



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**KLOMİFEN SİTRAT'A YANITIN BELİRLENMESİNDE
PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ**

Dr. Hilal CANKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

**KLOMİFEN SİTRAT'A YANITIN BELİRLENMESİNDE
PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ**

Dr. Hilal CANKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI : Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA - 2007

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
BULGULAR	15
TARTIŞMA VE SONUÇ	22
KAYNAKLAR	30
TEŞEKKÜR	35
ÖZGEÇMİŞ	36

ÖZET

Amaç: Plazma renin aktivitesinin klomifen sitrat direncinin belirlenmesinde bir belirteç olup olmadığını araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2005 – Ağustos 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran ve klomifen sitrat (KS) ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan 47 infertil hasta çalışmaya alındı. Hastaların 15'i Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı olan hastalardı. Diğer 32 hasta ise 15'i erkek faktörü ve 17'si açıklanamayan infertilite nedeniyle kontrollü over hiperstimülasyonu ve intrauterin inseminasyon planlanan Polikistik over sendromu olmayan hastalardı. PKOS tanısı alan hastaların 21 siklusu, Polikistik over sendromu olmayan hastaların ise 39 siklusu çalışmaya alındı. Hastalardan bazal, Klomifen sitrat tedavisinin bitiminden 2 gün sonra ve hCG günü veya siklus iptal günü Plasma renin aktivitesi (PRA), follikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E2) ve luteinizan hormon (LH) çalışıldı.

Bulgular: PKOS hastalarının sikluslarında % 57 KS direnci saptandı. PKOS olmayan hastaların ise tüm sikluslarında KS ile ovulasyon gerçekleşti. PKOS ve PKOS olmayan hastaların PRA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. KS'a dirençli PKOS sikluslarının hCG/siklus iptal günü PRA değerleri KS'a duyarlı PKOS sikluslarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.02$). PKOS sikluslarında bazal PRA ile seçili follikül sayısı arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuç: PKOS tanısında PRA'nın kullanılması uygun gibi durmamakla beraber hCG/siklus iptal günü PRA değerlerine bakarak KS'a duyarlı ve dirençli PKOS hastalarının ayrımı mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, klomifen sitrat , plazma renin aktivitesi.

SUMMARY

PLASMA RENIN ACTIVITY IN PREDICTION OF CLOMIPHENE CITRATE RESPONSE

Objective: To investigate the diagnostic value of plasma renin activity in prediction of clomiphene citrate resistance.

Materials and Methods: 47 infertile patients who applied to Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and treated with clomiphene citrate (CC) for ovulation induction between November 2005-August 2006 were included in the study. 15 patients were Polycystic ovary syndrome (PCOS) while 32 cases were unexplained (n:17) and male factor (n:15) whom planned to be treated with controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Plasma renin activity (PRA), serum Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E2) levels were estimated pretreatment (3. day of cycle), 2 days after the last dose of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin (hCG) or cycle cancellation day.

Results: CC resistance was detected in 57 % of PCOS cycles while all patients ovulated in non-PCOS group. There was no statistically significant difference between PCOS and non-PCOS groups regarding to PRA. PRA was detected higher in CC resistant PCOS cases in hCG /cycle cancellation day than CC sensitive PCOS cases whom ovulated ($p:0.02$). There was a negative correlation between PRA and number of selected follicles in PCOS cases.

Conclusion: The PRA on hCG/cycle cancellation day may be used to distinguish CC resistance from CC sensitive group.

Key words: Polycystic ovary syndrome, clomiphene citrate , plasma renin activity.

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligo-anovulatuvar infertilitenin en sık sebebidir. PKOS temel özellikleri androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve/veya polikistik overler olan heterojen bir bozukluktur (1). İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (2). O tarihten beri kadınlardaki en yaygın endokrin bozukluklardan biri olarak kabul edilir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda insidansı % 4-12 dir (3).

PKOS'un tanımı ve teşhisi tartışmalıdır. Bununla birlikte günümüzde rölatif olarak uniform olan özelliği androjen fazlalığı olarak tanımlanmaktadır (4). Hiperandrojenizm hem artmış androjen seviyelerinin laboratuvar testleriyle gösterilmesi hem de hirsutizm, akne, tempoal saç dökülmesi gibi klinik muayene bulguları ile saptanabilir. Tanıda esas olan diğer iki özellik ise hastaların %80-100'ünü etkileyen sıklıkla menstrüel disfonksiyonla birlikte olan ovulatuvar disfonksiyon ve hastaların %70-95'inde saptanan polikistik over morfolojisidir (1).

PKOS'un en çok kullanılan tanımı 1990 yılında yapılmıştır. National Institutes of Health /National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHD) tanı kriterleri olarak bilinen bu kriterler;

1- Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

2- Oligoovulasyon

3-İlgili olabilecek diğer patolojilerin (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, non-klasik adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir (5).

2003 ESHRE/ASRM (European Society for Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine) Rotterdam

PKOS konsensus toplantısında tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve değiştirilmiştir (6,7). Yeni tanılamaya göre aşağıdaki 3 kriterden 2 tanesinin varlığı tanı için yeterlidir;

1. Oligo ve/veya anovulasyon
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
3. Polikistik overler ve diğer nedenlerin (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing Sendromu) ekarte edilmesi.

Obezite (%30-60), insülin direnci (%50-70) ve LH/FSH oranının 2 ya da 3 ün üzerinde olması (%30-50) PKOS'un diğer özellikleridir. Ancak mutlak tanı kriteri olarak kullanılmazlar. PKOS'lu hastalar diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi çeşitli metabolik bozukluklara artmış risk gösterirler.

Ovarian steroidogeneizde değişiklikler, hiperinsülinemi ve nöroendokrin anormallikler primer etiyolojik faktörler olarak önerilmesine rağmen PKOS etiyolojisi henüz netlik kazanmamıştır.

PKOS'da hipotalamik, hipofizer, ovaryan ve adrenal fonksiyonlardaki anormalliklerden sorumlu mekanizmalar halen tam açık değildir. Normal menstrüel siklusta arkuat çekirdekten pulsatil salınan gonodotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. PKOS olgularında santral gonodotropin dinamiğinde sapma vardır. LH sekresyonu normal kadınlardakine kıyasla artmış puls frekansı ve amplitüdü ve artmış 24 saatlik ortalama serum konsantrasyonları ve GnRH'a artmış cevap ile karakterizedir (8). PKOS'lu olgularda izlenen santral gonodotropin dinamiğindeki değişiklikler primer olarak veya periferik hormonal sapmalara sekonder olarak gelişebilir. Gonodotropin dinamiğinde gözlenen değişiklikler hipotalamus veya hipofizin kronik olarak yüksek östrojen seviyelerine maruz kalmaları ile açıklanabilir. Bu olgularda kronik

olarak yüksek seviyede karşılanmamış serbest östrojen direkt olarak gonodotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'nın kendi GnRH reseptörlerini arttırmasını uyararak hipofizer sensitiviteyi arttırabilir (9). Ancak ekzojen östrojen verilmesinin PKOS ve normal olgularda bazal ya da GnRH ile uyarılmış LH konsantrasyonunu arttırmadığı gösterilmiştir (10).

Pitüiter LH sekresyonuna neden olarak öne sürülen diğer bir durum PKOS olgularında var olan hiperinsülinemi ve /veya artmış IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-I) varlığıdır. Hiperinsülinemi PKOS patogenezinde önemli olsa da , nöroendokrin disfonksiyondaki rolü tartışmalıdır (11).

Pulse jeneratörden GnRH salınımı, lokal olarak katekolamin ve opiatlar tarafından kontrol edilmektedir. PKOS olgularında hipotalamik dopaminerjik ve /veya opioid tonusta eksiklik olduğu ileri sürülmüştür (12).

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik follikül sayıları daha fazla , tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayıları da daha fazladır (13).

PKOS'un klinik tablosunu ortaya çıkaran overlerdeki bu değişiklikler midir ? Ya da periferik hormonal değişikliklere sekonder olarak mı overde bu değişiklikler olmaktadır ? Yanıt bu değişikliklerin sekonder olduğu yönündedir. Ancak intraovaryan androjenler tablodaki kısır döngünün oluşmasında rol oynamaktadır. Polikistik overler ekzojen androjen verilmesini takiben veya adrenal androjen fazlalığında da oluşabilmektedir. 21 hidroksilaz eksikliği olan hiperandrojenik kadınlarda ve uzun süre androjen tedavisi alan transeksüellerde de polikistik overler görülür.

Ovaryan hiperandrojenizmin anormal olarak artmış pituiter LH sekresyonunun teka hücrelerini uyarması ile oluştuğunu gösteren deliller vardır. PKOS'da LH sekresyonunun geniş aralığı, hiperandrojenizmde LH'a artmış teka hücre hassasiyeti ve gonodotropinlere yardımcı growth faktörlerin varlığı gibi diğer mekanizmalarında yardımcı olabileceğini göstermektedir (14).

PKOS'un puberteyi takiben çıkması nedeniyle bu hastalığın puberte sürecini başlatan ve düzenleyen faktörlerin anormal ekspresyonu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (14).

PKOS kompleks bir genetik geçişe sahiptir. Aile çalışmaları PKOS'luların yakınlarında PKOS prevalansının genel populusyona göre daha sık olduğunu göstermiştir (15). Genetik araştırmalarda daha çok PKOS ile ilişkili anormaliklere yönelinmiş, steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonodotropin sekresyonu ile ilgili genlere odaklanılmıştır. Pek çok aday gen tanımlanmasına rağmen henüz PKOS'un kalıtım şekli tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Klomifen sitrat (KS) kronik anovulasyonla karakterize PKOS'da ovulasyon indüksiyonunda geleneksel olarak ilk basamak tedavidir. İnfertilite servislerine başvuran çiftlerin %25-35'inde ovulasyon defekti görülür. Yani infertilite için en çok uygulanan tedavi ovulasyon indüksiyonudur. KS normogonodotropik oligo-amenoreik infertilitede en kolay kullanılan, rahat, ucuz ve rölatif olarak güvenli ilk seçenek ilaç olarak önerilmiştir (16).

KS hem östrojen agonisti hem de antagonisti özellikleri olan nonsteroidal trifenil etilen derivesidir. Ancak hemen hemen her zaman pür antagonist olarak davranır. Sadece endojen östrojen seviyeleri çok düşük olduğunda zayıf östrojenik etkisi belirgin olur (17). Klomifen iki

stereoizomerin enklomifen (cis Klomifen) ve zuklomifenin (trans Klomifen) rasemik karışımıdır .

KS metabolizması kişiler arasında genetik ve çevresel faktörlerle etkileşimde çok geniş farklılıklar gösterir (18). KS iyi absorbe edilir, karaciğerde yıkılır ve metabolitleri feçesle atılır. Enklomifen dolaşımdan hızla uzaklaştırılır, zuklomifen daha yavaş olarak atılır ve ardışık siklularda birikebilir. Ancak rezidüel zuklomifenin önemli bir klinik etkisi saptanmamıştır. Enklomifen daha potenttir ve ovulasyon indüksiyonu yapıcı etkiden sorumludur (17).

KS santral sinir sisteminde antiöstrojenik olarak etki eder. Hipotalamusta östrojen reseptörlerine bağlanarak bloke eder ve fonksiyonel olarak normal over-hipotalamus östrojen feed-back halkasını azaltır. Bu etki GnRH puls amplitüdünü artırır (19). Artmış GnRH pulsatilesi hipofizden gonodotropin sekresyonunu artırır. Anovulatuvar (WHO grup II) hastalarda KS uygulaması endojen FSH'yı % 50 artırır.

KS özellikle açıklanamayan infertilitesi olan ovulatuvar kadınlarda da sıklıkla intrauterin inseminasyon (İÜİ) ile kombine olarak ovulasyon indüksiyonunda kullanılır (20). Açıklanamayan infertilite rutin semen analizi tubal açıklık ve ovulasyonun değerlendirilmesi normal olan çiftleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İnsidansı %20-30 olarak bildirilmiştir (19). KS'in açıklanamayan infertilitede kullanımının amacı, tanı almamış luteal faz defektinin düzeltilmesi ya da matür follikül sayısının artırılıp gebelik şansının artırılmasıdır. Açıklanamayan infertilitede KS ile gebelik oranları anovulatuvar hastalara göre belirgin olarak düşüktür (20).

KS'in yan etkileri doza bağımlı değildir ve en küçük dozlarda bile ortaya çıkabilir. En yaygın yan etkileri vazomotor sıcak basmaları (%10),

reversibl ovarian genişleme, kist oluşumu, abdominal gerginlik, ağrı, bulantı, kusma, meme hassasiyeti, baş ağrısı ve saç dökülmesidir. Görme ile ilgili semptomlar en tehlikeli yan etki olarak düşünülür ve tedavinin kesilmesi için acil endikasyondur (19). 12 aydan uzun süre KS kullanımının over kanseri riskini arttırdığını gösteren yayınlar vardır (21). Bu yayınlar metodolojik açıdan tartışılabilir olsa da KS tedavisinin 6-12 siklus ile sınırlandırılması önerilir.

KS spontan menstrüasyon ya da progestin çekilme kanamasından sonraki 2.-5. günler arasında oral olarak başlanır. 50-250 mg/gün 5 gün süreyle verilir. Tedaviye siklusun 2. ya da 5.günü başlama arasında ovulasyon ve gebelik oranları açısından fark yoktur (22). Ovulasyon için gereken KS dozu vücut kitlesi ile orantılıdır. Ancak her bir kadın için doğru doz tahmini yapılamaz (23). Ovulasyon için gereken KS dozunu belirleyebilecek hiçbir klinik ya da laboratuvar parametresi yoktur (17). 150 mg'dan fazla günlük dozun belirgin bir avantajı gösterilememiştir (20).

Tablo 1. Klomifen sitrat tedavisinde doz yanıt ilişkisi *

Doz (mg)	Ovulasyon (%)	Gebelik (%)
50	52.1	52.8
100	21.9	20.7
150	12.3	9.8
200	6.9	8.8
250	4.9	6.2

* Gysler ve ark.' dan (1982) alınmıştır (24).

KS tedavisi sonrası hastaların % 60-85'inde ovulasyon gerçekleşir (24-26) (Tablo 1). Ovulasyon başarıldıktan sonra 6 ardışık KS tedavisi sonrası kümülatif gebelik oranı %75 tir (26). Siklus başına düşen ortalama gebelik oranı yaklaşık %15 olarak bulunmuştur.

KS direnci; 150 mg/gün KS'a rağmen ovulasyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanır (19). KS'a yanıtı belirleyen ve tedavi sonucunu etkileyen faktörler kesin değildir. Ancak KS'a cevapsızlar aşırı kilolu olma eğilimindedir (23).

Kousta ve ark. (27) kendi serilerinde (Vücut Kütle İndeksi) VKİ'nin azalmış KS yanıtıyla ilişkili tek faktör olduğunu bildirmişlerdir. Imani ve ark. (28) amenore, obezite artmış over volümü ve yüksek androjen konsantrasyonu ile karakterize hastaların ovulasyon indüksiyonuna daha az yanıt verdiğini göstermişlerdir. Yine Imani ve ark. daha sonraki çalışmalarında KS'a dirençli hastalarda açlık insülin düzeyi, insülin/glukoz oranı ve serum leptin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, IGFBP-1 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1) seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında leptinin KS cevabını belirlemede VKİ'nden daha iyi bir marker olduğunu, serbest androjen indeksinin (testosteron/SHBG) ovarian disfonksiyonun ve KS cevabının en iyi prediktörü olduğunu belirtmişlerdir (25).

Murakawa ve ark. (29) PKOS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada androjen seviyesi ve insülin direncinin KS'a dirençlilerde duyarlılara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

KS'a dirençli hastalarda en önemli faktörler obezite, hiperandrojenemi ve insülin direncidir. Ayrıca yapılan çalışmalarda vücut yağ dağılımının da KS'a yanıtı etkilediği bulunmuştur. Gövde/bacak yağ oranının KS'a direnci belirlemede VKİ ve vücut yağ kitlesinden daha prediktif olduğunu belirten çalışmalar vardır (30).

KS'a dirençli hastalarda gonodotropin tedavisine geçmeden önce uygulanan alternatif metodlar glikokortikoidlerle kombine etmek, oral kontraseptif ile supresif tedavi, insülin duyarlılaştırıcılarla kombinasyondur. Ancak bu alternatif metodların KS duyarlılığını arttırıcı etkileri sınırlıdır. Cochrane veritabanında yayınlanan derlemede sadece deksametazon ve oral kontraseptifler ile kombinasyonun tek başına KS'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir (31).

İnfertilite tedavisinde hedefler tedavi ve ilaç maliyetinin azaltılması, çoğul gebeliklerin önlenmesi olduğundan anovulasyon tedavisinde halen ilk basamak KS olmalıdır. Ancak KS'a rağmen ovulasyonun gerçekleşmeyeceği düşünülen hastalarda etkisiz ve zaman tüketici KS tedavisinden kaçınılmalıdır.

Renin-anjiyotensin Sistemi (RAS) uzun zamandır kan basıncının ve sodyum homeostazının düzenlenmesinde rolü olan hormonal/enzimatik bir kaskat sistemi olarak bilinir. Renin esas olarak böbreklerden salgılanır. Anjiyotensinojenden anjiyotensin I oluşumunu sağlar. Anjiyotensin I de anjiyotensin konvertin enzim (ACE) ile anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II RAS'ın aktif hormonudur ve adrenal zona glomerulosadan aldosteron biyosentezini stimüle eder (32).

Son zamanlarda override içine alan pek çok organda spesifik etkileri olan lokal RAS'ın varlığı gösterilmiştir (33-36). Histolojik çalışmalar RAS'ın tüm komponentlerinin granüloza hücreleri, teka hücreleri, folliküler sıvı, korpus luteum ve stroma dahil overin tüm kompartmanlarında bulunduğunu göstermiştir (33,35). Folliküler sıvıda renin aktivitesi, plazma renin aktivitesinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (37).

Serum total reninin (prorenin + renin) %90'ı prorenin formundadır. Prorenin overden salgılanan reninin majör formudur (34,38). Foliküler sıvıda prorenin plazmadan 100 kat daha fazla saptanmıştır. Prorenin plasentada da sentez edilir ve gebe kadınların plazmasında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ancak erken gebelikteki plazma prorenin yüksekliği ovarian yetmezliği olup donör yumurtası ile gebe kalan kadınlarda gözlenmemiştir. Bu da erken gebelikteki plazma prorenin artışının plasental değil over kaynaklı olduğunu düşündürür (39).

Proreninin renin benzeri aktivite gösterdiği ile ilgili kanıtlar vardır. Proreninin spesifik reseptörlere bağlanarak aktive olabileceği düşünülmüştür (34). Bununla birlikte proreninin lokal olarak fonksiyon gösterip overde otokrin ve parakrin etkilere de neden olabileceği ileri sürülmüştür (38) .

Ovarian RAS'ın menstüel siklus boyunca değişen gonodotropin seviyelerine yanıt olarak siklik değişiklikler gösterdiğinin bulunması ovarian RAS'ın gonodotropinler tarafından regüle edildiğini düşündürmüştür (35). Ovarian RAS'ın fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmaları anjiotensin II'nin oosit matürasyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir (40). Ovarian RAS'daki aksaklıkların PKOS, ovarian hiperstimülasyon sendromu, over tümörleri ve ektopik gebelik gibi reproduktif bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (41-43).

İmmunohistokimyasal çalışmalar normal insan overinde RAS komponentlerinin siklus spesifik hücresel dağılımını göstermiştir. Folliküler fazda teka hücreleri ve hiler hücreler hem renin hem anjiotensin için pozitif boyanırlarken granüloza hücreleri midsiklus gonodotropin ani salınımından sonra pozitif boyanırlar (33).

Anjiotensin II'nin invitro olarak androjen sekresyonunu stimüle etmesi ve folliküler faz boyunca anjiotensin II üretiminin esas yerinin androjen sekrete eden hücreler (teka ve stroma hücreleri) olduğunun gösterilmesi ovarian RAS'ın ovarian hiperandrojenik sendromların patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmüştür (44).

Palumbo ve ark. (44) PKOS'lu hastaların folliküllerinin asiklik olarak hem granüloza hem de teka hücrelerinin renin ve anjiotensin II için pozitif boyandığını göstermişlerdir. Normal overde sadece atretik folliküllerde benzer görünümün olduğunu belirtmişlerdir . Bu bulgu folliküler atrezide RAS'ın rolü olabileceğini düşündürmüştür. PKOS'daki artmış asiklik anjiotensin II üretiminin parakrin yolla teka ve stroma hücrelerinin androjen üretimini uyarıp follikülün normal matürasyonunu bozduğu yorumunu yapmışlardır.

PKOS'lu kadınlarda tubal infertilitesi olan kadınlarla karşılaştırıldığında gonodotropin stimülasyonu esnasında renin seviyesinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (45). PKOS hastalarının bazal plazma prorenin düzeyinin normal folliküler faz kontrollerden yüksek olduğu ve periferik androjen konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bazal plazma renin aktivitesi (PRA) düşük olan PKOS hastalarında KS ile ovulasyonun daha sık olduğu gösterilmiştir (46).

Bu çalışmada amacımız PRA'nın KS'a yanıtın değerlendirilmesinde bir belirteç olup olmadığının saptanmasıdır. Hangi hastaların KS'a dirençli olacağını önceden tahmini ovulatuvar disfonksiyonlu infertil hastaların ovulasyon indüksiyonunda gereksiz zaman kaybını önleyecektir. KS'a direnç gelişmesi öngörülen hastalarda ovulasyon indüksiyonuna tedavi algoritmasındaki bir sonraki basamaktan başlanabilecektir .

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2005 - Ağustos 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran infertil hastalar üzerinde prospektif olarak planlanıp gerçekleştirildi. Klomifen Sitrat ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma 2 ayrı olgu grubu oluşturularak yapıldı.

İlk grubu PKOS tanısı konmuş olgular oluşturdu. Bu gruptaki 15 hastanın özellikleri;

1. Bir yılı aşkın süredir korunmasız düzenli cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen çocuk sahibi olunamaması
2. Oligomenoreik ya da amenoreik siklusların bulunması
3. Ultrasonografide her bir overde çapları 2-9 mm. arasında 12 ya da daha fazla follikül varlığı (47).
4. Normal spermogram
5. Normal histerosalpingografi (HSG)

İkinci grubu ise erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite nedeniyle KOH+İÜİ (Kontrollü ovarian hiperstimülasyon + intrauterin inseminasyon) planlanan hastalar oluşturdu. Bu grupta 15 erkek faktörü, 17 açıklanamayan infertilite olmak üzere toplam 32 hasta mevcuttu.

Ovulasyon indüksiyonu uygulanan bu hastaların 21 PKOS ve 39 PKOS olmayan hasta siklusu olmak üzere 60 menstrüel siklusu incelenmiştir. Hiperprolaktinemi, tiroid ya da adrenal fonksiyon bozukluğu olan hastaların siklusları dikkate alınmadı.

Çalışma Protokolü :

UÜTF Dekanlığı Etik Kurulundan alınan onayla başlayan bu prospektif çalışmada, çalışmaya alınan hastalara bilgi verilerek kan örneklerinden ölçüm yapmak için sözlü ve yazılı olarak rızaları alındı. KS ile ovulasyon indüksiyonu planlanan bu hastalara tedavi başlamadan; siklus öncesinde vital bulgulara bakılarak, ağırlık ve boy ölçümleri yapıldı. Vücut kütle indexi (VKİ) hesaplandı. [Vücut kütle indexi (VKİ) = Vücut ağırlığı (kg) / (Boy (m))²]

Tüm hastalara rutin infertilite tetkikleri olarak bazal hormon (FSH, LH, E2, TSH, Prolaktin) ölçümleri, midluteal progesteron ölçümü, spermogram ve HSG yapıldı.

Ovulasyon indüksiyonu menstruasyonun 3. günü ile 7. günü dahil olmak üzere 5 gün 150 mg/gün KS ile uygulandı. Minimum bir adet 18 mm Graaf follikül elde edildiğinde 10000 IU hCG (human koryonik gonodotropin) [Pregnyl 5000 ünite ampül (Organon) 1x2] intra muskuler (im) olarak uygulanarak folliküller çatlatıldı. Enjeksiyondan 18 ve 42 saat sonra iki kez İUİ uygulandı veya koitus önerildi. hCG gününden 7 gün sonra kanda progesteron düzeyi çalışılarak ve trans-vajinal ultrasonografi (Tv USG) ile ovulasyon değerlendirildi. Midluteal fazda progesteron seviyesinin yükselmesi (>8 ng/ml) ile beraber ultrasonografide korpus luteumun

görülmesi ovulasyon cevabı olarak belirlendi. Dominant follikül gelişimi sağlanamayan ve ovulasyon gerçekleşmeyen hastalar KS dirençli kabul edildi.

Tüm ovulasyon indüksiyonu siklusları Tv USG eşliğinde yapılan follikülometri ve serum östradiol düzeyleri ile takip edildi. KS tedavisinden önce, KS tedavisinin bitiminden 2 gün sonra, hCG enjeksiyonu öncesi ve siklusun 21. günü yapılan ultrasonografilerde her iki overdeki folliküller sayılıp ölçüldü. Endometrial kalınlık ölçüldü. Ultrasonografik incelemeler için 6.0 MHz transvajinal prob kullanıldı (Toshiba SSH 140 A).

KS ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalardan siklusun 3.günü, 5 günlük KS uygulamasından 2 gün sonra ve ovulasyonu oluşturmak için hCG uygulanan gün ya da KS direncinin saptanıp siklus iptaline karar verilen gün 10 ml venöz kan alındı. Bu kandan FSH, LH, E2 ve PRA çalışıldı. FSH, LH ve E2 serumda çalışıldı. PRA için EDTA'lı (etilen diamin tetra asetik asit) hemogram tüpüne kan alındı ve örnekler bekletilmeden çalışıldı.

Plazma renin aktivitesi Riazen plazma renin aktivitesi kiti (ZenTech s.a. Belgium) kullanılıp RİA yöntemiyle çalışılmıştır. PRA değerleri pozisyondan etkilendiği için tüm hastalardan oturur pozisyonda kan alındı. ph 6.0'da dik pozisyonda normal değer aralığı 0.98-4.18 ng/ml/saat idi.

FSH, LH , E2, ve progesteron ölçümü CMIA (kemilüminesans mikropartikül immunotetik) yöntemi ile yapıldı.

Elde edilen veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Uygulama Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Çalışmada sürekli değişkenlere ait değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik

değişkenlere ait değerler sayı (n) ve % şeklinde verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumunu araştırmak için tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. Test sonucunda normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerin değerlerinin gruplar arası karşılaştırmaları için bağımsız çift örneklem T testi normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması için Mann Whitney-U Testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin tekrarlayan zaman dilimlerinde ölçülmüş olan değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon sıra toplam testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tekrarlayan zaman dilimlerinde ölçülmüş olan değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında yüzde değişiminden yararlanıldı, başlangıç değerine göre (bazal) hesaplanan değerler gruplar arasında yine Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında oranlarının karşılaştırılması amacıyla Pearson'un ki kare testi ve Fisher'in kesin ki kare testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Pearson'un korelasyon katsayısı hesaplandı ve korelasyon analizi yapıldı. Çalışmada SPSS14.0 (Chicago) istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Ayrıca çalışmada genel olarak $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 30.09 ± 4.61 (20-41), ortalama infertilite süresi 7.11 ± 5.04 (1-18) yıl olarak hesaplandı. PKOS grubundaki hastaların ortalama vücut ağırlığı 73.00 ± 13.85 kg idi ve PKOS olmayan gruba göre anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$). PKOS grubunun VKİ ortalama 28.44 ± 5.54 olarak hesaplandı. PKOS olmayan gruba göre PKOS grubunun VKİ yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.06$). Yaş, menarş yaşı, infertilite süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 2. Demografik verilerin PKOS ve PKOS olmayan hastalar arasında karşılaştırılması (SS: standart sapma, n: hasta sayısı).

	PKOS (n=15) Ortalama \pm SS	PKOS olmayan (n=32) Ortalama \pm SS	Toplam (n=47) Ortalama \pm SS	p
Yaş	30.87 ± 5.02	29.72 ± 4.44	30.09 ± 4.61	AD
İnfertilite süresi(yıl)	7.77 ± 5.51	6.80 ± 4.87	7.11 ± 5.04	AD
Menarş yaşı	12.93 ± 1.28	13.44 ± 1.21	13.28 ± 1.24	AD
VKİ (kg/ m²)	28.44 ± 5.54	25.45 ± 4.84	26.36 ± 5.10	AD
Kilo (kg)	73.00 ± 13.85	64.65 ± 11.14	67.31 ± 12.55	0.032*

* $p<0.05$, VKİ: Vücut Kitle İndeksi (kg/m²), AD : anlamlı değil

PKOS grubunda 8 (%53.3) hastada, PKOS olmayan grupta 1 (%3.1) hastada hirsutizm mevcuttu ($p<0.000$). Kan grubu, dismenore, disparonia, pelvik ağrı, alkol, kahve, sigara kullanımı, ailede diyabet öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan PKOS hastalarının 21 siklusunun 12'sinde (% 57.1) KS'a direnç gözlenirken PKOS olmayan grupta tüm sikluslarda KS ile ovulasyon sağlandı (Tablo 3). KS ile ovulasyon sağlanamayan siklulardan 10'unda matür follikül gelişimi olmazken 2'sinde ise matür follikül gelişimi izlendi ancak ovulasyon gerçekleşmedi.

Tablo 3. KS'a yanıtın PKOS ve PKOS olmayan hastaların siklusları arasındaki dağılımı (n: siklus sayısı)

	KS'a yanıt (+) n (%)	KS'a yanıt (-) n (%)	Toplam n (%)
PKOS	9 (%42.9)	12 (%57.1)	21 (%100)
PKOS olmayan	39 (%100)	0 (%0)	39 (%100)
Toplam	48 (%80)	12 (%20)	60 (%100)

KS'a yanıt (+): KS ile ovulasyon var

KS'a yanıt (-): KS ile ovulasyon yok

PKOS olmayan hastaların sikluslarıyla karşılaştığımızda PKOS hastalarında bazal LH ve antral follikül sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. Bazal E2, FSH, PRA ve bazal endometrial kalınlık açısından fark yoktu (Tablo 4).

PKOS grubundaki hastaların KS'a duyarlı ve dirençli sikluslarını karşılaştığımızda KS'a dirençli sikluslarda antral follikül sayısı ve bazal endometrial kalınlık anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 5). Bazal hormon seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4. Bazal hormon seviyeleri, bazal endometrial kalınlık ve antral follikül sayısı açısından PKOS ve PKOS olmayan hastaların sikluslarının karşılaştırılması (SS: standart sapma, n: siklus sayısı).

	PKOS (n = 21) Ortalama ± SS	PKOS olmayan (n = 39) Ortalama ± SS	Toplam (n= 60) Ortalama±SS	p
Bazal E2 (pg/ml)	38.10 ± 13.76	42.87 ± 21.4	41.20 ± 19.10	AD
Bazal FSH (mIU/ml)	5.74 ± 1.63	6.39 ± 2.37	6.16 ± 2.15	AD
Bazal LH (mIU/ml)	5.41 ± 3.11	3.45 ± 1.31	4.13 ± 2.30	0.001*
Bazal PRA (ng/ml/saat)	2.08 ± 1.67	2.12 ± 1.56	2.10 ± 1.59	AD
Antral follikül sayısı	16.48 ± 9.01	9.10 ± 3.84	11.68 ± 7.08	0.014*
Endometrial kalınlık (mm)	5.45 ± 1.65	4.8 ± 1.4	5.03 ± 1.51	AD

* : p<0.05, AD : Anlamli Değil

E2: Östradiol; FSH: Follikül stimulan hormon,

LH: Luteinizan hormon; PRA: Plazma renin aktivitesi

Tablo 5. Bazal hormon seviyeleri, bazal endometrial kalınlık ve antral follikül sayısı açısından PKOS grubundaki hastaların KS'a duyarlı ve dirençli sikluslarının karşılaştırılması (SS: standart sapma, n: siklus sayısı).

	KS'a dirençli n=12 Ortalama ± SS	KS'a duyarlı n=9 Ortalama ± SS	p
Bazal E2	37.50 ± 16.35	38.89 ± 10.25	AD
Bazal FSH	5.65 ± 1.82	5.85 ± 1.45	AD
Bazal LH	6.06 ± 3.46	4.54 ± 2.51	AD
Bazal PRA	2.36 ± 1.70	1.70 ± 1.63	AD
Antral follikül sayısı	20.75 ± 7.61	10.78 ± 7.96	0.009*
Bazal endometrial kalınlık	6.19 ± 1.74	4.47 ± 0.87	0.014*

*: p<0.05, AD : Anlamli Değil

Bazal PRA, KS sonrası ve hCG günü PRA ortalamaları PKOS ve PKOS olmayan gruplarda benzer olarak bulundu (Tablo 6) . VKİ 28'in altında olan hastaları karşılaştırdığımızda yine PKOS ve PKOS olmayan hastalar arasında PRA ortalamaları açısından fark yoktu.

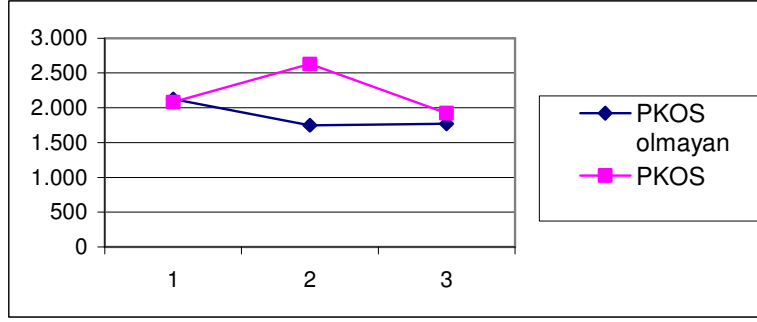
PKOS grubunda KS'a duyarlı ve dirençli sikluslar karşılaştırıldığında bazal ve KS sonrası PRA değerleri arasında farklılık saptanmadı (Tablo 7). Ancak KS'a yanıt alınan PKOS sikluslarında hCG günü bakılan PRA değerleri KS'a yanıt alınamayan PKOS sikluslarında siklus iptaline karar verilen gün bakılan PRA değerinden anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 6 Bazal, KS sonrası ve hCG günü PRA ortalamalarının PKOS ve PKOS olmayan hastaların siklusları arasında karşılaştırması (SS: standart sapma, n: siklus sayısı).

	PKOS (n = 21) Ortalama ± SS	PKOS olmayan (n = 39) Ortalama ± SS	Toplam (n = 60) Ortalama ± SS	p
Bazal PRA	2.08 ± 1.67	2.12 ± 1.56	2.01 ± 1.59	AD
KSS PRA*	2.63 ± 2.52	1.75 ± 1.32	2.05 ± 1.86	AD
hCG PRA**	1.92 ± 1.12	1.77 ± 1.31	1.80 ± 1.24	AD

* KSS PRA: KS tedavisinden 2 gün sonra bakılan PRA değeri

**hCG PRA : KS'a duyarlı hastalarda 18 mm çapında en az bir Graff follikülünün saptanıp ovulasyonu tetiklemek için hCG enjeksiyonunun yapılacağı gün ya da KS direncinin saptanıp siklus iptaline karar verilen gün bakılan PRA değeri.

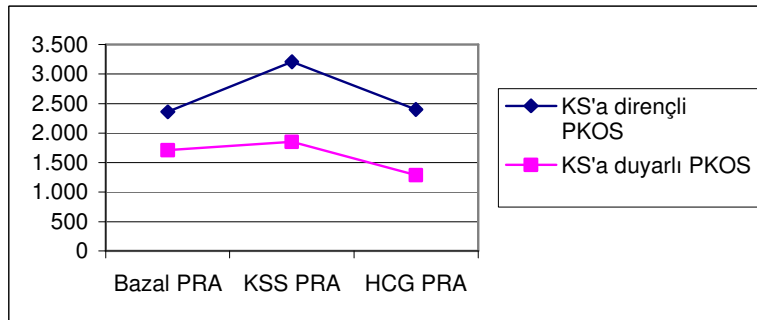


Şekil 1: PRA değerlerinin PKOS ve PKOS olmayan hastaların sikluslarında zamana göre değişimi.

Tablo 7. KS'a duyarlı ve dirençli PKOS siklusları arasında bazal, KS sonrası ve hCG günü PRA ortalamalarının karşılaştırması(SS: standart sapma, n: siklus sayısı)

	KS'a duyarlı (n=9) Ortalama ± SS	KS'a dirençli (n=12) Ortalama ± SS	p
Bazal PRA	1.70 ± 1.63	2.36 ± 1.72	AD
KSS PRA	1.85 ± 1.04	3.21 ± 3.15	AD
hCG PRA	1.28 ± 0.86	2.39 ± 1.07	0.021*

*: p<0.05, AD : Anlamli Değil



Şekil 2: KS'a duyarlı ve dirençli PKOS sikluslarında PRA değerlerinin zamanla değişimi

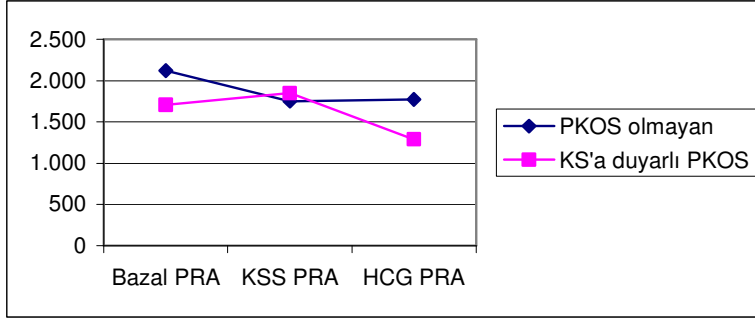
PKOS ve PKOS olmayan gruplarda, KS'a yanıt alınan ve alınamayan gruplarda bazal PRA ortalaması, KS sonrası ve hCG günü PRA ortalamaları ile ayrı ayrı grup içi karşılaştırıldı (Tablo 8). Hiçbir grupta bazal değere göre KS sonrası ve hCG günü PRA ortalamalarında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. Gruplar arasındaki karşılaştırmada yüzde değişiminden faydalanıldı. Ne PKOS ve PKOS olmayan gruplar arasında, ne de KS'a duyarlı ve dirençli PKOS sıklusları arasında PRA'nın bazalden KS sonrası ve hCG/siklus iptal günü değerlere yüzde değişim oranları açısından anlamlı fark görülmedi ($p < 0.05$).

Tablo 8. Bazal PRA ortalamalarının KS sonrası ve hCG/siklus iptal günü PRA ortalamaları ile grup içi karşılaştırmaları (SS: standart sapma, n: siklus sayısı).

	Bazal PRA	KSS PRA	p	hCG PRA	p
PKOS (n=21)	2.08 ± 1.67	2.62 ± 2.52	AD	1.92 ± 1.12	AD
PKOS olmayan (n=39)	2.12 ± 1.56	1.75 ± 1.32	AD	1.77 ± 1.31	AD
KS'a duyarlı PKOS (n=9)	1.70 ± 1.63	1.85 ± 1.04	AD	1.28 ± 0.86	AD
KS'a dirençli PKOS (n=12)	2.36 ± 1.72	3.21 ± 3.15	AD	2.39 ± 1.07	AD

Tablo 9: KS'a duyarlı PKOS sıklusları ile PