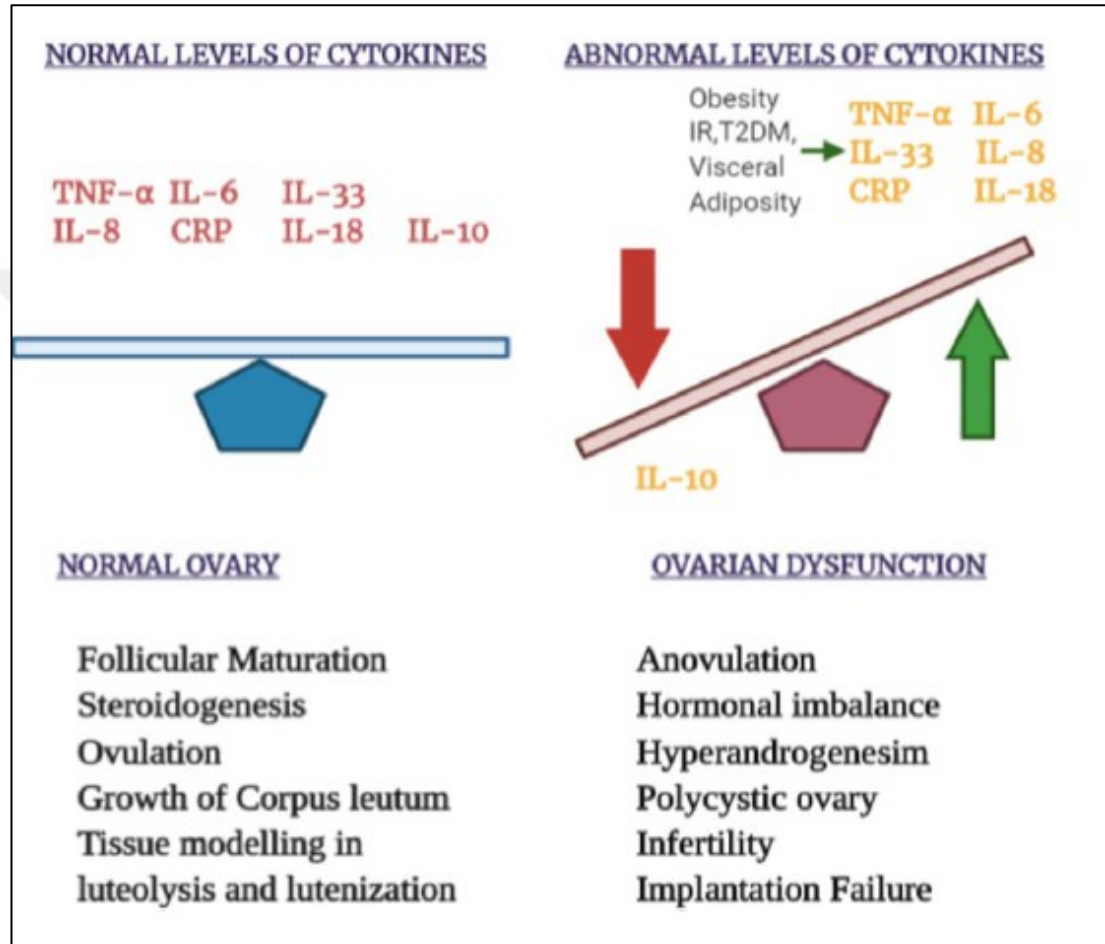
PKOS'un endometrium üzerine etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma olmasına rağmen, uterus morfolojisini ve işlevini nasıl etkilediğine ilişkin veriler kısıtlıdır. Leonhardt ve arkadaşları, PKOS ve kontroller arasında myometriyal morfolojide hiçbir farklılık olmadığını saptadılar (101). 2018'de yayınlanan bir çalışmada ise günlük DHEA-S enjeksiyonu ile suprafizyolojik androjene maruz bırakılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada hücre proliferasyonu, kollajen organizasyonu ve su absorpsiyonundaki değişikliklerin bir sonucu olarak endometrial, subendometrial ve myometrial alanlarda kalınlaşma saptanmıştır (102). Bu veriler PKOS'de artan abortus ve preterm eylemi açıklamaya yardımcı olabilir.

2.4 PKOS VE İNFLAMASYON

Sitokinler, spesifik immün hücre tipleri tarafından sentezlenen hücreler üzerinde büyük etkisi olan sinyal proteinleridir (103). Overlerde lökositler, oositler ve foliküler hücreler tarafından salgılanır (103). Bu sinyal moleküllerinin overlerde sentezi, over fonksiyonunun düzenlenmesinde hem parakrin hem de otokrin olarak işlev görür (104,105). Sitokinler gonadal steroidlerin sentezini, folikülogenez, steroidogenez, luteogenez, over hücrelerinin proliferasyonu, oogenezi, hormonların dengelenmesi ve korpus luteumun işlevini kontrol ederler (106,107). Foliküler sıvıda sitokinlerin bulunduğunu ve bunun yardımcı üreme teknolojisi, oosit kalitesi ve embriyo gelişimi ile ilişkili olduğunu kanıtlanmıştır (108).

PKOS, bir pro-inflamatuar durum olarak kabul edilir. Bu inflamatuvar durum, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 DM ile ilişkilidir (109). PKOS hastalarında inflamasyonu teşvik eden sitokinlerin ekspresyonunun yükseldiği gösterilmiştir (110,111). İnflamasyonun obezite, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci ve diyabet gibi bir biri ile bağlantılı durumları tetiklediği görülmüştür (112). PKOS'lu kadınların sitokin seviyelerinde sağlıklı bireylere kıyasla değişiklik vardır. Güncel literatür incelendiğinde, eşit olmayan seviyelerde anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinlerin over disfonksiyonuna, değiştirilmiş steroidogenez ve bozulmuş foliküler

olgunlaşmaya neden olabileceği vurgulamaktadır (113). PKOS'ta inflamasyon ve bunun klinik görünümüne etkisi halen araştırılan ve merak uyandıran bir alandır. PKOS'ta inflamasyon düzeyi ve bunun hastaların klinik semptomlarına etkisini araştırmak PKOS'un getirdiği metabolik sorunları anlamak ve tedavi etmek açısından faydalı olacaktır.



Şekil 2.9: Normal over ve PKOS overdeki inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri. enflamasyonu teşvik eden sitokinlerin ekspresyonu artarken, anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu azalır (114).

Bazı araştırmalar, PKOS ile ilişkili inflamasyonun visceral yağ dokusuna bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (115). Burada en önemli nokta PKOS'ta insülin direncine bağlı glukoz alımının nükleer faktör-κB (NF-κB) aktivasyonunu ve oksidatif stresi artıran inflamatuvar bir yanıtı indükleyebileceğidir. Oksidatif stresin kronik düşük dereceli inflamasyonda önemli bir rolü vardır ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu PKOS'ta önemli ölçüde artar (116).

Proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonundaki değişiklikler PKOS'un gelişiminde rol oynar. Bu konuda önemli kanıtlar, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), TNF reseptör 2 (TNFR2) ve interlökin-6'yı (IL-6) kodlayan inflamasyonla ilişkili genlerdeki bazı polimorfizmlerin hiperandrojenizm ve PKOS ile ilişkili olduğunun gösterilmesi olmuştur. Ayrıca C- reaktif protein (CRP), IL-1 β , IL-18 ve beyaz kan hücresi (WBC) sayısı gibi inflamatuvar faktörlerin PKOS'ta artmış düzeylerdedir (117).

Yüksek vücut kitle indeksi (BMI) yağ asidi artışından etkilenen en önemli inflamatuvar değişkenin WBC sayısı olduğunu göstermiştir (117). Sonuç olarak artan subklinik inflamasyon metabolik sendromun, visceral obezitenin bir parçasıdır. Metabolik sendromun farklı bileşenleri CRP, fibrinojen ve WBC dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerle korele olarak artar. CRP seviyeleri; insülin direnci ve obezitesi olan kişilerde artma eğilimindedir. Öte yandan dislipidemi, hipertansiyon, azalmış insülin duyarlılığı ve abdominal obezite, CRP düzeylerini artırma eğilimindedir. Ayrıca glikoz ve makro besin alımı inflamatuvar değişikliklere yol açar. Buna karşılık insülin, anti-inflamatuvar etkiler gösterir (118). Kronik düşük dereceli inflamasyonda önemi uzun bir süredir bilinen mediatör CRP'dir. CRP, IL-6'nın uyarılmasıyla hepatositlerde üretilen bir akut faz proteinidir. Ayrıca, CRP düzeyi ile santral yağ dokusu arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Şimdiye kadar elde edilen bulgular, PKOS'tan etkilenen kadınlarda CRP'nin arttığını göstermektedir (119). Kadın endokrin sistemindeki fizyolojik süreç de inflamatuvar faktörlerin etkilerinin şiddetlenmesine katkıda bulunabilirler. Buna göre WBC sayısının IL-1 β ve TNF- α düzeylerinden etkilenebileceği gösterilmiştir (120). Ovulasyon sürecinde yeterli miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) normal fizyolojik süreci düzenlediği gösterilmiştir. Ancak ROS üretimindeki artış fizyolojik over dinamiklerini değiştirir ve üreme fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Dengesiz ROS üretimi, inflamasyon sinyal yollarını uyararak over bozukluğuna ve normal ovulasyonun başarısız olmasına yol açar (121). Bu sonuçlara bakarak kronik düşük dereceli inflamasyon ve PKOS arasındaki yakın ilişkiyi göz önünde bulundurduğumuzda, inflamasyon yollarını ve etkili mediyatörleri araştırmak, PKOS'un kontrolü ve tedavisi ile ilgili gelecekte güçlü bilgiler sağlayabilir.

2.5 PKOS'TA OVULASYON İNDÜKSİYONU

2.5.1 Genel bakış

Anovulatuvar infertilitesi olan kadınlarda ovulasyon indüksiyonunun hedefleri şunlardır (122):

- Multifoliküler gelişim yerine monofoliküler gelişim sonucu tekil gebelik ve sağlıklı bir yenidoğanın doğumudur.
- En az invaziv, en basit ve en ucuz tedavi seçeneğiyle başlanmalıdır; sonraki seçenekler over yanıtına (ovülasyon ve folikül sayısı) bağlı olmalıdır.
- Tekil gebelik oranlarını maksimuma çıkarmak, çoğul gebelik oranlarını minimuma indirme
- Gonadotropin tedavisi gören kadınlarda; over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini en aza indirme

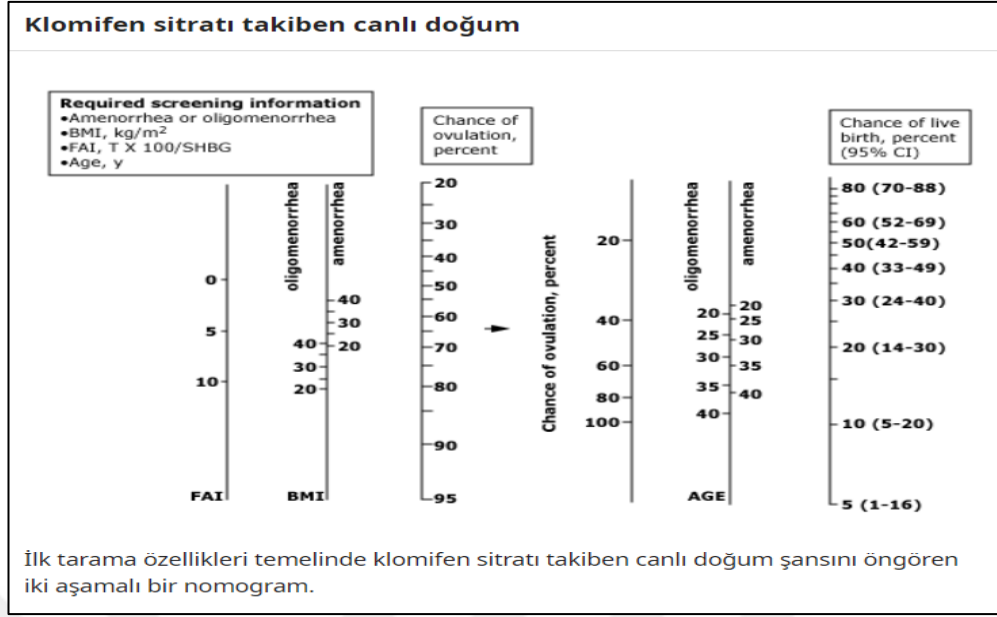
PKOS'lu infertil olgulara yaklaşım, egzersiz ve endikasyonu varsa kilo kaybı ile başlar; ardından ovülasyon indüksiyonu önerilir. PKOS'lu aşırı kilolu veya obez kadınlarda her zaman kilo vermeye çalışılmalıdır. 40 yaşından büyük, obez, infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonunun başlanması öncelikle olarak düşünülmelidir (123). Obez, PKOS'lu kadınlarda klomifen sitrattan daha yüksek canlı doğum oranları ile sonuçlanan letrozol tedavisi, artık birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, ovulasyon indüksiyonu letrozolün endikasyon dışı kullanımıdır (124).

2.5.3 PKOS'ta Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar

Letrozol - Bir aromataz inhibitörü olan letrozol, testosteron ve androstenedionun sırasıyla estradiol ve estron'a dönüşümünü bloke eder (östrojen etkisini bloke eden klomifenin aksine). Böylece hipofizde negatif östrojenik geri beslemeyi azaltır; FSH salınımını artırır. Klomifen sitratın aksine, letrozolün endometriyal ve servikal mukus üzerinde negatif etkisi yoktur (125). Ovulasyon indüksiyonu uygulanan PKOS'lu oligovulatuvar kadınlar için, hastanın vücut kitle indeksinden bağımsız olarak klomifen sitrat yerine birinci basamak tedavi için letrozol önerilmektedir. Ancak letrozolün ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı olmaması bazı klinisyenler için kullanımı konusunda tereddüt yaşatmaktadır(126).

Klomifen sitrat - 1958'de, steroid olmayan antiöstrojen MER-25'in, endometriyum kanseri için yapılan çalışmada deneysel bir tedavi olarak; ilacı alan amenoreik bir kadında adet görmeyi indüklediği görüldü (127). Tamoksifen ve raloksifen gibi klomifen, seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM) kategorisine aittir. Bu ilaçlar, östrojen reseptörlerine yarışmalı inhibitörleridir ve hedef dokuya bağlı olarak karışık agonist ve antagonist aktivite gösterirler (115). Tamoksifen ve raloksifen, ovülasyon indüksiyonu için kullanılabilirler de (klomifenden daha az etkilidir) tipik olarak bu amaç için kullanılmazlar. Klomifen sitrat, 50 yılı aşkın bir süredir ovülasyon indüksiyonu için en yaygın kullanılan ajandır. PKOS'lu kadınların çoğu, klomifen sitrata iyi yanıt verir. Bununla birlikte, klomifen artık PKOS'lu kadınlar için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmemektedir (letrozol son çalışmalarda başarı anlamında daha yüksek bir ilaçtır) (127).

Tipik olarak PKOS'lu anovulatuvar kadınların %60 ila 85'i, klomifen sitrata yanıt olarak ovüle olur. Ovülasyon olan hastaların yaklaşık %50'si bunu beş gün boyunca günde 50 mg'lık bir dozda yapar. İkiz ve üçüz gebelikler, klomifen kaynaklı gebeliklerin sırasıyla yaklaşık %7-9'unda ve yüzde 0,3'ünde meydana gelir (128). Abortus ve doğum komplikasyonları insidansı spontan gebeliklerdekine benzerdir. Ektopik gebelik oranı artmamıştır. OHSS riski yüzde 1'den azdır. Bir çalışmada ovülasyonun tahmin edici değişkenleri arasında düşük serbest androjen indeksi (FAI), SHBG bağlı olmayan testosteron, düşük vücut kitle indeksi, oligomenore varlığı (amenorenin aksine) ve daha düşük over hacmi yer almaktadır (128). Basit, ilk tarama özelliklerine dayalı olarak canlı doğum şansını tahmin etmeye yardımcı olmak için bir nomogram geliştirilmiştir. Obez kadınların klomifen sitrat ovülasyon indüksiyonuna daha az olumlu yanıt verdiğine dair genel bir fikir birliği vardır (127,128).



Şekil 2.10: Klomifen sitratı takiben canlı doğum öngören normogram (129)

Metformin — Metformin ile hiperinsülineminin düzeltilmesinin, menstrüel döngüyü artırarak ve spontan ovülasyonu iyileştirerek PKOS’lu anovulatuvar kadınlarda faydalı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, tek başına veya klomifen sitrat ile birlikte verildiğinde canlı doğum oranlarını iyileştirdiği görülmemektedir (130). Başka bir insülin duyarlılaştırıcı ilaç olan myoinositol kullanımı da son yıllarda ele alınmakta ve faydalı olduğu ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Ancak konuyla ilgili kesin veriler için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip yayınlara ihtiyaç vardır (131).

Gonadotropin tedavisi-1961’de klinik uygulamaya giren, postmenopozal kadınların idrarından ekstrakte edilen gonadotropinler (insan menopozal gonadotropinleri [hMG]), (burada LH/FSH biyoaktivite oranı 1:1’dir) ovulasyon indüksiyonunda merkezi bir rol üstlenmiştir (132). 1996’dan beri rekombinant insan FSH’si (rhFSH, > yüzde 99 saflık) mevcuttur (119). Rekombinant preparasyonlar, uygulama kolaylıkları (kas içi yerine deri altı) ve saflıkları nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. PKOS’lu anovulatuvar kadınlarda gonadotropin tedavisi endikasyonları içinde kilo kaybı, klomifen veya letrazol gibi ajanlarla gebe kalamayan olgular yer alır (133).

Klomifende olduğu gibi gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunun amacı, tek dominant folikül oluşumudur. Spontan siklularda bu, siklusun başında serum FSH konsantrasyonlarında eşik değerinin üzerinde geçici bir artışla

elde edilir (70). Konsantrasyonlar daha sonra negatif feed back nedeniyle düşer ve birden fazla folikülün preovulatuvar gelişim geçirmesini engeller. Konvansiyonel gonadotropin protokolünde, FSH'nin başlangıç dozu 150 IU/gün'dür. Bununla birlikte, bu rejim %36'ya varan bir çoğul gebelik oranı ile ilişkilidir ve tedavi sikluslarının %14'ünde OHSS meydana gelir (70).

Özellikle komplikasyon riski taşıyan PKOS'lu hastalarda, bu yaklaşım, düşük dozlu, kademeli bir protokole tercih edilmelidir. Bu protokolde, FSH'nin ilk deri altı veya kas içi dozu 37,5 -75 IU/gün'dür. Dozun yalnızca 14 gün sonra ultrasonografi ve E2 izlemede herhangi bir yanıt belgelenmediğinde artırılması önerilir. 37,5 IU birimlik artışlar daha sonra haftalık aralıklarla arttırılır (134). Bir merkezde 10 yıllık bir süre boyunca tedavi edilen PKOS'lu 225 kadından oluşan bir seri, düşük doz, step-up protokolünün kullanımından sonra sırasıyla yüzde 72 ve yüzde 45 ovulasyon ve gebelik oranları bulmuştur(134). Gonadotropin tedavisine over yanıtı, foliküler çapı ölçmek için transvajinal ultrasonografi kullanılarak(135) izlenir. Geç foliküler faz sırasında, genellikle iki veya üç günde bir yapılan taramalar, orta büyüklükteki foliküllerin belirlenmesine odaklanmalıdır.

HCG, en az bir folikülün olgunlaştığı gün ovulasyon tetikleyicisi olarak verilir. Folikül olgunluğu için kriterler, 18 mm'lik bir folikül çapı ve/veya baskın folikül başına 200 pg/mL (734 pmol/L) serum estradiol konsantrasyonudur. 15 mm'den büyük üç veya daha fazla folikül varsa, stimülasyon durdurulmalı, hCG verilmemeli ve çoğul gebelikleri ve OHSS'yi önlemek için bariyer kontraseptif kullanılması tavsiye edilmelidir. Serum estradiol ölçümleri OHSS'yi öngörmek için faydalıdır.

Laparoskopik ovaryen drilling-PKOS olan kadınlar için alternatif bir ikinci basamak tedavidir. Yeterli klomifen sitrat denemesine rağmen hala anovulatuvar olan kadınlarda, gonadotropinlerin yanında başka bir tedavi seçeneği olabilir (136,137).

Ovulasyon indüksiyon ilaçları ile over kanser riskinde artış olası bir endişesi olsa da, riskin infertiliteyi tedavi etmek için kullanılan ilaçlardan ziyade infertilitenin kendisinden kaynaklandığı yönündedir. Bununla birlikte, bir çalışma 12 döngü klomifen sitrattan sonra bir artış öngörüldüğünden,

hastalara 12 döngüden fazla verilmemelidir. Ovulasyon indüksiyonu ilaçları ile meme kanseri riskinde artış görülmemektedir (138,139).

2.6 İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI)

Gebelik isteği ile başvuran çiftlerin minimum işlem ile gebe kalmalarını sağlamak çiftler ve sağlık sistemi için ilk amaçtır. Bu amaçla intrauterin inseminasyon (IUI) uygulaması daha hareketli, bir takım işlemden geçmiş sperm örneğinin fazla sayıda intrauterin kaviteye verilmesi işlemidir (140). IUI işleminin uygulandığı durumlar (141);

- Orta ve ileri derecede erkek infertilite faktörü
- Ciddi vajinismus problemi
- Evre 1-2 endometriozis
- Servikal faktor sebepli infertilite
- Çiftlerden birinde cinsel yolla bulaşan hastalık bulunması
- Acıklanamayan infertilitenin bulunması

Ovulasyon indüksiyonu sonrasında ve yeterli miktarda folikül gelişimi izlendikten sonra IUI yapılarak fertilizasyon sahasına fazla sayıda sperm verilmiş olmaktadır. IUI işlemi ile gebelik elde etme şansının arttığı, infertil çiftlerin IVF tedavi basamağına geçmeden daha kolay ve nispeten daha ucuz bir yöntem ile gebelik elde ettikleri bilinmektedir (142–144). IUI işlemi öncesinde infertil çiftin hazırlıkları tamamlanmalıdır. Kadın için pelvik, vajinal ve vulva seviyesinde enfeksiyon olmadığı teyit edilmelidir. Kadın için ayrıca servikal açıklığın normal olduğu, en az bir tuba uterinanın açık olduğu teyit edilmelidir. Erkeğin ise sperm hazırlama tekniklerinde anlatılan kurallara uygun durumda olması gerekmektedir (129).

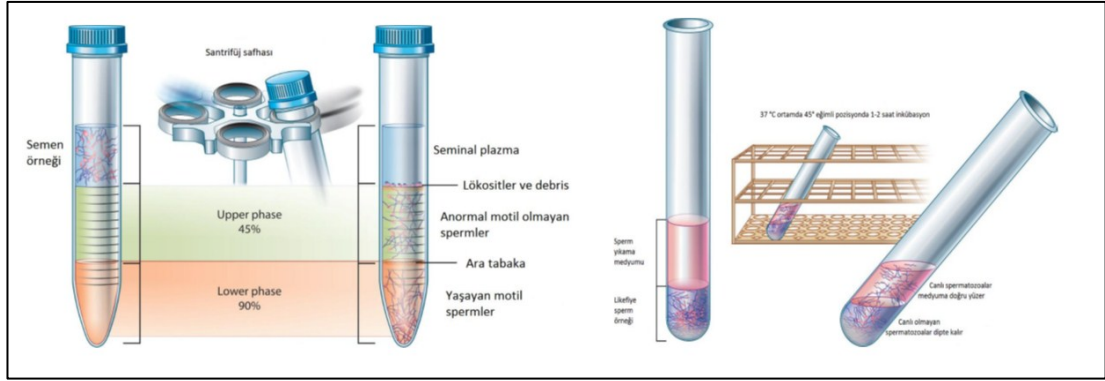
IUI işlemi hastane ortamında ovulasyon zamanlaması yapılarak belirli bir zamanda yapılacaktır. Çiftlerin programlarını buna göre belirlemelerine olanak sağlanmalı tatil zamanları ayarlanmalıdır. Uygulama gününde sperm örneği mümkünse aynı yerde hazırlanmalı ısısı korunarak vücut üzerinde ya da termos ile muhafaza edilmelidir (130).

IUI İşlemi: Hastaya işlem öncesi bilgi verilmelidir. Erkek ve kadın için aydınlatılmış onam hazırlanmalı, imza alınmalı; sperm örneği üzerindeki isim

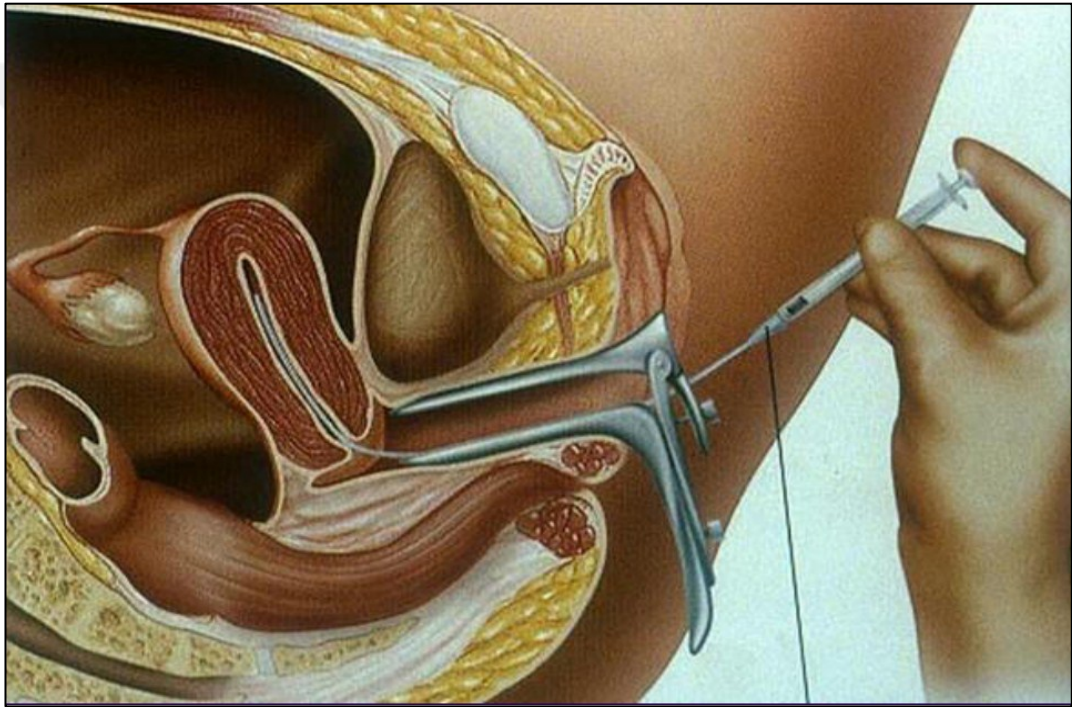
işlem öncesi teyit edilmelidir. IUI işlemi esnasında oluşabilecek olası genital enfeksiyonlar için profilaksi önerisi bulunmamaktadır.

Hasta IUI işlemi için jinekolojik masaya dorsal litotomi pozisyonunda alındıktan sonra rahat olması ve aşırı derecede idrara sıkışık olmaması gerekmektedir. Bu aşamada tekrar işlem anlatılmalı ne kadar sürede yapılacak, ne kadar dinlenme olacak belirtilmelidir. İşlem için kullanılacak sperm örneği, kanül, servikal temizlik için serum fizyolojik sıvı, spanç, over pensi, tenekulum ve görüntüleme yapılacaksa ultrason cihazı hazır hale getirilmelidir (145).

IUI da kullanılan kanüller yumuşak şekil verilebilir ve sert düz kanüller olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki kanülün de IUI da başarısı arasında fark izlenmemiştir (146). Uygulamada ilk olarak serviksi görmek için vajinal yolla spekulum yerleştirilir; gerekli ise spanç ya da serum fizyolojik ile temizlik yapılır. Sperm dolu enjektör steril kanüle takılır. Uterus pozisyonuna, giriş açısını belirlenmek için önceden USG ile bakılır, aynı anda mesane doluluğu da değerlendirilir. İşlem esnasında USG kullanımı yararı net değildir. Serviksin pozisyonun düz aksa getirmek için tenekulum ve over pensi kullanmak zorunlu haller dışında yapılmamalıdır. Servikste oluşan irritasyon, hastada ağrı olması başarıyı olumsuz etkiler. Uterus mesafesine uygun olarak kanül boyu ve giriş miktarı ayarlanmalıdır. Fundusa ulaşılmamalı, kanül dokundurulmamalıdır. Endometriumda oluşacak irritasyon implantasyonu olumsuz etkileyebilmektedir (147). Kanül yerleştirilmeden önce serum fizyolojik ile yıkanabilir, hava boşluğu kalması engellenebilir. Ancak bu uygulamanın pozitif etkisi olup olmadığı net değildir. Kanülün uygun mesafede olduğu anlaşıldıktan sonra kavite içerisine sperm enjekte edilir. Kanül normal hızda çekilerek çıkartılır. Spekulum ile servikal os tutulabilir ancak faydası net değildir. Hastanın işlem sonrası istirahat etmesi, mumkunse jinekolojik masadan kalkmadan ayaklarını uzatabilir pozisyona gelerek hafif trendelenburg pozisyonunda kalması önerilir. IUI uygulaması sonrasında dinlenme süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda net sonuç belirlenememiştir (148,149).



Şekil 2.11: Dansite-gradyent yöntemi ve swim up yöntemi ile sperm hazırlama teknikleri



Şekil 2.12: Hazırlanmış sperm'in IUI işlemi ile uterin kaviteye verilmesi şematik gösterimi

IUI uygulaması sonrasında vajinal akıntı olabilir. Bu akıntı servikal mukus ve yapılan temizlik kaynaklı olabilir. Hastaların endişelenmemesi için bu bilgi verilmelidir. IUI nedeniyle servikal alandan veya uterin kaviteden ya da bunların dışında vajinal alandan kanama lekelenme olabilir. Dinlenme sonrasında hasta günlük hayatına dönebilir. Aynı gün içerisinde cinsel ilişkide bulunabilir. Kasık ağrısı şikayeti olan hastaya analjezik reçete edilebilir.

Ovulasyon indüksiyonu sırasında ve sonrasında OHSS gelişmiş olan hastalara IUI yapılabilir. Takibi yapılmalıdır. Şikayeti olan hastalar değerlendirilmeli, over boyut artışı ve peritoneal sıvısı bulunanlara cinsel ilişki için beklemleri önerilmelidir. Ovulasyon sonrası luteal faz desteği oral veya vajinal yolla verilebilir. Doz ve verilme şekli ile ilgili yapılan çalışmalarda kesinlik bulunmamaktadır (150). Sonucu değerlendirmek için, IUI uygulamasından 12-14 gün sonra serumda veya idrarda gebelik testi bakılabilir.

2.7 KLOMİFEN SİTRAT

2.7.1 Genel Bilgiler

Klomifen, dietilstilbestrol ile uzaktan ilişkili, steroid olmayan bir trifeniletilen türevidir. Tamoksifen ve raloksifene benzer şekilde seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) görevi görür. Her üç ilaç da östrojen reseptörlerine (ER'ler) bağlanan rekabetçi östrojen inhibitörleridir ve hedef dokuya bağlı olarak karışık agonist ve antagonist aktiviteye sahiptir. Klomifenin ticari olarak temin edilebilen formu, dihidrojen sitrat tuzudur. İki stereoizomer içerir: başlangıçta sırasıyla cis-izomer ve trans-izomer olarak adlandırılan zu-klomifen (%38) ve en-klomifen (%62). En-klomifen hızla temizlenirken, zu-klomifenin yarı ömrü uzundur (151). İki klomifen izomeri, türler arasında değişen karışık östrojenik ve antiöstrojenik etkilere sahiptir. En-klomifen, daha büyük antiöstrojenik aktiviteye sahip daha güçlü izomerdur ve foliküler gelişimin indüklenmesinden birincil olarak sorumlu olan izomerdur (152).

Klomifen karaciğer yoluyla temizlenir ve dışkıyla atılır. Klomifen sitratın oral dozunun yüzde 50'den fazlası beş gün sonra atılır, ancak uygulamadan altı hafta sonraya kadar dışkıda klomifen radyoaktivite izleri görülür. Bu gözlem, fetal klomifen maruziyeti hakkında endişeler uyandırır da, çoğu çalışma konjenital malformasyonların sıklığının artmadığını düşündürmektedir (153). Klomifen sitrat, ER'lere bağlanır ve başlıca etkilerini hipotalamus, hipofiz, over ve uterus üzerinde gösterir (151). Ovulasyon indüksiyonu için etki mekanizması, hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerine kompotetif bağlanarak endojen estrojenin negatif feed back etkisini ortadan kaldırmaktır. Ancak estrojenden farklı olarak hücre çekirdeğinde bulunan

estrogen reseptörlerine daha uzun süre bağlı kalır. Hipotalamusta azalmış estrogen reseptör düzeyi dolaşımında bulunan gerçek estrogen miktarının az olduğu algısını oluşturarak kompensatuar olarak hipotalamusun yanıt vermesine yol açar. Estrojenin negatif feed back etkisinden kurtulan GnRH salınımı artarak hipofizden gonodotropin salınımında artışa neden olur. Bu da folikül büyümesini uyarır (154,155). GnRH nabız frekansında artış ve FSH ve LH serum konsantrasyonlarında artışa neden olur (10). Klomifenin overlere etkileri çoğunlukla yüksek FSH ve LH'nin foliküler gelişimi üzerindeki etkilerine ikincildir. Klomifen, östrojen yokluğunda bir östrojen agonistidir, dolayısıyla granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin FSH uyarımını arttırır (156). Klomifen öncelikle uterus, serviks ve vajinada bir anti östrojen görevi görür. Klomifen siklusu yapılan kadınlarda ovulasyon oranları çok yüksekken, gebelik oranlarının neden daha düşük olduğunu açıklayan nedenler içinde birkaç hipotez vardır. Spontan menstrüel döngüler sırasında meydana gelen uterus hacmindeki normal artış ve endometriyal kalınlaşma, yüksek östradiol seviyelerine rağmen, klomifen ile indüklenen döngüler sırasında büyük ölçüde yoktur (157,158). Ayrıca bazı çalışmalarda anormal luteal faz endometriyal morfolojisi bulunmuştur (159–161).

Klomifenin servikal mukus üzerindeki etkisine ilişkin veriler çelişkilidir. Bir çalışmada hiçbir zararlı etki bulunmazken (162); bir başka çalışma, tüm klomifen dozlarında servikal mukusun nitelik ve niceliğinde bir azalma olduğunu kaydetti (163). Bir meta-analizde, sadece ≥ 100 mg/gün dozlarda zararlı bir etki görülmüştür (164). Klomifen sitratın belirgin progestasyonel, kortikotropik, androjenik veya antiandrojenik etkileri yoktur ve adrenal veya tiroid fonksiyonuna müdahale etmez.

2.7.2 Hasta Seçimi

Klomifen sitrat için birincil kullanım endikasyonu, PKOS'lu kadınlarda oligo-ovülasyon veya anovulasyona sekonder infertilitedir. Klomifene yanıt için bir miktar endojen östrojen gereklidir. PKOS'lu kadınlar östrojen üretirler (spontan menstrüasyonlar veya bir progesteron uyarısına yanıt olarak çekilme kanaması ile kanıtlandığı gibi). Hipoöstrojenemik olan kadınların yanıt vermesi olası değildir (örneğin, hipogonadotropik amenore veya primer ovaryen yetmezlik gibi)

2.7.3 Klomifen Sitratın Kullanımı

Tedaviye başlamadan önce ovülasyon disfonksiyonunun varlığı belirlenmelidir. Menstrüel öykü tek başına tanısal olabilir (örneğin, amenore veya düzensiz adetleri olan kadınlar >45 günlük intermenstrüel aralık). Ovülasyon disfonksiyonunun teşhisi belirsizse, ek testler yapılmalıdır. Bunlar bazal vücut ısısı ve/veya idrar LH kitleri kullanılması gibi basit, invaziv olmayan testleri içerebilir, ancak luteal faz serum progesteron seviyesi daha kesin bir testtir.

OVULATUAR DİSFONKSİYONU DÜŞÜNDÜREN TANI TESTLERİ

Bazal vücut sıcaklığının ölçümünde 0,5 F'lık artış olmaması

Midluteal faz serum progesteron konsantrasyonunun düşük değeri (<2 ng/ml)

İdrarda LH atılımının izlenmesinde LH artışı olmaması

Faz dışı zamanlı endometriyal biyopsi

Seri transvajinal sonografide periovulatar folikül eksikliği

Ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat tedavisi, spontan veya indüklenmiş kanamayı takiben tipik olarak bir siklusun beşinci gününde başlatılır. Bununla birlikte, klomifen siklusun 2, 3, 4 veya 5. gününde başlandığında tedavi sonuçları (ovulasyon oranları, gebelik veya spontan düşük oranları) benzerdir (164,165). Ovülasyonu sağlamak için gerekli dozu öngören hiçbir laboratuvar veya klinik parametre yoktur. Başlangıç dozu, ampirik olarak, beş gün boyunca günde 50 mg'dır; daha yüksek bir dozla başlamak, daha yüksek gebelik oranlarıyla sonuçlanmaz. Tedavinin ilk döngüsünde ovülasyon olmazsa, doz 100 mg'a çıkarılır. Daha sonra doz, 50 mg'lık artışlarla maksimum 150 mg'lık günlük doza yükseltilir (100 mg, FDA tarafından onaylanan maksimum dozdur). Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM)'ye göre >100 mg dozlar klinik gebelik oranlarına çok az katkıda bulunur (151). Ovülasyon sağlandığında, aynı doza dört ila altı siklus boyunca devam edilmelidir. LH artışı, klomifen uygulamasının son gününden 5 ila 12 gün sonra meydana gelir. Çiftin, ilacın son gününden beş gün sonra başlayarak bir hafta boyunca gün aşırı ilişkiye girmesi tavsiye edilir (166).

Altı kür tedaviden sonra gebelik oranlarının düşük olduğu ve 12 ya da daha fazla siklusun over neoplazmı riskini artırabileceği gözlemleri nedeniyle, Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG) klomifen tedavisinin

daha az tedavi ile sınırlandırılmasını önermiştir (126). Üç ila altı klomifen sitrat ile ovülasyon indüksiyonundan sonra gebe kalamayan kadınlar için daha fazla değerlendirme ve/veya tedavide değişiklik önerilir (167). Tedaviye yanıt izlenmelidir. Ovulatuvar LH dalgalanmasının idrar LH kitleri ile belirlenmesi, pratikte çoğu klinisyenin önerdiği şeydir. İdrar LH izlemesi ayrıca belirli bir döngü sırasında uygun cinsel ilişki zamanlaması hakkında da bilgi sağlar (168). LH artışı tipik olarak klomifen uygulamasının tamamlanmasından 5 ila 12 gün sonra meydana gelir. Ovülasyon genellikle idrar LH artışının saptanmasından 14 ila 26 saat sonra ve neredeyse her zaman 48 saat içinde gerçekleşir (166). Bu nedenle, en yüksek doğurganlık aralığı, LH artışının olduğu gün ve sonraki iki gündür. Bazal vücut ısısı tablosu da kullanılabilir ve tedavi maliyetini artırmaz. Unifaziğin bifazik bazal sıcaklık eğrisine dönüştürülmesi, geriye dönük olarak yumurtlamanın gerçekleştiğini gösterir. Bununla birlikte, bazal vücut ısısı çizelgesi bazı hastalar için can sıkıcı olabilir ve sıcaklık artışı orta döngü LH artışından bir ila beş gün sonra ve ovulasyondan dört gün sonra meydana geldiğinden, cinsel ilişki zamanlaması için kullanışlı değildir. Orta luteal (ovulasyondan bir hafta sonra veya beklenen adetten bir hafta önce) 3 ng/mL'den yüksek (ideal olarak 10 ng/mL'den yüksek) serum progesteron konsantrasyonu, ovülasyonun gerçekleştiğine dair güvenilir kanıt sağlar. Luteal fazın yeterliliğini doğrulamak için endometriyal biyopsi önerilmez.

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) ve National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) gibi bazı gruplar, gelişen foliküllerin sayısını ve boyutunu izlemek ve gerekirse hCG uygulamasını zamanlamak için seri transvajinal ultrason önermektedir. Seri transvajinal ultrason da ovülasyon kanıtı sağlayabilir. Bununla birlikte, ultrasonografik izlemenin eklenmesi maliyetlidir ve gebelik oranlarını önemli oranda artırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (124).

Folikül büyümesini saptamak için rutin fizik muayene ve ultrason muayeneleri her yeni tedavi döngüsünden önce her zaman gerekli değildir, ancak semptomatik hastalarda düşünülmelidir. Ovülasyon stimülasyonundan kaynaklanan over teka lutein kistlerinin tedavisi tartışmalıdır. Bu vakalarda kist (ler) kendiliğinden veya oral kontraseptif

haplar veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ile baskılandıktan sonra kaybolana kadar klomifenin kesilmesini önerilir (169).

2.7.4 Klomifen sitrat yan etkileri

Kadınların yüzde 10 ila 20'sinde görülen sıcak basmaları yaygındır (58). Östrojen reseptörlerinin klomifen blokajına bağlı olarak hipotalamik düzeyde hipoöstrojenizmden kaynaklanabilirler. Klomifen sitratın neden olduğu hiperöstrojenik ortamla ilgili ek problemler arasında karında şişkinlik ve ağrı (%5,5), bulantı ve kusma (%2,2) ve meme rahatsızlığı (%2) bulunur. Bu semptomlar tedavinin kesilmesinden hemen sonra azalır.

Değişken ruh hali, depresyon ve baş ağrıları da ortaya çıkabilir, ancak nadiren tedaviyi sonlandırmayı düşünecek kadar ciddidir. Klomifenin yan etkileri, 50 mg dozunda ortaya çıkabileceğinden doza bağlı değildir. Kadınların yaklaşık %14'ünde komplike olmayan over büyümesi gelişir, ancak gerçek OHSS nadirdir. Bulanıklık, çift görme ve/veya skotomata gibi görme semptomları kadınların %1 ila 2'sinde gelişir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte, sebat edebilecekleri için, başlangıçları tedavinin kesilmesini gerektirir (170).

Klomifen sitrat, luteal fonksiyonu iyileştirmek için kullanılsa da, anovulatuvar kadınlarda ovulasyonu indüklemek için kullanıldığında iyatrojenik luteal faz defektine de neden olabilir (171). Mekanizma, klomifen sitratın endometrium üzerindeki antiöstrojenik etkileri veya granüloza ve lutein hücrelerinde steroidogenezin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Klomifen dozunun arttırılması luteal faz defektini düzeltmez. Ancak ovulasyon öncesi ek progesteron sorunu önleyebilir (172).

Klomifen sitrat tedavisi sonrası ince endometriyumunu önlemek için yarım doz klomifen (25 mg/gün), erken uygulama (1. günden başlayarak) veya eksojen östrojen eklenmesi gibi stratejiler, klomifenin endometrium üzerindeki antiöstrojenik etkisini en aza indirmeye çalışılmış, ancak sınırlı bir başarı elde edilmiştir (171).

Klomifen sitrat kullanımı, over veya meme kanseri riski ile ilişkili görünmemektedir. Bir retrospektif kohort çalışması, klomifen ile artmış endometriyal kanser riski bildirmiştir; ancak bu doğrulanmamıştır (173).

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Medeniyet Üniversitesi (İMÜ), Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.11.2022 tarihinde 2022/0640 nolu etik kurul onayı (Ek-1) alındı

Bu retrospektif çalışma, 01.03.2018- 30.09.2022 tarihleri arasında İMÜ, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi IUI biriminde klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu sonrası aşılama yapılan PKOS hastalarından (n=77) oluşmaktadır. Çalışma grubuna dahil olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, demografik özellikleri, tedavileri ve sonuçları hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1 HASTA SEÇİMİ

Hasta grubu, 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan, gebelik istemi ile IUI birimimize yönlendiren 18-50 yaş arası PKOS hastalarından seçildi. PKOS tanısı, aşağıda belirtilen ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam kriterlerinden ez az ikisinin tespiti ile konuldu (6):

- Oligomenore veya amenore izlenmesi,
- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi
- Ultrasonografik incelemede overlerin polikistik görünümde (2 ila 9 mm çapında ≥ 12 folikül ve/veya artmış over hacmi (>10 ml)) olması

Çalışmanın dışlama kriterleri içinde endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, şiddetli pelvik adezyon tanısı, ek kronik inflamatuvar hastalık varlığı, iç genital sistemde anatomik anormallikler, hidrosalpinks, sistemik

hastalık (renal, hepatik hastalık, kanser, romatolojik hastalık, otoimmün hastalıklar vs...), adrenal yetmezlik, hematolojik hastalıklar, glukokortikoid ve anti-inflamatuar ilaç kullanımı, daha önceden ovülasyon indüksiyonu ya da overyan drilling yapılanlar yer aldı.

Oligomenore, hastaların 35 gün ve üzerinde aralıklarla menstrüal kanamalarının izlenmesi; amenore ise ardışık ≥ 3 siklusta menstruasyonun olmaması olarak tanımlandı. Klinik hirsutizmin varlığı ve şiddetini değerlendirmede, vücudun 9 bölgesinin kıl dağılımını inceleyen Modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFGS) sistemi kullanıldı ve skoru 7 ve üzerinde olan kadınlar klinik olarak hiperandrojenemik kabul edildi. Total testosteron seviyesi ≥ 3.96 nmol/L (1.14 ng/mL) üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenemi olarak kabul edildi (174).

3.2 DEĞERLENDİRMEYE ALINAN PARAMETRELER

Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan anovulatuvar PKOS'lu hastaların ilk ovulasyon indüksiyonu ve ardından uygulanan IUI siklusları değerlendirmeye alındı. Hastalar klinik gebelik oluşan grup ve klinik gebelik oluşmayan grup olarak ikiye ayrıldı. Bu iki grup arasında antropometrik, demografik, metabolik, hormonal, inflamasyon belirteçleri, ultrason ölçümleri karşılaştırılmıştır. Siklus öncesi metabolik, hormonal ve inflamasyon belirteçlerinin endometriyal kalınlık ve klinik gebelik sonucu ile ilişkisini araştırmak hedeflendi. Antropometrik ve demografik parametreler içinde hastaların yaş, kilo, boy, BMI, primer/sekonder infertilite, canlı doğum öyküsü, abortus öyküsü, infertilite süresi (ay), menseslerin düzeni, oligomenore varlığı, amenore varlığı, sigara, myo-inositol kullanımı, metformin kullanımı yer aldı. Metabolik parametreler içinde siklus başlamadan önce kaydedilen açlık glukoz (mg/dL), açlık insülin (μ IU/mL), 2. saat tokluk glukoz (mg/dL), HOMA-IR, total kolesterol (mmol/L), trigliserid (mmol/L), LDL (mmol/L), HDL (mmol/L), HbA1C değerleri alındı. Hormonal parametreler içinde ise total testosteron (ng/ml), serbest testosteron (pg/ml), seks hormon bağlayıcı globülin, serbest androjen indeksi (SAİ), estradiol, progesteron, LH (mIU/L), FSH (mIU/L), LH/FSH oranı, dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) (lg/dL), 17-hidroksiprogesteron,

androstenodion (nmol/L), prolaktin, TSH, serbest T4, AMH (ng/mL) ve inflamasyon belirteçler içinde RDW, MPV, WBC, platelet, PDW, PCT, nötrofil, lenfosit, monosit, nötrofil /lenfosit oranı (NLR), platelet/ lenfosit oranı (PLR), lenfosit/ monosit / oranı (LMR), sistemik immün -inflamasyon indeksi (SII): (Nötrofil sayısı × Platelet sayısı) / lenfosit sayısı), CRP araştırıldı. Çalışma protokolünde belirtilen koşullarda ön kol venöz kandan alınan kan örnekleri, İMÜ Göztepe

Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde bulunan İSTLAB Merkezinde çalışıldı. Kan glukoz düzeyi Hekzokinaz enzimatik referans yöntem ile ölçüldü (Roche Cobas c System). HbA1c düzeyi yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile Premier HB9210 cihazında belirlendi. Lipid panelindeki trigliserid, total kolesterol ve HDL testleri enzimatik kalorimetrik yöntemler ile analiz edildi (Roche Cobas c 8000). LDL değerleri ise trigliserid düzeyi <400 mg/dl olan kan örneklerinde Friedewald denklemi ile [Total Kolesterol - (HDL + Trigliserid/5)] hesaplanırken; trigliserid seviyesi >400 mg/dl olan numunelerde Roche Cobas c system otoanalizöründe homojen enzimatik kalorimetrik yöntem ile ölçüldü. Hormon parametrelerinden FSH, LH, TSH, serbest (FT4), prolaktin, total testosteron, SHBG, DHEA-S ve insülin parametreleri sandviç immünometrik yöntemlerle E2 ise yarışmalı immünometrik yöntemler ile Roche Cobas c 8000 otoanalizöründe çalışıldı. Serbest testosteron ve 17-OH progesteron değeri ELISA (Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay) yöntemi ile Maglumi 2000 plus cihazında çalışıldı. Tam kan sayımı, fotometrik impedans ve “flow sitometrik” yöntem ile Mindray BC-6800 Plus'ta uygulandı.

Ayrıca siklusun farklı zamanlarında ölçülen endometriyal kalınlığın pozitif gebelik ile ilişkisi ve gebelik olan olgular için bir sınır endometriyal kalınlık değeri araştırıldı. Mensesin 3. günü, klomifen sitrat tedavi bitiminde ve hCG trigger günü transvaginal ultrason (TVUS) ile ölçülen endometriyal kalınlığın (EK) (mm) değerleri kaydedildi. TVUS ile mensesin 2 ya da 3. gününde, monofoliküler gelişim olup olmadığı, gelişen olgun toplam folikül sayısı ve gebelik sonuçları kaydedildi. Ayrıca IUI'nin siklusun kaçınıcı gününde yapıldığı not edildi. Klinik gebelik varlığı IUI sonrası yaklaşık 5.haftada TVUS'de izlenen gestasyonel sak olarak kabul edildi. Bakılan tüm serum parametreleri hastanemizde rutin olarak değerlendirilen parametrelerden seçildi.

3.3 ULTRASON GÖRÜNTÜLEME

TVUS, 8 mHz de çalışan transvajinal probu (Esoate Mylab Seven/2017) kullanılarak hastaların ultrasonografik değerleri kaydedildi. Endometriyal kalınlık ölçülürken hastanın mesanesi boşaltıldı uterusun sagittal planda uzun aksı açığa çıkacak şekilde endometriyal-myometriyal ara yüzden çizilen bir çizgiyle ön arka çap ekseninde ekojenik çizgi ölçüldü. Ölçüm yapılırken en kalın yerinden olmasına ve çift kat bazalisten bazalise yapılmasına dikkat edildi. Her iki over için ayrı ayrı olgunlaşan foliküllerin en uzun iki çapı ölçülerek toplanıp ikiye bölündü ve folikülün boyutu elde edildi. 2-9 mm arasında 12 den fazla folikül içeren overler PKOM (polikistik over morfolojisi) olarak adlandırıldı.

3.4 TEDAVİ PROTOKOLÜ

Endometriyal kalınlık ilk olarak mensin 3. günü bazal muayene olarak kaydedildi. Bu mens günleri spontan ya da progesteron çekilme kanaması ile oluşturulan sıklulardan oluşmaktaydı. Hastanın tedavi öncesi endometriyal kalınlığı ve antral folikül sayısı TVUS ile değerlendirildi. Mensin 3. başlayıp hastalara 5 gün süreyle 50 mg/gün klomifen sitrat verildi. Klomifen sitrat bittiği gün ultrason ölçümü ile endometriyal kalınlık değerlendirildi. Folikül gelişimi her hastada farklı gün aralıklarında ve hastanın bireyselleştirilmiş folikül olgunlaşma hızına göre olmak üzere sık aralıklarla takip edildi. Takipler sırasında, tedavinin 21.gününe kadar folikülleri 10 mm ve altı olanlar ile 3 ve üstü 15 mm ve üzeri folikül gelişimi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Siklus içerisinde step- up protokolü uygulanan, klomifen sitrata yanıt alınamayıp foliküler büyüme sağlanamayan veya OHSS'ye gidebileceği düşünülen multifoliküler gelişimi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dominant folikül 18 mm ve üstü olunca endometriyal kalınlık ve gelişen toplam folikül sayısı, monofoliküler gelişim olup olmadığına bakıldı. 250 mcg/0.5 ml (6500 IU) koriogonadotropin alfa- rekombinant hCG (Ovitrelle/ Merck) subkutan uygulandığı gün bakılan bu endometriyal kalınlık hcg trigger günü endometriyal kalınlık olarak adlandırıldı. Hastalar rekombinant hCG yapıldıktan 36 saat sonra IUI yapmak için kliniğimize çağrıldı. Aşılama işleminin hangi gün yapıldığı bilgiler arasına kaydedildi.

Erkek partnerlerin 2 günlük cinsel perhizleri sonrası kliniğimizde steril bir kaba semen örneklemelerini bırakmaları istendi. Semen örnekleri 1 saat içerisinde androloji labaratuvarımızda tek embriyolog tarafından dansite gradiyent yöntemi ile hazırlandı (175). Bu işlemlerin ardından mesaneleri dolu vaziyette litotomi pozisyonuna alınan kadın partnerlerin serviksleri spekulum ile görülür hale getirilip salin solüsyonla yıkandı. Utero-servikal açısı en uygun hale getirildikten sonra transabdominal konveks probu 5 mHz ultrason eşliğinde soft katetere (Medbar, Türkiye) veya servikal geçiş sağlanamadığı durumlar için kullanılan mandrenli katetere (Medbar, Türkiye) konulan 0,7 ml olarak ayarlanan sperm örnekleri alınarak yaklaşık 10-30 saniye içerisinde fundusa 2 cm mesafeye kadar ilerletilerek uterin kavite içine verildi. Hastalar muayene masasında 15 dk dinlendirildi. Hastalara aynı tedavi ile (Progestan 200 mg/gün vajinal tablet) luteal faz desteği sağlandı.

Hastalar 14 gün sonra beta hcG kontrolüne çağrıldı. Beta hCG negatif çıkanlar gebelik yok olarak not edildi. Beta hCG testi pozitif olanlar ve ardışık takiplerde kademeli olarak beta hCG yüksekliği gözlenen olgular 5 hafta sonra gestasyonel sac açısından kontrole çağrıldı. Gestasyonel sak TVUS ile değerlendirildi; klinik gebelik var/yok olarak not edildi. Gestasyonel sak varlığı saptanan hastalar 1 hafta sonra fetal kalp atımı (FKA) kontrolüne çağrıldı. FKA pozitif olan hastalar canlı doğum gerçekleşip gerçekleşmediğini takip etmek için izleme alındı.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel olarak endometriyal kalınlık ile gebelik arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için general lineer model ile univariate analiz yapıldığında istatistiksel güç %80,2 olarak izlendi. İstatistiksel gücün %80 ve üzeri olması analizlerimizin güvenilirliğini desteklemektedir.

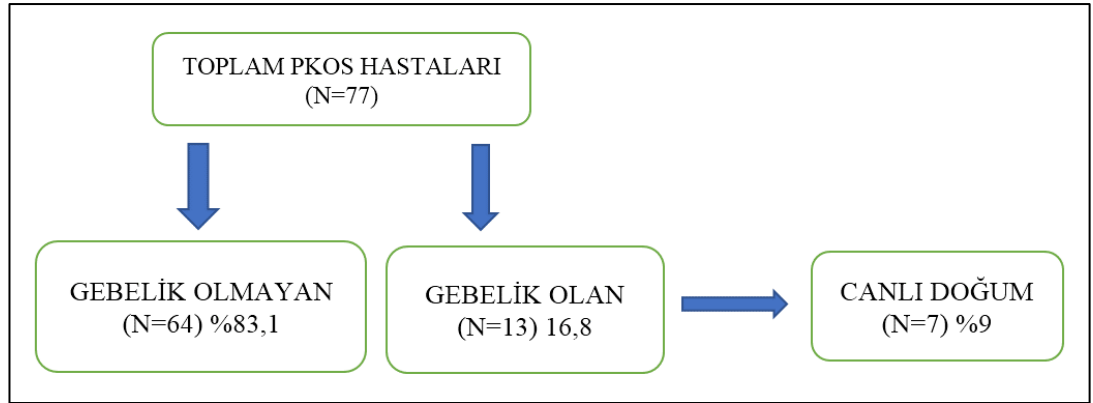
Veriler IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur.

Gebe kalma durumu ile çeşitli kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir ve tüm değişkenler çarpık dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Endometriyal kalınlık ile çeşitli sürekli değişkenler arasındaki korelasyon ile metabolik ve hormonal değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Endometrial kalınlığı ve gebeliği öngörebilecek değişkenlerin durumları generalized lineer modeller ile değerlendirilmiştir. Ayrıca gebeliği predikte edebilecek optimal endometriyal kalınlık değerinin belirlenebilmesi için ROC eğrisi çizilmiş ve eğri altındaki alan hesaplanmıştır. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

İstatiksel olarak endometriyal kalınlık ile gebelik arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için general lineer model ile univariate analiz yapıldığında istatistiksel güç %80,2 olarak izlendi. İstatiksel gücün %80 ve üzeri olması analizlerimizin güvenilirliğini desteklemektedir.

Hastaların 64 tanesinde klinik gebelik elde edilememiş, 13 tanesinde klinik gebelik elde edilmiştir. Klinik gebelik elde edilen 13 hastanın 7 tanesinde canlı doğum gerçekleşmiştir. Tüm hasta popülasyonumuz arasında yapılan analizde gebelik oranı %16,8, canlı doğum gerçekleşme oranı %9 olarak bulundu.



Şekil 4.1: Hastaların klinik seyri

Tablo 4.1: PKOS'lu olguların demografik ve klinik özellikleri

	Sayı ya da ortalama	Yüzde ya da standart sapma
Yaş	27,17	4,51
Kilo	74,25	13,61
Boy	161,57	5,75
BMI	28,60	8,65
Infertilite		
Primer	59	76,6
Sekonder	18	23,4
Canlı doğum öyküsü		
Yok	67	87,0
Var	10	13,0
Abortus öyküsü		
Yok	62	81,6
Var	14	18,4
İnfertilite süresi (ay)	29,34	16,42
Menses düzeni		
Düzenli	25	32,5
Düzensiz	52	67,5
Oligomenore		
Var	60	77,9
Yok	17	22,1
Amenore		
Var	19	24,7
Yok	58	75,3
Sigara kullanımı		
Var	15	19,5
Yok	62	80,5
Myoinositol kullanımı		
Var	41	53,2
Yok	36	46,8
Metformin kullanımı		
Var	47	61,0
Yok	30	39,0
IUI günü	14,10	3,78

BMI: Vücut kitle indeksi, IUI: İntra uterin inseminasyon

Çalışmamıza dahil edilen PKOS lu olguların klinik ve demografik özellikleri incelendiğinde; ortalama yaş 27,1±4,5 yıl, boy uzunluğu 161,5±5,7 cm, ağırlık 74,25±13,6 kg, BMI 28,6±8,6 kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların 59 tanesi (%76,6) primer infertil, 18 (%23,4) tanesi sekonder infertildir. 67 (%87) hastanın canlı doğum öyküsü olmayıp, 10 (%33) hastanın canlı doğum öyküsü; 62 (%81) hastanın abort öyküsü yok 15 (%18) hastanın abort öyküsü vardır. Ortalam infertilite süresi 29,34±16,3 aydır. Hastaların menses düzenine bakıldığında 25 (%32) hasta mensler düzenli 52 (%67) hasta mensler düzensiz; 19 (%22) hastada amenore var 58 (%77) hastada amenore yok olarak anamnez alınmıştır. 62 (%80,5) hastada sigara kullanımı mevcut,

15 (%19,5) hastada sigara kullanımı yoktur. 41 (%53) hasta tedaviye başlamadan önce ve devamında myoinositol kullanımı mevcut, 36 (%46) hastada myoinositol kullanımı mevcut değildir. 47 (%61) hastada metformin kullanımı var, 30 (%39) hastada metformin kullanımı yoktur. IUI yapılan ortalama gün $14,1 \pm 3,78$ olarak bulundu.

Tablo 4.2: PKOS'lu olguların metabolik parametreleri

	Ortalama	Standart sapma
Açlık glukoz (mg/dL)	90,66	11,55
Açlık insulin (µIU/mL)	16,52	11,04
2. saat tokluk glukoz (mg/dL)	109,58	24,72
HOMA-IR (mg/dL)	4,97	4,25
Total kolesterol (mmol/L)	173,58	33,82
Trigliserid (mmol/L)	130,47	59,71
LDL (mmol/L)	103,53	26,18
HDL (mmol/L)	48,20	12,87
HbA1C (%)	5,56	0,46

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi, HbA1c: Hemoglobib A1c, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hastaların ortalama metabolik parametreleri, açlık glukoz $90,6 \pm 11,55$ mg/dl, açlık insülin $16,52 \pm 11,04$ µIU/mL, 2. saat tokluk glukoz $109,58 \pm 24,72$ mg/dl, HOMA-IR $4,97 \pm 4,25$ mg/dl, total kolesterol $173,58 \pm 33,82$ mmol/L, trigliserid $130,47 \pm 59,71$ mmol/L, LDL $103,53 \pm 26,18$ mmol/L, HDL $48,20 \pm 12,87$ mmol/L, HbA1C $\%5,56 \pm 0,46$ olarak hesaplandı.

Tablo 4.3: PKOS'lu olguların hormonal parametreleri

	Ortalama	Standart sapma
Total Testosteron (ng/ml)	0,63	0,77
Serbest testosteron (pg/ml)	2,74	1,22
SHBG (nmol/l)	34,67	14,57
E2 (pg/ml)	40,59	14,37
Progesteron (ng/ml)	2,58	5,62
LH (mIU/ml)	6,99	5,18
FSH mIU/ml	5,62	1,55
LH/FSH	1,26	0,90
DHEAS (ug/dl)	268,66	132,87
17OH-P (ng/ml)	1,31	0,96
Androstenodion (ng/ml)	3,14	1,63
Prolaktin (PRL) (ng/ml)	16,33	7,71
TSH (mIU/l)	2,14	1,09
T4 (ng/dl)	1,10	0,28
AMH (ng/ml)	5,44	3,65

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, 17 OH-P: 17 hidroksi progesterone, TSH: Trioid stimüle edici hormone, T4: Tiroksin, AMH: Anti müllerian hormon

Hastaların hormon parametreleri, total testosteron $0,63 \pm 0,77$ ng/ml, Serbest testosteron $2,74 \pm 1,22$ pg/mL, SHBH $34,67 \pm 14,57$ nmol/l, estradiol (E2) $40,59 \pm 14,37$ pg/ml, progesteron (PRG) $2,58 \pm 5,62$ ng/ml, LH $6,99 \pm 5,18$ mIU/ml, FSH $5,62 \pm 1,55$ mIU/ml, LH/FSH $1,26 \pm 0,90$, DHEAS $268,66 \pm 132,87$ ug/dl, 17 hidroksiprogesteron (17OH-P) $1,31 \pm 0,96$, Androstenodion $3,14 \pm 1,63$ ng/ml, prolaktin $16,33 \pm 7,71$ ng/ml, TSH $2,14 \pm 1,09$ mIU/l, T4 $1,10 \pm 0,28$ ng/dl, AMH $5,44 \pm 3,65$ ng/ml olarak hesaplandı.

Tablo 4.4: PKOS'lu olguların inflamatuvar belirteçleri

	Ortalama	Standart sapma
RDW (fl)	15,25	13,41
MPV (fl)	9,82	1,05
WBC ($10^3/uL$)	8,48	2,34
Platelet ($10^3/uL$)	292,86	91,71
PDW (%)	22,52	40,76
PCT (%)	0,63	2,08
Nötrofil ($10^3/uL$)	5,25	2,23
Lenfosit ($10^3/uL$)	2,42	1,09
Monosit ($10^3/uL$)	0,52	0,42
NLR	2,54	1,79
PLR	141,06	79,21
LMR	5,29	1,75
SII	742,63	512,30
CRP (mg/L)	5,93	5,15

RDW: ERritrosit dağılım genişliği, MPV: Trombosit hacmi,, WBC: Beyaz kan hücresi, PLR: Platelet/lenfosit oranı, NLR: nötrofil sayısı /lenfosit sayısı oranı, LMR: lenfosit sayısı /monosit sayısı oranı, Sistemik immün -inflamasyon indeksi (SII): (Nötrofil sayısı $\times$ Platelet sayısı) / lenfosit sayısı), PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, CRP: C reaktif protein

Hastaların ortalama inflamatuvar belirteçleri, RDW $15,25 \pm 13,41$ fl, MPV $9,82 \pm 1,05$ fl, WBC $8,48 \pm 2,34$ $10^3/uL$, plt $292,86 \pm 91,71$ $10^3/uL$, pdw $22,52 \pm 40,7$ %, pct $0,63 \pm 2,08$ %, nötrofil (neu) $5,25 \pm 2,2$ $10^3/uL$, lenfosit (lym) $2,42 \pm 1,09$ $10^3/uL$, monosit (mo) $0,52 \pm 0,42$ $10^3/uL$, NLR $2,54 \pm 1,79$, PLR $141,06 \pm 79,2$, LMR $5,29 \pm 1,75$, SII 742 ± 512 , CRP $5,93 \pm 5,15$ mg/l olarak hesaplandı.

Tablo 4.5: PKOS'lu olguların siklus içinde ultrason bulguları

	Sayı ya da ortalama	Yüzde ya da standart sapma
D2-2 EL mm	5,64	1,77
CC sonrası EL mm	7,31	2,24
HCG trigger günü EL mm	9,51	2,87
Monofoliküler Gelişim		
VAR	53	68,8
YOK	24	31,2
TOPLAM FOLİKÜL		
1	56	72,7
2	20	26,0
3	1	1,3

CC: Klomifen sitrat

Hastaların siklus içinde ultrason bulguları, 55enşesin 2 ya 3 günü bakılan endometriyal kalınlık $5,64 \pm 1,77$ mm, klomifen sitrat tedavisi sonu bakılan endometriyal kalınlık $7,31 \pm 2,24$ mm, hcg trigger günü bakılan endometriyal kalınlık $9,51 \pm 2,87$ mm, hastaların 53 ünde(%68) monofoliküler gelişim var, 24 ünde (%31) monofoliküler gelişim yok, toplam 1 folikül gelişen hasta sayısı 56 (%72), 2 folikül gelişen hasta sayısı 20 (%26), 3 folikül gelişen hasta sayısı 1 (%1,3) olarak saptandı.

Tablo 4.6: Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Klinik gebelik olmayanlar		Klinik gebelik olanlar		p
	Sayı ya da ortalama	Yüzde ya da standart sapma	Sayı ya da ortalama	Yüzde ya da standart sapma	
Yaş	27,58	4,46	25,15	4,36	0,102
Kilo kg	74,52	13,64	72,92	13,92	0,724
Boy cm	161,64	5,87	161,23	5,33	0,832
BMI	28,93	9,12	26,92	5,78	0,430
Infertilite					0,978
Primer	49	76,6	10	76,9	
Sekonder	15	23,4	3	23,1	
Canlı doğum öyküsü					0,127
Yok	54	84,4	13	100,0	
Var	10	15,6	-	-	
Abortus öyküsü					0,146
Yok	54	84,4	8	66,7	
Var	10	15,6	4	33,3	
İnfertilite süresi ay	30,63	17,23	23,00	9,78	0,156
Menses düzeni					0,428
Düzenli	22	34,4	3	23,1	
Düzensiz	42	65,6	10	76,9	
Oligomenore					0,170
Var	48	75	12	92,3	
Yok	16	25	1	7,7	
Amenore					0,206
Var	14	21,9	5	38,5	
Yok	50	78,1	8	61,5	
Sigara kullanımı					0,683
Var	13	20,3	2	15,4	
Yok	51	79,7	11	84,6	
Myoinositol kullanımı					0,574
Var	35	54,7	6	46,2	
Yok	29	45,3	7	53,8	
Metformin kullanımı					0,560
Var	40	62,5	7	53,8	
Yok	24	37,5	6	46,2	
IUI günü	13,89	3,78	15,15	3,72	0,152

BMI: Vücut kitle indeksi, IUI: İntra uterin inseminasyon

Gebelik olan PKOS olguları ve gebelik olmayan PKOS olguları arasında demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında, yaş, kilo, boy, BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Obstetrik öyküde primer/sekonder infertil durumu, canlı doğum sayısı, abortus sayısı

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İnfertilite süresi; gebelik olan grupta $23 \pm 9,78$ ay, gebelik olmayan grupta $30,63 \pm 17,23$ ay olarak hesaplandı ve istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p = 0,156$). Hastaların menses düzenleri karşılaştırıldığında her iki grupta mensleri düzenli olanlar ve düzenli olmayanların sayısı, oligomenoresi olanların ve olmayanların sayısı, amenoresi olanların ve olmayanların sayısı arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. Ayrıca her iki grupta sigara kullanımı, myo-inositol kullanımı ve metformin kullanımı açısından da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Gebe olan ve gebelik olmayan hasta grupları arasında IUI yapılan gün sayıları sırası ile $15,15 \pm 3,72$, $13,89 \pm 3,78$ olarak hesaplanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,152$).

Tablo 4.7: Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Klinik gebelik olmayanlar		Klinik gebelik olanlar		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Açlık glukoz (mgdL)	90,42	11,99	91,67	9,88	0,593
Açlık insulin (µIU/mL)	17,86	12,08	12,14	4,99	0,377
2. saat tokluk glukoz (mgdL)	108,66	25,74	113,43	21,29	0,497
HOMAIR (mg/dL)	5,02	4,45	4,70	4,24	0,999
Total kolesterol (mmolL)	171,88	34,71	181,33	29,95	0,448
Trigliserid (mmolL)	125,30	60,80	153,44	51,41	0,103
LDL (mmolL)	103,93	26,52	101,78	26,07	0,959
HDL (mmolL)	48,50	13,09	46,78	12,43	0,674
HbA1C %	5,57	0,50	5,50	0,33	0,738

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi, HbA1c: Hemoglobib A1c, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Gebelik olan ve gebelik olmayan grup arasında hormonal parametreler karşılaştırılmış; açlık glukoz, açlık insulin, 2.saat tokluk glukoz, HOMA-IR, total kolestrol, trigliserid, LDL, HDL, HbA1C düzeyleri arasında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.8: Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	Klinik gebelik olmayanlar		Klinik gebelik olanlar		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Total Testosteron (ngml)	0,68	0,85	0,39	0,16	0,543
Serbest testosteron (pgml)	2,74	1,29	2,78	0,71	0,596
SHBG (nmol/l)	34,67	14,57			-
E2 (pg/ml)	41,71	14,62	35,46	12,39	0,130
Progesteron (ng/ml)	3,45	6,42	0,28	0,32	0,171
LH (mIU/ml)	7,24	5,41	5,80	3,88	0,389
FSH (mIU/ml)	5,55	1,24	5,93	2,62	0,790
LH/FSH	1,30	0,93	1,08	0,77	0,293
DHEAS (ug/dl)	264,16	106,69	292,41	233,32	0,902
17OH-P (ng/ml)	1,15	0,75	2,08	1,55	0,167
Androstenodion (ng/ml)	3,62	1,44	1,20	0,28	0,068
Prolaktin (ng/ml)	16,25	7,46	16,71	9,13	0,972
TSH (mIU/l)	2,09	1,09	2,38	1,06	0,245
T4 (ng/dl)	1,12	0,29	1,04	0,21	0,253
AMH (ng/ml)	5,40	3,80	5,65	2,97	0,413

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, 17 OH-P: 17 hidroksi progesterone, TSH: Trioid stimüle edici hormone, T4: Tiroksin, AMH: Anti müllerian hormon

Gebelik olan ve gebelik olmayan grup arasında hormonal parametreler karşılaştırmış total testosteron, serbest testosteron, estradiol, progesteron, LH, FSH, LH/FSH, DHEAS, 17 OH-P, androstenodion, prolaktin, TSH, T4, AMH düzeyleri arasında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.9: Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	Klinik gebelik olmayanlar		Klinik gebelik olanlar		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
RDW (fl)	15,61	14,93	13,75	1,28	0,715
MPV (fl)	9,85	1,08	9,68	0,94	0,606
WBC (10³/uL)	8,42	2,51	8,74	1,50	0,326
Platelet (10³/uL)	297,04	98,87	275,15	50,51	0,275
PDW (%)	21,63	41,82	26,29	37,26	0,713
PCT (%)	0,58	2,10	0,85	2,09	0,629
Nötrofil (10³/uL)	5,22	2,38	5,36	1,49	0,601
Lenfosit (10³/uL)	2,48	1,16	2,18	0,71	0,679
Monosit (10³/uL)	0,53	0,46	0,46	0,07	0,850
NLR	2,48	1,90	2,79	1,22	0,134
PLR	136,44	58,16	160,60	138,92	0,634
LMR	5,31	1,83	5,19	1,39	0,928
SII	737,88	543,47	762,70	368,39	0,528
CRP (mg/L)	6,87	5,25	1,96	1,72	0,001*

RDW: ERritrosit dağılım genişliği, MPV: Trombosit hacmi,, WBC: Beyaz kan hücresi, PLR: Platelet/lenfosit oranı, NLR: nötrofil sayısı /lenfosit sayısı oranı, LMR: lenfosit sayısı /monosit sayısı oranı, Sistemik immün -inflamasyon indeksi (SII): (Nötrofil sayısı × Platelet sayısı) / lenfosit sayısı), PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, CRP: C reaktif protein

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Klinik gebelik olan ve gebelik olmayan grup arasında inflamatuvar parametreler karşılaştırmış RDW, MPV, WBC, PLT, PDW, PCT, NEU, LYM, MO, NLR, PLR, LMR, SII düzeyleri arasında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. Gebelik olan grupta CRP değeri 1,96±1,72 mg/dl, gebelik olmayan grupta CRP değeri 6,87±5,25 mg/dl olarak hesaplanmış, gebe kalamayan grupta daha yüksek bulundu (p <0,005).

Tablo 410: Klinik gebelik olan PKOS olguları ve klinik gebelik olmayan PKOS olguları arasında siklus içindeki ultrason bulgularının karşılaştırılması

	Klinik gebelik olmayanlar		Klinik gebelik olanlar		p
	Sayı ya da ortalama	Yüzde ya da standart sapma	Sayı ya da ortalama	Yüzde ya da standart sapma	
D2-2 EL mm	5,75	1,86	5,07	1,16	0,310
CC bitimi EL mm	7,24	2,34	7,62	1,77	0,481
hCG trigger günü EL mm	9,31	2,85	10,45	2,87	0,197
Monofoliküler Gelişim					0,973
VAR	44	68,8	9	69,2	
YOK	20	31,3	4	30,8	
TOPLAM FOLİKÜL					_*
1	47	73,4	9	69,2	
2	16	25	4	30,8	
3	1	1,6	-	-	

CC: Klomifen sitrat

* ki-kare analizi çalışmadı.

Klinik gebelik olan ve gebelik olmayan grup arasında siklus içindeki ultrason bulguları karşılaştırılmış, mensesin 2 ya da 3. Günü bakılan endometriyal kalınlık, klomifen sitrat bitiminde bakılan endometriyal kalınlık, hCG trigger günü bakılan endometriyal kalınlık değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. hCG trigger günü ölçülen endometriyal kalınlık gebe olmayan grupta $9,31 \pm 2,85$, gebelik olan grupta $10,45 \pm 2,87$ olarak ölçüldü. Gruplar arasında folikül gelişimine bakılmış, gebe olmayan grupta monofoliküler gelişim olan 44 (68,8) hasta, monofoliküler gelişim olmayan 20 (%31,3) hasta oldu; aynı parametre gebe olan grupta ise sırasıyla 9 hasta (%69,2), 4 hasta (30,8) olarak hesaplandı.

Tablo 4.11: Tüm parametreler içinden endometriyal kalınlık için prediktif olan parametrelerin generalize linear model ile araştırılması

	β (SD)	p
Yaş	-0,018 (0,074)	0,804
BMI	0,148 (0,04)	<0,001
HbA1C %	2,563 (0,792)	0,001
Total Testosteron (ng/ml)	-0,562 (0,398)	0,157
LH (mIU/ml)	-0,643 (0,214)	0,003
FSH (mIU/ml)	0,222 (0,358)	0,535
LH/FSH	3,768 (1,105)	0,001
CRP (mg/l)	-0,216 (0,058)	<0,001
AMH (ng/ml)	-0,217 (0,209)	0,299
RDW (fl)	-0,018 (0,018)	0,324
MPV (fl)	0,166 (0,544)	0,761
WBC ($10^3/uL$)	-4,702 (1,367)	0,001
Platelet ($10^3/uL$)	0,019 (0,016)	0,246
PDW (%)	-0,42 (0,744)	0,572
PCT (%)	-5,428 (6,461)	0,401
Nötrofil($10^3/uL$)	5,632 (1,304)	<0,001
Lenfosit ($10^3/uL$)	1,483 (3,211)	0,644
Monosit ($10^3/uL$)	23,562 (13,705)	0,086
NLR	3,261 (1,286)	0,011
PLR	0,045 (0,021)	0,034
LMR	-0,071 (0,845)	0,933
SII	-0,022 (0,005)	<0,001
CC sonrası EL mm	0,485 (0,163)	0,003
Constant	-12,749 (14,191)	0,369

HbA1C: hemoglobin A1c, AMH: Anti müllerian hormon, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone RDW: ERritrosit dağılım genişliği, MPV: Trombosit hacmi,, WBC: Beyaz kan hücresi PLR: Platelet/lenfosit oranı, NLR: nötrofil sayısı /lenfosit sayısı oranı, LMR: lenfosit sayısı /monosit sayısı oranı, Sistemik immün -inflamasyon indeksi (SII): (Nötrofil sayısı $\times$ Platelet sayısı) / lenfosit sayısı, PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, CRP: C reaktif protein

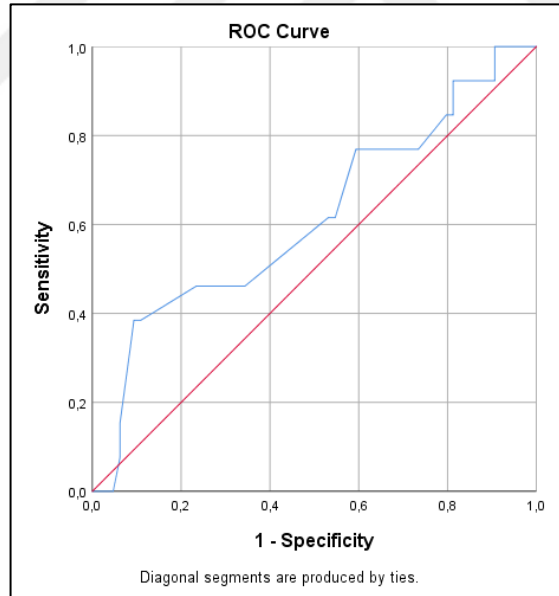
Oluşturulan modelde BMI, HbA1C, LH, LH/FSH, CRP, WBC, nötrofil sayısı, NLR, PLR, SII ve CC sonrası endometriyal kalınlık değişkenleri endometrial kalınlığın belirlenmesi ile ilişkili bulundu.

Tablo 4.12: Tüm parametreler içinden gebeliği predikte eden parametrelerin generalize linear model ile araştırılması

	β (SD)	p
RDW (fl)	0.041 (0.116)	0.726
MPV (fl)	-0.221 (0.808)	0.784
WBC (10^3/UI)	1.933 (4.301)	0.653
Platelet (10^3/uL)	-0.009 (0.029)	0.749
PDW (%)	0.271 (1.164)	0.816
PCT (%)	15.873 (14.849)	0.285
NEU (10^3/uL)	-1.753 (3.851)	0.649
LYM (10^3/uL)	-6.15 (6.684)	0.358
MO (10^3/uL)	27.995 (29.389)	0,024
NLR	-0.54 (1.398)	0.699
PLR	0.028 (0.048)	0.568
LMR	2.674 (2.251)	0,032
CRP (mg/l)	0.747 (0.338)	0.027
Constant	-27.59 (17.241)	0.110

RDW: ERitrosit dağılım genişliği, MPV: Trombosit hacmi,, WBC: Beyaz kan hücresi, PLR: Platelet/lenfosit oranı, NLR: nötrofil sayısı /lenfosit sayısı oranı, LMR: lenfosit sayısı /monosit sayısı oranı, Sistemik immün -inflamasyon indeksi (SII): (Nötrofil sayısı × Platelet sayısı) / lenfosit sayısı), PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, CRP: C reaktif protein

Oluşturulan modelde MO, LMR ve CRP değişkenleri gebelik varlığı ile ilişkili bulundu.

**Şekil 4.2:** Gebeliği predikte eden optimal endometriyal kalınlık cut off değerinin ROC analizi ile araştırılması

(AUC: 0,614, %95 GA: 0,434 – 0,793, P: 0,199, Limit değeri: 9,75, Sensitivity: %61,5, Specificity: %46,8, Positive likelihood ratio: 1,16, Negative likelihood ratio: 0,82, Positive predictive value: 0,19, Negative predictive value: 0,86, Accuracy: 0,49)

Eğri altında kalan (AUC) değeri %61,4 olarak hesaplandı ayrıca p değeri de istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. AUC değeri %80 ve altında olması

nedeniyle, hcg trigger günü endometriyal kalınlığı gebeliği predikte etmek için kullanılması istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmadı.

Tablo 4.13: HCG trigger günü endometriyal kalınlık ile tüm parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması

	Endometriyal Kalınlık		p
	Ortalama	Standart sapma	
Gebelik			0,196
Klinik gebelik oluşmayanlar	9,31	2,85	
Klinik gebelik oluşanlar	10,45	2,87	
Infertilite			0,341
Primer	9,33	2,97	
Sekonder	10,07	2,51	
Sigara kullanımı			0,020
Var	11,03	3,06	
Yok	9,14	2,72	
Canlı doğum öyküsü			0,369
Yok	9,39	2,88	
Var	10,27	2,77	
Abortus öyküsü			0,874
Yok	9,53	3,02	
Var	9,66	2,06	
Menses düzeni			0,654
Düzenli	9,29	2,69	
Düzensiz	9,61	2,97	
Oligomenore varlığı			0,903
Var	9,53	2,78	
Yok	9,43	3,25	
Amenore varlığı			0,177
Var	8,73	3,21	
Yok	9,76	2,73	
Myoinositol kullanımı			0,311
Var	9,19	2,77	
Yok	9,86	2,97	
Metformin kullanımı			0,707
Var	9,60	2,84	
Yok	9,35	2,95	
Monofoliküler Gel			0,694
VAR	9,59	2,79	
YOK	9,31	3,09	
TOPLAMFOLİKÜL			0,140
1	9,53	2,74	
2	9,18	3,07	
3	15,00	.	

Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Endometriyal kalınlığa etki eden parametreler araştırıldı; primer/sekonder infertilite, abartus öyküsü, canlı doğum öyküsü, menses düzeni, oligomenore/amenore varlığı, myo-inozitol kullanımı, metformin kullanımı, monofoliküler gelişim olup olmaması, gelişen toplam folikül sayısı istatistiksel anlamda ilişkili bulunmadı. Sigara kullanımı endometriyal kalınlıkla ilişkili bulundu (p 0,02).

Tablo 4.14: Endometriyal kalınlık ile tüm parametreler arasındaki ilişkinin spearman korelasyon analizi ile araştırılması

	EL Kalınlık	
	r	p
Yaş	0,011	0,925
Kilo	-0,025	0,832
Boy	0,100	0,388
BMI	-0,109	0,346
İnfertilite süresi ay	0,151	0,190
Açlık glukoz (mgdL)	-0,061	0,635
Açlık insulin (µIU/mL)	0,149	0,432
2. saat tokluk glukoz (mgdL)	-0,056	0,743
HOMA-IR	-0,085	0,782
Total kolesterol (mmolL)	-0,084	0,560
Trigliserid (mmolL)	0,124	0,395
LDL (mmolL)	-0,121	0,406
HDL (mmolL)	0,060	0,676
HbA1C %	-0,013	0,923
Total Testosteron (ngml)	0,220	0,078
Serbest testosteron (pgml)	0,002	0,989
SHBH (nmol/l)	-0,500	0,667
E2 (pg/ml)	0,091	0,443
Progesteron (ng/ml)	0,064	0,777
LH (mIU/ml)	-0,129	0,269
FSH (mIU/ml)	-0,308	0,007
LH/FSH	0,119	0,347
DHEAS (ug/dl)	0,060	0,624
17OH-P (ng/ml)	-0,214	0,326
Androstenedion (ng/ml)	0,134	0,712
Prolaktin (ng/ml)	0,057	0,632
TSH (mIU/l)	0,059	0,613
T4 (ng/dl)	-0,174	0,135
CRP	-0,140	0,303
AMH (ng/ml)	0,082	0,485
RDW (fl)	0,114	0,357
MPV (fl)	0,223	0,068
WBC (10 ³ /uL)	-0,077	0,531
Platelet (10 ³ /uL)	-0,148	0,228
PDW (%)	0,315	0,009
PCT (%)	-0,130	0,296
Nötrofil (10 ³ /uL)	0,059	0,632
Lenfosit (10 ³ /uL)	-0,121	0,326
Monosit (10 ³ /uL)	0,026	0,832
NLR	0,106	0,392
PLR	-0,048	0,699
LMR	-0,139	0,263
SII	<0,001	0,999
IUI günü	0,415	<0,001
D3(2) EL mm	0,370	0,001
CC BİTİMİ EL mm	0,715	<0,001

HbA1C: hemoglobin A1c, AMH: Anti müllerian hormon, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone, SHBG:Seks hormon bağlayıcı globülin, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, 17 OH-P: 17 hidroksi progesterone, TSH:Trioid stimüle edici hormone, T4: Tiroksin, AMH: Anti müllerian hormon, RDW: ERritrosit dağılım genişliği, MPV: Trombosit hacmi,, WBC: Beyaz kan hücresi, PLR: Platelet/lenfosit oranı, NLR: nötrofil sayısı /lenfosit sayısı oranı, LMR: lenfosit sayısı /monosit sayısı oranı, Sistemik immün -inflamasyon indeksi (SII): (Nötrofil sayısı × Platelet sayısı) / lenfosit sayısı, PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, CRP: C reaktif protein

hCG günü ölçülen endometriyal kalınlık ile tüm parametreler korelasyon analizi yapıldığında FSH, PDW, IUI günü, D3 (2) bakılan endometriyal kalınlık ve klomifen sitrat bitiminde ölçülen endometriyal kalınlık arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu. FSH ile yapılan analizde p 0,007, r -0,308 olarak hesaplandı; bu iki parametre arasında orta kuvvette bir ilişki vardır. PDW ile yapılan analizde p 0,009 r 0,315 olarak bulundu; orta kuvvette bir ilişki vardır. IUI günü için p değeri <0,001 hesaplandı. IUI günü için r değeri ise 0,415 olarak hesaplandı.



Tablo 4.15: PKOS hastalarında metabolik ve hormon parametreleri arasında korelasyon analizi

		Açlık glukoz mgdL	Açlık insulin µIU/mL	2. saat tokluk glukoz mgdL	HOMAIR	Total kolesterol mmol/L	Trigliserid mmol/L	LDL mmol/L	HDL mmol/L	HbA1C
Total Testosteron	r	0,200	0,067	0,156	-0,277	0,136	-0,147	-0,090	0,125	-0,062
ngml	p	0,152	0,733	0,420	0,36	0,383	0,354	0,570	0,426	0,684
Serbest testosteron	r	0,189	0,566	0,317	-0,014	0,128	0,09	0,07	-0,223	0,209
pgml	p	0,188	0,002	0,107	0,964	0,426	0,582	0,668	0,161	0,184
E2	r	0,132	0,061	0,092	-0,033	-0,218	0,002	-0,23	-0,112	0,298
	p	0,316	0,755	0,598	0,915	0,14	0,992	0,125	0,45	0,034
PRG	r	-0,171	0,108	-0,438	-0,29	-0,046	-0,27	-0,153	-0,011	-0,178
	p	0,47	0,726	0,102	0,577	0,851	0,278	0,545	0,963	0,466
LH	r	0,002	-0,308	0,071	-0,391	-0,055	-0,008	-0,017	-0,094	0,209
	p	0,987	0,098	0,681	0,186	0,705	0,955	0,906	0,514	0,132
FSH	r	-0,185	-0,077	-0,021	-0,289	-0,191	-0,137	-0,115	-0,087	0,2
	p	0,153	0,686	0,903	0,338	0,189	0,352	0,435	0,546	0,151
LH/FSH	r	0,088	-0,264	0,069	-0,182	0,009	0,013	0,033	-0,041	0,117
	p	0,519	0,184	0,703	0,572	0,954	0,932	0,828	0,786	0,419
DHEAS	r	-0,033	0,351	-0,001	-0,165	0,363	0,288	0,123	-0,243	0,191
	p	0,804	0,062	0,997	0,59	0,014	0,058	0,426	0,103	0,19
17OH-P	r	0,533	0,003	0,265	-0,143	0,199	-0,202	0,041	0,181	0,048
	p	0,015	0,993	0,404	0,787	0,428	0,423	0,873	0,473	0,85
Androstenodion	r	0,477	0,086	0,036	-0,5	0,577	-0,294	0,622	0,259	-0,048
	p	0,194	0,872	0,939	0,667	0,104	0,442	0,074	0,5	0,91
PRL	r	-0,05	0,114	0,129	0,074	0,051	-0,031	0,068	0,156	0,007
	p	0,701	0,549	0,452	0,809	0,728	0,838	0,651	0,285	0,963
TSH	r	-0,264	-0,053	-0,219	-0,157	-0,395	-0,193	-0,419	0,029	-0,048
	p	0,038	0,78	0,198	0,608	0,005	0,189	0,003	0,843	0,734
T4	r	-0,13	-0,3	-0,094	-0,283	-0,068	-0,288	-0,077	0,162	-0,009
	p	0,316	0,107	0,59	0,348	0,644	0,047	0,603	0,262	0,95
	r	-0,049	-0,088	-0,019	-0,339	0,173	0,147	0,244	-0,027	-0,115
AMH	p	0,707	0,644	0,914	0,257	0,24	0,325	0,099	0,856	0,413

HbA1C: hemoglobin A1c, AMH: Anti müllerian hormon, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, E2: Estradiol, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormone, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, 17 OH-P: 17 hidroksi progesterone, TSH: Trioid stimüle edici hormone, T4: Tiroksin, AMH: Anti müllerian hormon

Serbest testosteron ile açlık insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon analizi saptandı (p 0,002, r 0,566). E2 ile HbA1c arasında pozitif korelasyon analizi saptandı artmaktadır (p 0,034 r 0,298).



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan PKOS hastalarının ilk siklusları değerlendirmeye alınmış, klinik ve inflamatuvar belirteçlerin endometrial kalınlık ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisinin araştırıldı. Sonuç olarak endometriyal kalınlığın gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisi olmadığı, monosit, LMR ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin gebeliği predikte etmede rolü olduğu bulundu.

Çalışmamızda klinik gebelik elde edilme oranı %16.8 olarak bulundu. Literatür incelendiğinde 6 siklus boyunca klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu yapılan hastaların gebe kalma olasılığı %30-40 aralığında bulunmuştur (153,176,177). Ovulasyon indüksiyonu ve IUI birlikte uygulandığında başarı oranı %10-18 olarak saptanmıştır (178). Ovulasyon indüksiyonu ve IUI sonucu klinik gebelik oranı çalışmamıza benzer şekilde Ghosh ve ark çalışmasında altı siklus sonunda %22, siklus başına %8,4 olarak bulunurken; Plosker ve ark. yaptığı çalışma sonucunda siklus başına %22,3 olarak rapor edilmiştir (142,179) Ayrıca 17 farklı IUI siklusunun sonuçlarının yer aldığı bir derlemede %12,3'lük gebelik oranları bildirilmiştir (180).

Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda canlı doğum oranı %9 olarak saptanırken abortus oranı %46 olarak bulundu. Klomifen sitrat tedavisi ile elde edilen gebeliklerde abortus ve konjenital anomalilerin insidansının spontan gebeliklerdekine benzer olduğu düşünülmektedir (177). Homburg ve ark. abortus oranını yaklaşık %20 ve çoğul gebelik oranını %8-13 olarak

bulmuştur (181). Hughes ve arkadaşlarının yaptığı bir Cochrane meta-analizinde klomifen sitratın plasebo ile karşılaştırıldığında abortus oranını değiştirmediği sonucuna ulaşılmıştır (182). Dünyada tüm konsepsiyonların yaklaşık %13-26'sı ile klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin yaklaşık %8-20'si abortus ile sonuçlanmaktadır (183). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları son verilerine göre Türkiye'de spontan abortus oranı %14 olarak tanımlanmıştır (11). Çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda spontan veya yardımcı üreme teknikleri (ART) ile gebelik sonrası abortus yapma riskinin arttığını doğrulamaktadır. Erken gebelik kaybı oranları %30 -50 olarak bildirilmiştir (184,185). Habitüel abortus yapan kadınlar arasında PKOS prevalansı yüksek görünmektedir (%30-82) (186,187). PKOS'lu kadınlarda abortus oranı %20-40 olarak bulunmuştur; bu da genel obstetrik popülasyondan daha yüksektir (16). Bu durumun altında yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak yüksek LH seviyeleri, yüksek testosteron ve androstenedion konsantrasyonları veya insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (188).

Çalışmamızda ki veriler incelendiğinde klinik gebelik elde edilen grupta hCG günü bakılan endometriyal kalınlık klinik gebelik elde edilmeyen grup ile istatistiksel anlamlı farklı değildi. Klinik gebelik elde edilen tüm hastalarda endometriyal kalınlık 5 mm ve üzeri saptandı. Literatüre baktığımızda endometrial kalınlık ve IUI başarısını karşılaştıran birçok çalışma farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Esmailzadeh ve ark. yaptığı çalışmada gebelik elde edilenlerin hCG günü ölçülen ortalama endometrial kalınlık 10,1 mm ve gebelik elde edilemeyen olgularda ortalama endometrial kalınlık 7,7 mm bulunmuştur ancak devam eden gebelikler ve abortus ile sonuçlanan gebelikler karşılaştırıldığında endometriyum kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanamamıştır (189). Buna karşılık çalışmamıza benzer şekilde De Geyton ve ark. ile Kolibianakis ve ark. klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan hastalarda hCG günü endometrial kalınlık ve tedavi başarısı arasında bir korelasyon olmadığını saptamışlardır (190,191). Asante ve ark. klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 262 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlığın gebelik başarısını etkilemediğini göstermişlerdir (192). Tsai ve ark. ise 110 ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial

kalınlık ve gebelik başarısı arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir (193). Hock ve arkadaşları endometrial kalınlık ile IUI başarısı arasında korelasyon gösterememişlerdir (194). Coulam ve ark. ile Schild ve ark. optimal endometrial kalınlığın 8-15 mm arasında olduğunu ifade etmişlerdir (195,196). Jean ve ark. 348 hastayı ilk IUI sikluslarında incelemiş ve endometrial kalınlığın 7 mm ve altı olan olguların kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (197). Bununla birlikte Wolff ve arkadaşları IUI uygulanan 2929 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hCG günü artmış endometrium kalınlığının artmış gebelik oranlarıyla beraber olduğunu göstermişlerdir (198). Jean ve ark. 348 hastayı ilk IUI sikluslarında incelemiş ve endometrial kalınlığın 7 mm ve altı olan olgularda kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (197). Çalışmamızın aksine, Dickey ve ark. ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan infertil 271 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlık 9 mm ve üzerinde olan hastalarda tedavi başarısının anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir (199).

Klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında letrozol, bazı çalışmalarda daha kalın endometriyum ile ilişkilendirilmiştir (200); ancak klomifen sitrat ve letrozol'u karşılaştıran randomize bir çalışmada, gruplar arasında endometriyal kalınlık açısından fark bulunamamıştır (125). Bununla birlikte, açıklanamayan infertilite tanılı kadınlarda IUI öncesi klomifen sitrat, gonadotropin veya aromataz inhibitörleri gibi farklı ovaryan stimülasyon ajanlarını karşılaştıran 23 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizinde gözden geçirildiği gibi, endometriyal kalınlık ile gebelik oranları arasında bir anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (201). Bu nedenle ince endometrial kalınlık nedeniyle IUI sikluslarının iptal edilmesi önerilmemektedir. Ek olarak, dahil edilen araştırmalardaki ortalama çalışma kalitesi düşük ila orta olarak derecelendirilmiştir ve önemli ölçüde istatistiksel heterojenlik olduğu belirtilmiştir (201), tüm bu sebeplerden dolayı bu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünülür. Ayrıca, gebelik ve endometriyal kalınlık arasında doğrusal olmayan bir korelasyon olduğundan, gebelikler endometriyal kalınlığın hem düşük hem de yüksek olduğu değerlerde meydana gelebildiğinden, gebelik elde edilen ve gebelik elde edilemeyen gruplar arasında endometriyal kalınlığı basitçe karşılaştırarak istatistiksel bir fark bulunmayabilir (202).

İnce endometriyumun gebelikte düşük başarı oranları ile ilişkili olduğunu düşündüren yayınlar mevcuttur (193). İnce endometrium ile embriyoların spiral arterlere çok yakın olacağı ve daha yüksek vaskülarite ve yüksek oksijen konsantrasyonunu embriyo implantasyonunu zorlaştıracığı düşünülmektedir (203). Ancak bugüne kadar “ince” endometriyumun tanımı konusunda bir fikir birliği yoktur; bazı çalışmalarda 6 ila 10 mm’lik bir cut off değeri kullanılmıştır (202). Farklı çalışmalar farklı cut off değerlerinden kaynaklanan çelişkili bulgular olduğunu düşündürmektedir. İnce endometriyum ile düşük gebelik şansı arasındaki ilişkinin aksine, kalınlaşmış endometriyumun gebelik üzerindeki etkisi çelişkilidir

Endometriyal kalınlık, hCG uygulaması için bir kriter olarak kabul edildiğinde, gebelik başarısını tahmin etmedeki önemine ilişkin herhangi bir sonuç taraflı olmaktadır. HCG trigger gün endometriyal kalınlık <6 mm olduğunda foliküler fazın uzatılması, genellikle endometriyal kalınlığın artacağı beklentisiyle yapılır. Gebelik elde edebilen veya edilemeyen hastaların bir kısmında endometriyal kalınlık 6 mm’nin üzerine çıkacaktır. Ancak geri kalan hastalarda foliküler fazın 1 veya 2 gün uzamasına rağmen endometriyal kalınlık azalacaktır (<6 mm) (204). Bu durumda azalmış endometrial kalınlık ile devam eden gebelik başarısı arasındaki ilişki hakkında varılan herhangi bir sonucun, endometriyal kalınlık ile gebelik başarısı arasındaki gerçek ilişkiyi yansıtmayacağı düşünülür.

Endometriyal kalınlığın değeri ve ultrasondaki görünümünün rolü, ART sikluslarında da kapsamlı bir şekilde incelenmiş (205) ve farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Yapılan bazı ART çalışmalarında Weissman ve ark. hCG trigger gün endometriyal kalınlık >14 mm olan kadınlarda implantasyon ve gebelik oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirirken (206), diğer yazarlar endometriyal kalınlık >14 mm olduğunda implantasyon, gebelik veya düşük oranları üzerinde herhangi bir olumsuz etki bildirmemiştir (207–209). Endometriyal kalınlığın etkisini inceleyen Kasius ve ark. yaptığı 22 çalışmanın meta analizinde IVF tedavisinde siklus iptaline karar vermede endometriyal kalınlığın kullanılmasının faydalı olmadığı sonucuna varmıştır (205). Mahran ve ark. yaptığı bir çalışmada üç siklus başarısız stimülasyondan sonra endometriyal kalınlık ≤ 7 mm (ancak > 5.5 mm) olduğunda en iyi gebelik oranlarıyla ilişkilendirilirken; endometriyal

kalınlık $\geq 11,6$ mm olduğunda ise en kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (210). Mevcut literatür, ART sikluslarında endometriyumun kalınlığının değil, paterninin, öploid embriyo transfer döngülerindeki implantasyon oranlarıyla en yakından ilişkili olduğunu öne sürmektedir (211).

Çalışmamızda yaş faktörü endometriyal kalınlığa etki eden faktörler ve gebeliği predikte eden faktörler arasında saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 27,1 ($\pm 4,51$), gebelik oluşan grupta kadın yaşı 25,1 ($\pm 4,36$) ve gebelik oluşmayan grupta ise 27,5 ($\pm 4,4$) olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni ileri yaştaki hastaların başarı şansı daha yüksek olan başka alternatif yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, Nuojua-Huttunen ve ark. 811 IUI siklusu içeren çalışmalarında 40 yaş altı gebelik oranlarını %13,7; 40 yaş üstünde gebelik oranlarını ise %4,1 olarak bulmuşlardır (212). Mervel ve ark. yaptığı bir çalışmada 353 hasta ve 1038 IUI siklus incelenmiş ve kadın yaşının 30 ve altında olduğu olgularda gebelik başarısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (213). Brzechffa ve ark. ise 40 yaş altı kadınlarda klomifen sitrat veya hCG ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan olgularda gebelik başarısı açısından anlamlı fark bulamamışlardır (214). Goverde ve ark. IUI veya IVF sikluslarında kadın yaşının gebelik olasılığını belirleyen en güçlü değişken olduğunu tespit etmişlerdir (215).

Çalışmamızın sonucunda elde edilen veriler ışığında BMI, HbA1C, LH, LH/FSH, CRP, WBC, NEU, NLR, PLR, SII ve CC sonrası endometriyal kalınlık değişkenlerinin hCG günü endometrial kalınlığa istatistiksel olarak anlamlı etki eden parametreler olduğu bulunmuştur. Ayrıca sigara kullanmayan hastalarda endometriyal kalınlığın istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, spontan ovulasyonu olan PKOS'lu kadınlarda gözlemlenen abortus ve obstetrik komplikasyon riskinin artması da dahil olmak üzere gözlemlenen infertilite etyolojisini açıklamaya katkıda bulunan diğer faktörlerle ilgili araştırmalara yönelmiştir (216). Öte yandan, PKOS'da değişen çeşitli klinik ve biyokimyasal faktörler, etkilenen kadınların endometriumunda reseptör düzeyinde, olumsuz potansiyel etkileri olan endometriyal fonksiyonlar olabileceğini vurgulamıştır (217). PKOS'lu kadınlarda artan gebelik komplikasyonları ve endometrial kanser

riskine katkıda bulunan çok sayıda veri, endometrial disfonksiyonu desteklemektedir (218). Endometriyumun embriyo implantasyonu için özellikle progesteron reseptörlerinin stromal fibroblastlara uyum sağlaması üzere transforme olması esas olarak anne immün sistemi kontrolü altındadır (219). Değişmiş endometrial gen ekspresyonu, seks hormonu reseptörlerinin ve ko-reseptörlerinin anormal ekspresyonu endometriyal disfonksiyonu oluşturmaktadır (220). Tüm bu bilgiler eşliğinde PKOS hastalarında 'endometriyal faktörün' önemi üzerinde durmanın faydalı olacağı akla gelir. Giudice ve ark. yaptığı çalışmada hiperandrojenizm, insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite ve kronik düşük dereceli inflamasyonun endometriyal faktöre negatif etkisi olduğu bulunmuş ancak hangi faktörün daha negatif predikte edici olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır (221). PKOS'lu kadınlarda endometriyal disfonksiyonun bir kısmı hiperandrojenizm, bir kısmı insülin direnci, bir kısmı obezite ve bir kısmı enflamasyona bağlıdır. PKOS'ta anormal endometrial fonksiyon hipotezi, steroid hormonlarına endometriyal hücrel yanıtın ve endometrial hücrelerin hiperandrojenik, hiperinsülinemik ve proinflamatuvar bir ortamda metabolizması ve yanıt verebilirliğinin in vitro hayvan ve insan endometrial deneysel çalışmaları ve toplu transkriptomik çalışmalarla desteklenmektedir (217). Doku homeostazının anahtarı olan endometrial kök hücreler ve doku rejenerasyonu üzerindeki inflamasyonun rolü ve endometriyal epitel ve stromal bileşenler üzerindeki rolü, PKOS fenotipine predispozan utero-endokrin bozucu maruziyetlerinde olduğu gibi daha fazla araştırılmalıdır (222). Ayrıca, yaşam tarzı değişikliklerinden obezite önleyici ilaçlara, insülin direnci için kullanılan anti diyabetik ilaçlara, progesteron veya östrojen progesteron kombinasyonu içeren hormonal terapilere, bariatrik cerrahiye, antiandrojenik ilaçlara, D vitamini ve diğer besin takviyelerine kadar çok sayıda tedavi rejimleri, bu konuda yapılmış çok sayıdaki randomize kontrollü çalışmada PKOS'lu kadınların üreme sağlığını düzenlemek için tavsiye edilmektedir (223). Benzer şekilde, klinik gözlemler, hiperinsülinemik, insüline dirençli PKOS kadınlarının, normo-insülinemik PKOS kadınlarıyla karşılaştırıldığında, yaş, BMI ve lipid profilleri kontrol edildikten sonra bile önemli ölçüde daha düşük implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olduğunu bildirmektedir (224). Ayrıca Chang ve ark. yaptığı çalışmada insülin direnci olan PKOS'lu kadınlarda embriyo gelişiminin

etkilediğini vurgulamış, bozulmuş endometrial alıcılığın altını çizmektedirler (225).

Bizim çalışmamızda endometriyal kalınlığı predikte den faktörler literatür ile uyumludur (217). Çalışmamızda CRP, WBC, NEU, NLR, PLR, SII gibi inflamatuvar belirteçlerin ve BMI, HbA1C gibi metabolik belirteçlerin hCG günü endometriyal kalınlığa anlamlı etkisi olduğu saptandı. Her ne kadar endometriyal kalınlığın gebelik üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaşılsa dahi endometriyal iyileşmeye katkı sağlayan faktörlerin hasta yönetiminde göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülebilir. Bu kapsamda kilo kontrolü, kan şekeri kontrolü, hormonal denge için tedavi öncesi kontreseptif ajanlar ve inflamasyonu azaltmak için gerekli önlemlerin sağlanmasının gebelik başarısı üzerinde etkili olacağını düşünülür. Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında endometriyal iyileşmeyi sağlamaya yönelik randomize kontrollü çalışmalar artırılmalı ve tedavi rejimleri belirlenmelidir.

PCOS, proinflamatuvar bir durum olarak kabul edilir. Bu inflamatuvar durum, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 DM ile ilişkilidir (198). Çalışmalar, PKOS hastalarında inflamasyonu teşvik eden belirli sitokinlerin ekspresyonunun yükseldiğini göstermektedir (111,226). Ayrıca anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik over disfonksiyonuna, bozulmuş steroidogenez ve foliküler olgunlaşma neden olmaktadır (227). Çalışmalar, luteal fazda fertil kontrol gruplarına kıyasla PKOS infertil hastalarının plazmasında interferon- γ (IFN- γ) ve IL-2 seviyelerinin yükseldiğini ve TGF- β 'nın azaldığını bulmuştur (228). Ayrıca, infertil PKOS hastalarında, fertil bireylere kıyasla yüksek serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-21, TNF- α ve IFN- γ seviyeleri gösterilmiştir (229). Ancak bu belirteçlerin tüm hastalar için ölçülmesi maliyet açısından etkin değildir. Biz çalışmamızın sonucunda klinik gebelik elde edilen grupla gebelik elde edilemeyen grup arasındaki inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş diğer tam kan sayımından elde edilen parametreler anlamsız bulunmuştur. Klinik gebeliği predikte eden faktörler incelendiğinde monosit sayısı, lenfosit/monosit oranı, CRP gebe kalmayı predikte den faktörler arasında bulunmuştur. İnflamasyonun yardımcı üreme teknikleri üzerindeki etkisine dair birçok çalışma vardır (230). Pekcan ve ark yaptığı çalışmada WBC, NLR, MLR, PLR, PDW, PCT gibi inflamatuvar belirteçlerin,

ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan infertil hastalarda gebeliğin öngörülmesi için klinik önemi olmadığını bulmuştur (231). Ayrıca aynı çalışmada PKOS hastaları ve açıklanamayan infertil hastalar arasında da WBC, NLR, MLR, PLR, PDW, PCT bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (231). Tola ve ark. tarafından yapılan çalışmada, WBC 'nin PKOS ve kontrol grubu arasında homojen olarak dağıldığını ve PKOS şiddetini ve gebeliği öngörmeye etkisiz olduğu bulunmuştur (232). Ancak aynı çalışmada bizim çalışmamıza da benzer şekilde CRP PKOS şiddeti ve gebelik prediksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (232).

Kronik enflamasyon nedeniyle nötrofil sayısı artar ve lenfosit sayısı nispeten azalabilir. Buna bağlı olarak da kronik inflamasyonda NLR artış gösterebilir. Son çalışmalar, WBC alt tiplerinin ve NLR'nin sistemik inflamatuvarın kritik belirteci olduğunu ve çeşitli hastalıklarda prognostik faktörler arasında olduğunu kanıtlamaktadır (233,233). NLR ve PLR ayrıca kolay, ucuz ve anlamlı belirteçlerdir (234). Cho ve ark. WBC ve NLR 'nin sistemik bir inflamatuvar reaksiyonla bağlantılı olduğunu göstermiştir (235). Brown ve ark. tarafından yapılan geniş kohort çalışmada, WBC'nin sigaradan ve diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı mortalitesinin bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır. WBC'deki yükselmeler bile artmış BMI, olumsuz lipid profili ve periodontal hastalık gibi çoklu kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (236). Rudnicka ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, beyaz kan hücreleri PCOS'ta sağlıklı deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ve androjenler, insülin ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdi (237). Orio ve ark. ile Papalou ve ark., PKOS'lu kadınlar arasında WBC artışından sorumlu olan ana faktörlerin hiperandrojenemi değil, insülin direnci ve obezite olduğu bulundu. Bununla birlikte, diğer yazarlar, androjenlerin PKOS'ta lökosit sayısının belirleyicileri olduğunu gösterdiler (238).

CRP, karaciğer tarafından TNF- α ve IL-6 gibi inflamasyonu teşvik eden moleküllerin tetikleyicisi altında üretilen bir akut faz proteindir. Enflamasyon için en güçlü prognostik faktör olarak kabul edilir (239). CRP ayrıca doğrudan yağ dokusu tarafından üretilir. Artan kanıtlar, CRP'nin intravasküler inflamatuvar sürecin bir belirteci olabileceği ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için en önemli belirleyicilerden biri olabileceği

kavramını desteklemektedir. PCOS'lu kadınlarda CRP'nin yükseldiğini gösteren veriler incelendiğinde, Escobar-Moralle ve arkadaşları tarafından yürütülen 31 klinik çalışmanın meta-analizinde, PKOS'lu kadınlarda CRP'nin kontrol gruplarındakinden ortalama %96 (%95 GA: %71-122) daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (240). Bu veriler, hem Toulis ve ark. tarafından yapılan ikinci bir meta-analiz ile hem de metformin ile tedavinin CRP düzeylerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalarla doğrulanmıştır (242). Tüm bu verilere bakıldığında CRP'nin insülin direnci, vücut ağırlığı ve yağ kütlesi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, inflamasyonun PKOS'un kendisinden mi yoksa insülin direnci ve obeziteden mi kaynaklandığı hala belirsizdir ve PKOS'lu kadınlarda CRP konsantrasyonlarının kesin artış mekanizmasını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (242). Biz çalışmamızda bulduğumuz veriler doğrultusunda klinik gebelik olan ve olmayan grup arasında metabolik parametreler bakımından anlamlı fark olmamasına karşın CRP'nin PKOS'ta inflamasyonun şiddetini gösterdiği ve gebeliği predikte etmede önemli bir belirteç olduğu bulundu. Bu durumda hiperinsülinemi ve metabolik hastalık varlığı olmadan da CRP yüksekliğinin klinik gebelik ve PKOS şiddeti ile ilişkili olabileceği speküle edilebilir.

AMH'nin bazı yayınlarda, klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu yapılan PKOS hastalarında folikül olgunlaşması için iyi bir öngörücü parametre olduğu öne sürülmüştür (243). AMH düzeyinin endometrial kalınlık ve gebelik oranı için pozitif prediktif değeri olduğu düşünülmüştür (244). Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise AMH'nin hücrel viabilite üzerinde olumsuz etkiler yaptığı rapor edilmiştir (245). Bu görüşler hipotez aşamasında olup, Karakas ve ark. savunduğu gibi, PKOS hastalarında suprafizyolojik AMH serum düzeyleri olan kadınlar için doğru olmayabilir ve prognoz üzerinde etkilemeyebilir (246). Reshef Tal ve ark. yaptığı bir çok ART çalışmasını kapsayan sistematik derlemede AMH, PKOS hastalarında implantasyon ve klinik gebelik ile ilişkili bulunmamıştır (247). Bu derlemeye benzer şekilde bizim çalışmamızda AMH klinik gebelik olan ve olmayan grupta istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. AMH gebeliği predikte eden eden parametreler içinde yer almamaktadır.

Bu tez çalışmasında tüm kadınlar için ortalama BMI değeri pre-obeze olarak grup içerisinde değerlendirilmiştir (248). Gebelik elde edilen grupla, gebelik elde edilemeyen grup arasında BMI açısından anlamlı bir fark yoktu. Legro RS ve ark yaptığı, aşırı kilolu/obeze PKOS hastalarda klomifen sitrat ile yaşam tarzı değişikliği kilo kaybı karşılaştıran iki çok merkezli, eş zamanlı çalışmanın post hoc analizinde, tedavi öncesi yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı ile daha yüksek ovulasyon ve canlı doğum oranları bildirdi (249). Sermondade ve ark. ART hastalarını kapsayan 21 çalışmanın meta analizinde obeze ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) kadınlarda IVF sonrası canlı doğum olasılığında azalma gözlemlendi, alt grup analizlerde obezite polikistik over sendromu olan gruplarda prognozu daha kötü olduğunu göstermiştir (212). Kilo verme / yaşam tarzı değişikliği infertil PKOS hastalarında hala ilk basamak tedavi ve öneri olma niteliğini korumaktadır (250).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları içinde retrospektif dizayna sahip olması yer alır. İnflamatuvar belirteçler değerlendirilirken tam kan parametrelerinin ve CRP'nin değerlendirilmiş olması diğer kısıtlılıklar arasındadır. Bunun dışında PKOS popülasyonunda klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan hastaların ilk sikluslarının değerlendirmeye alınmış olması ve güç analizinin yeterli çalışma popülasyonunu göstermesi çalışmanın güçlü yönleri içinde sayılabilir. Ayrıca, çalışmamızda SII değerinin infertil PKOS hastalarında gebelik prediksyonu ve PKOS şiddetiyle ilişkisinin araştırılmış, bu yönüyle bilgimize göre literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

5.2 SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz tüm sonuçlar ışığında klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan hastalarda gebelik sonuçları üzerinde anlamlı etkisi olan bir endometriyal kalınlık sınır değerinin bulunmadığı saptandı. CRP'nin, klinik gebelik elde edilmeyen grupta gebelik elde edilen grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptandı. Buna ek olarak monosit sayısı, LMR ve CRP değişkenlerinin klinik gebelik varlığı ile ilişkili olduğu bulundu. Çalışmamızın verilerinin prospektif ve geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalar ile desteklenmesi ve PKOS'ta var olan

inflamasyon ve şiddeti ile bunun endometrium üzerine etkisinin moleküler çalışmalar ile aydınlatılması ileride klomifen sitrat ve IUI yapılan PKOS olgularında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırmaya yönelik tedavileri gündeme getirebilir.



Kaynaklar

1. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015 Jul 1;21(4):411–26.
2. Fertility: Assessment and TitleTreatment for People with Fertility Problems National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK) London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. National Institute for Health and Clinical.
3. Williams gynecology. Third edition. New York 2016. 1270 p; Education; Hoffman BL; editor.
4. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.e25.
5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6–15.
6. Alataş E, Kılıç D, Güler T. 2018 Uluslararası kanıta dayalı polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanındaki ‘yeniler’ ve ‘yineler.’ *Pamukkale Med J*. 2019 Sep 18;595–602.
7. Çakıroğlu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2016 Aug 15;39(8):899–907.
8. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Dec 4;28(12):974–8.

9. Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Bae M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol.* 2021;236(2):824–38.
10. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Aug;61(2):265–8.
11. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;12:CD002249.
12. Roy KK, Baruah J, Singla S, Sharma JB, Singh N, Jain SK, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2012 Jan;5(1):20–5.
13. Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1631–8.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):63.
15. Snow M, Vranich TM, Perin J, Trent M. Estimates of infertility in the United States: 1995-2019. *Fertil Steril.* 2022 Sep;118(3):560–7.
16. Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Hum Reprod.* 1993 Nov;8 Suppl 2:77–83.
17. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Dec 14;291(6510):1693–7.
18. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009 Aug;30(5):465–93.

19. DSÖ Teknik Rapor Serisi. Tıbbi Yardımlı Gebelikte Son Gelişmeler Sayı 820, 1992, sayfa 1-111. DSÖ Tek Rap Serisi Tıbbi Yardımlı Gebelikte Son Gelişmeler Sayı 820, 1992, sayfa 1-111.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):539-45.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Jun;103(6):e37-43.
22. Krynicki, Kaminski, Szymanski, Gasior, Marianowski. Comparison of Hysterosalpingography with Laparoscopy and Chromopertubation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996 Aug;3(4, Supplement):S22-3.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-25.
24. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 Aug;56(8):483-91.
25. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2005 Jun 1;20(6):1632-5.
26. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod*. 1997 Oct 1;12(10):2277-81.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):e27-32.

28. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535–49.
29. Steinvil A, Raz R, Berliner S, Steinberg DM, Zeltser D, Levran D, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost.* 2012 Dec;108(6):1192–7.
30. Coulam CB, Jeyendran RS. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4 Suppl):1516–7.
31. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):755–7.
32. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Jun;15(3):225–31.
33. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update.* 20(4):582–93.
34. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):437–42.
35. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Apr;21(2):293–308.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):633–4.
37. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012 Aug;98(2):302–7.

38. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*. 2004 Jul;82(1):180–5.
39. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 12(6):685–718.
40. Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, Meeker JD, Petrozza JC. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option? *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul;211(1):62.e1–8.
41. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):747–50.
42. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1825–30.
43. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 20(3):370–85.
44. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jan 7;288(6410):7–9.
45. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001 Aug;108(8):822–9.
46. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995 Sep;64(3):486–91.
47. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BWJ, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*. 2004 Dec;111(12):1313–21.

48. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000 Feb;73(2):406–11.
49. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2016 Jun 25;387(10038):2622–9.
50. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1767–70.
51. Dünya Sağlık Örgütü Üreme Sağlığı ve Araştırma Dairesi. İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi için Dünya Sağlık Örgütü Laboratuvarı El Kitabı, 5. baskı, Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre, İsviçre 2010.
52. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life* (Basel, Switzerland). 2021 Dec 9;11(12).
53. 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):2841–55.
54. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):247.e1-247.e11.
55. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):247.e1-247.e11.
56. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007 Aug;370(9588):685–97.
57. NIH. Polikistik Over Sendromu (PCOS) - Kaynaklar. <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx> (Erişim tarihi 19 Mart 2013).

58. KİLİC D, GÜLER T, ALATAŞ E. 2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi. Pamukkale Med J. 2020 May 1;
59. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009 Feb;91(2):456–88.
60. Uludağ EÜ. C-reactive protein level and obesity as cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. Dicle Med Journal/Dicle Tıp Derg. 2013 Sep 1;40(3):426–31.
61. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG. 2006 Oct;113(10):1210–7.
62. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrin; Hugh S. Taylor; Lippincott Williams Wilkins; Lubna Pal 2020. 978-1-4511-897. In.
63. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1587–94.
64. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Jan;66(1):165–72.
65. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul;82(7):2248–56.

66. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1318–23.
67. Nilsson C, Jiang M, Pettersson K, Iitiä A, Mäkelä M, Simonsen H, et al. Determination of a common genetic variant of luteinizing hormone using DNA hybridization and immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Sep;49(3):369–76.
68. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG.* 2010 Jan;117(2):143–9.
69. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Nov;19(9):340–7.
70. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):71–106.
71. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, Littlejohn E, Ehrmann DA. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3138–46.
72. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995 Jun;16(3):322–53.
73. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(8):1225–33.

74. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Nov;83(11):3984–91.
75. Miller WL. Steroidogenesis: Unanswered Questions. *Trends Endocrinol Metab.* 2017 Nov;28(11):771–93.
76. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):453–62.
77. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2745–9.
78. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):165–9.
79. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod.* 2003 Nov;18(11):2289–93.
80. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012 Oct;33(5):812–41.
81. Makri E, Tziomalos K. Prevalence, etiology and management of non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2017 Jun;42(2):122–31.
82. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):815–30.

83. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol*. 2005 Mar;152(3):471–8.
84. Sartorius G, Ly LP, Sikaris K, McLachlan R, Handelsman DJ. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. *Ann Clin Biochem*. 2009 Mar;46(Pt 2):137–43.
85. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Dec 21;13:137.
86. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, et al. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4965–72.
87. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334–52.
88. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4961–70.
89. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):604–12.
90. WALDSTREICHER J, SANTORO NF, HALL JE, FILICORI M, CROWLEY WF. Hyperfunction of the Hypothalamic-Pituitary Axis in Women with Polycystic Ovarian Disease: Indirect Evidence for Partial Gonadotroph Desensitization*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jan;66(1):165–72.

91. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: A Danish cohort study. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):99–103.
92. Moolhuijsen LME, Louwers Y V, Laven JSE, Visser JA. Comparison of 3 Different AMH Assays With AMH Levels and Follicle Count in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):e3714–22.
93. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of Infertility and Use of Fertility Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Data from a Large Community-Based Cohort Study. *J Women's Heal*. 2015 Apr;24(4):299–307.
94. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep 1;38(9):1165–74.
95. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):494–7.
96. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundstrom Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2009 Feb 27;24(5):1176–83.
97. Hosseinzadeh P, Barsky M, Gibbons WE, Blesson CS. Polycystic ovary syndrome and the forgotten uterus. *F&S Rev*. 2021 Jan;2(1):11–20.
98. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):238–43.
99. Hosseinzadeh P, Barsky M, Gibbons WE, Blesson CS. Polycystic Ovary Syndrome and the Forgotten Uterus. *F&S Rev*. 2021 Jan;2(1):11–20.
100. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 Expression by Testosterone in Vitro and in the Endometrium of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan 1;88(1):238–43.

101. Leonhardt H, Gull B, Kishimoto K, Kataoka M, Nilsson L, Janson PO, et al. Uterine Morphology and Peristalsis in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Acta radiol.* 2012 Dec;53(10):1195–201.
102. Bracho GS, Altamirano GA, Kass L, Luque EH, Bosquiazzo VL. Hyperandrogenism Induces Histo-Architectural Changes in the Rat Uterus. *Reprod Sci.* 2019 May 31;26(5):657–68.
103. Sirotkin A V. Cytokines: Signalling molecules controlling ovarian functions. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011 Jun;43(6):857–61.
104. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update.* 2011 Jan 1;17(1):17–33.
105. Richards JS, Pangas SA. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 2010 Apr 1;120(4):963–72.
106. Brännström M, Norman RJ. Involvement of leukocytes and cytokines in the ovulatory process and corpus luteum function. *Hum Reprod.* 1993 Oct;8(10):1762–75.
107. Field SL, Dasgupta T, Cummings M, Orsi NM. Cytokines in ovarian folliculogenesis, oocyte maturation and luteinisation. *Mol Reprod Dev.* 2014 Apr;81(4):284–314.
108. Niu Z, Ye Y, Xia L, Feng Y, Zhang A. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization. *Cytokine.* 2017 Mar;91:180–6.
109. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003 Jul;254(1):32–44.
110. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012 Mar;77(4):300–5.

111. Zhang C, Zhao Y, Li R, Yu Y, Yan L, Li L, et al. Metabolic heterogeneity of follicular amino acids in polycystic ovary syndrome is affected by obesity and related to pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Dec 10;14(1):11.
112. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012 Mar 6;18(3):363–74.
113. Vural P, Değirmencioğlu S, Saral NY, Akgül C. Tumor necrosis factor α (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 May;150(1):61–5.
114. Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Mar 13;303(3):631–43.
115. Garruti G, Depalo R, Vita MG, Lorusso F, Giampetruzzi F, Damato AB, et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online*. 2009 Oct;19(4):552–63.
116. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4048–58.
117. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL. Association of Polymorphisms in the Interleukin 6 Receptor Complex with Obesity and Hyperandrogenism. *Obes Res*. 2003 Aug;11(8):987–96.
118. Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Bae M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol*. 2021 Feb 2;236(2):824–38.

119. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2160–5.
120. Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C, et al. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1–6.
121. Boots C, Jungheim E. Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Semin Reprod Med*. 2015 Jul 1;33(04):270–5.
122. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393–406.
123. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Aug;13(6):251–7.
124. Gunning MN, Sir Petermann T, Crisosto N, van Rijn BB, de Wilde MA, Christ JP, et al. Cardiometabolic health in offspring of women with PCOS compared to healthy controls: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Jan 1;26(1):103–17.
125. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):305–9.
126. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):1.
127. KISTNER RW, SMITH OW. Observations on the use of a non-steroidal estrogen antagonist: MER-25. *Surg Forum*. 1960;10:725–9.
128. Imani B, Eijkemans MJC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):91–7.

129. No Title.
130. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551–66.
131. Cibula D, Fanta M, Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K, Hill M, et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod*. 2005 Jan;20(1):180–4.
132. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004;10(6):453–67.
133. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, Mol BWJ, Van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Sep 9;(9):CD010290.
134. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov;81(11):3821–4.
135. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1051–9.
136. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD001122.
137. Moazami Goudarzi Z, Fallahzadeh H, Aflatoonian A, Mirzaei M. Laparoscopic ovarian electrocautery versus gonadotropin therapy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Reprod Med*. 2014 Aug;12(8):531–8.

138. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 1;155(3):217–24.
139. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994 Sep 22;331(12):771–6.
140. Barut MU, Sak S, Budak Ö, Çelik H, Ağaçayak E, Sak ME. İnfertil çiftler için tek veya çift intrauterin inseminasyon (IUI): Çift IUI klinik gebelik oranlarını artırır mı? *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2018 Jul 26;
141. Lavie O, Margalioth EJ, Geva-Eldar T, Ben-Chetrit A. Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):731–4.
142. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):328–35.
143. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology.* 2002 Sep;60(3):497–501.
144. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):79–88.
145. Lavie O, Margalioth EJ, Geva-Eldar T, Ben-Chetrit A. Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):731–4.
146. van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;

147. Kamath M, Bhawe P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj A, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3(3):129.
148. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000 Sep;74(3):509–11.
149. van Rijswijk J, Caanen MR, Mijatovic V, Vergouw CG, van de Ven PM, Lambalk CB, et al. Immobilization or mobilization after IUI: an RCT. *Hum Reprod.* 2017 Nov 1;32(11):2218–24.
150. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1373–80.
151. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Aug;100(2):341–8.
152. Glasier AF, Irvine DS, Wickings EJ, Hillier SG, Baird DT. A comparison of the effects on follicular development between clomiphene citrate, its two separate isomers and spontaneous cycles. *Hum Reprod.* 1989 Apr;4(3):252–6.
153. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update.* 2(6):483–506.
154. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993 Mar;59(3):532–8.
155. Jorgensen SE, Starup J, Roos J, Micic S. Studies on the mode of action of clomiphene citrate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976;55(4):337–40.
156. Kessel B, Hsueh AJ. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormone-induced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertil Steril.* 1987 Feb;47(2):334–40.

157. Eden JA, Place J, Carter GD, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obstet Gynecol.* 1989 Feb;73(2):187-90.
158. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jan;80(1):49-53.
159. Bonhoff AJ, Naether OG, Johannisson E. Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women. *Hum Reprod.* 1996 Apr;11(4):844-9.
160. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):287-91.
161. Li TC, Warren MA, Murphy C, Sargeant S, Cooke ID. A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal, fertile women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Dec;99(12):1008-13.
162. Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril.* 1993 Jan;59(1):125-9.
163. Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril.* 1993 Sep;60(3):471-6.
164. Roumen FJ. [Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997 Dec 6;141(49):2401-5.
165. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril.* 1989 Oct;52(4):564-8.

166. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol.* 1996 Jan;87(1):13–7.
167. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99(2):347–58.
168. O’Herlihy C, Crespigny LJC, Robinson HP. MONITORING OVARIAN FOLLICULAR DEVELOPMENT WITH REAL-TIME ULTRASOUND. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1980 Jul;87(7):613–8.
169. Smith YR, Randolph JF, Christman GM, Ansbacher R, Howe DM, Hurd WW. Comparison of low-technology and high-technology monitoring of clomiphene citrate ovulation induction. *Fertil Steril.* 1998 Jul;70(1):165–8.
170. Purvin VA. Visual disturbance secondary to clomiphene citrate. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1995 Apr;113(4):482–4.
171. Keenan JA, Herbert CM, Bush JR, Wentz AC. Diagnosis and management of out-of-phase endometrial biopsies among patients receiving clomiphene citrate for ovulation induction. *Fertil Steril.* 1989 Jun;51(6):964–7.
172. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M. Induction of ovulation with human gonadotropins and with clomiphene. *Fertil Steril.* 1965;16(4):461–84.
173. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 1;161(7):607–15.
174. Coskun A, Ercan O, Arikan DC, Özer A, Kilinc M, Kiran G, et al. Modified Ferriman–Gallwey hirsutism score and androgen levels in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Feb;154(2):167–71.
175. ÖZKAVUKÇU S, ARAS D. Sperm Preparation Methods for IUI and IVF. *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derg.* 2017;1(2):92–8.

176. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol.* 1978 Mar;51(3):265–9.
177. Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982 Feb;37(2):161–7.
178. Whiteman D, Murphy M, Hey K, O'Donnell M, Goldacre M. Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. *Am J Epidemiol.* 2000 Nov 1;152(9):823–8.
179. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Infertility: Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod.* 1994 Nov;9(11):2014–21.
180. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Trial 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(4):1626–32.
181. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2043–51.
182. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997 Sep;12(9):1865–72.
183. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988 Jul 28;319(4):189–94.
184. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of Metformin on Early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):524–9.
185. Yu H-F, Chen H-S, Rao D-P, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(51):e4863.

186. Wang Q, Luo L, Lei Q, Lin M-M, Huang X, Chen M-H, et al. Low aneuploidy rate in early pregnancy loss abortuses from patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jul;33(1):85–92.
187. van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):755–71.
188. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002 Nov;17(11):2858–64.
189. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jun;180(6 Pt 1):1522–34.
190. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):328–35.
191. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1308–13.
192. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1995 Apr;10(4):919–22.
193. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril*. 2000 Jan;73(1):106–13.
194. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod*. 1999 May;14(5):1255–8.

195. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2001 Apr;75(4):661–8.
196. Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):29–33.
197. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):432–7.
198. Vlahos NF, Coker L, Lawler C, Zhao Y, Bankowski B, Wallach EE. Women with ovulatory dysfunction undergoing ovarian stimulation with clomiphene citrate for intrauterine insemination may benefit from administration of human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1510–6.
199. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1994 Nov;62(5):1004–10.
200. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1561–3.
201. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, Hompes PGA, Lambalk CB, Mochtar MH, et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1009–18.
202. Liu Y, Ye XY, Chan C. The association between endometrial thickness and pregnancy outcome in gonadotropin-stimulated intrauterine insemination cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jan 23;17(1):14.
203. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):519–21.

204. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, et al. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jan;8(1):115–8.
205. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 20(4):530–41.
206. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1999 Jan;71(1):147–9.
207. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):781–6.
208. Yoeli R, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Kaplan B, Bar-Hava I. Significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2004 Aug;21(8):285–9.
209. Fang R, Cai L, Xiong F, Chen J, Yang W, Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jun;32(6):473–6.
210. Mahran A, Abdelmeged A, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW, Amer SA. The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):4170–5.

211. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):620-8.e5.
212. Nuojua-Huttunen S. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod*. 1999 Mar 1;14(3):698–703.
213. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Plachot M. [Intra-uterine insemination]. *Contracept Fertil Sex*. 1999 Sep;27(9):614–9.
214. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, et al. Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *J Reprod Infertil*. 2012 Jul;13(3):158–66.
215. Wadhwa L, Fauzdar A, Wadhwa SN. An Intrauterine Insemination Audit at Tertiary Care Hospital: A 4½ Years' Retrospective Analysis of 800 Intrauterine Insemination Cycles. *J Hum Reprod Sci*. 11(3):279–85.
216. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 21(5):575–92.
217. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update*. 2021 Apr 21;27(3):584–618.
218. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015;7:745–63.
219. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Nov;12(11):654–67.
220. Baracat MCP, Serafini PC, Simões RDS, Maciel GAR, Soares JM, Baracat EC. Systematic review of cell adhesion molecules and estrogen receptor expression in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Apr;129(1):1–4.

221. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):235–44.
222. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;1:CD010290.
223. Wei D, Shi Y, Li J, Wang Z, Zhang L, Sun Y, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2017;32(2):354–61.
224. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec;207:220–6.
225. Chang EM, Han JE, Seok HH, Lee DR, Yoon TK, Lee WS. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in in vitro maturation-in vitro fertilization-embryo transfer cycle. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jul;79(1):93–9.
226. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003 Jul;254(1):32–44.
227. Vural P, Değirmencioğlu S, Saral NY, Akgül C. Tumor necrosis factor alpha (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 May;150(1):61–5.
228. Fornari MC, Sarto A, Berardi VE, Martínez MA, Rocha MG, Pasqualini S, et al. Effect of Ovaric Hyper-stimulation on Blood Lymphocyte Subpopulations, Cytokines, Leptin and Nitrite Among Patients with Unexplained Infertility. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Dec;48(6):394–403.
229. Ozgu-Erdinc AS, Coskun B, Yorganci A, Hancerliogullari N, Yilmaz N, Engin-Ustun Y. The Role of Inflammatory Hematological Markers in Predicting IVF Success. *JBRA Assist Reprod.* 2021 Feb 2;25(1):71–5.

230. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015 May;149(5):R219-27.
231. Pekcan M, Ozgu-Erdinc As, Yilmaz N, Tokmak A, Engin-Ustun Y. Inflammatory markers in peripheral blood cells cannot predict intrauterine insemination outcome: A retrospective cohort study. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(1):11.
232. Tola EN, Yalcin SE, Dugan N. The predictive effect of inflammatory markers and lipid accumulation product index on clinical symptoms associated with polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents and younger aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jul;214:168–72.
233. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47–58.
234. Robertson SA, Mau VJ, Tremellen KP, Seamark RF. Role of high molecular weight seminal vesicle proteins in eliciting the uterine inflammatory response to semen in mice. *J Reprod Fertil*. 1996 Jul;107(2):265–77.
235. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2073–9.
236. Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count. *J Clin Epidemiol*. 2001 Mar;54(3):316–22.
237. Rudnicka E, Kunicki M, Suchta K, Machura P, Grymowicz M, Smolarczyk R. Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4092470.
238. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Leucocytosis in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) is incompletely explained by obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jan;78(1):107–13.

239. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):7–12.
240. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar;95(3):1048-1058.e2.
241. No Title.
242. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod*. 2006 Jun 1;21(6):1426–31.
243. Ellakwa HE, Sanad ZF, Hamza HA, Emara MA, Elsayed MA. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Apr;133(1):59–63.
244. Wang J, Dicken C, Lustbader JW, Tortoriello D V. Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1195–203.
245. Signorile PG, Petraglia F, Baldi A. Anti-mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014 Dec 29;33(1):46.
246. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2017 Aug;471:248–53.
247. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):119-130.e3.
248. türkiye endokrinoloji ve metobolizma derneği obezite tanı ve tedavi kılavuzu, 2014 ankara ISBN 978-605-4011-19-3.

249. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2658–66.
250. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD007506.



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klomifen sitrat ile ovulasyon induksiyonu uygulanan polikistik over sendromlu kadınlarda, klinik ve inflamatuvar belirteçlerin endometrial kalınlık ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisinin araştırılması
	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr. Abdulkadir Turgut-Doç. Dr. Meryem Hocaoglu- Dr. Hanne Selime Bulat			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları Ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐			
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0640	Tarih: 02.11.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klomifen sitrat ile ovulasyon induksiyonu uygulanan polikistik over sendromlu kadınlarda, klinik ve inflamatuvar belirteçlerin endometrial kalınlık ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OGUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi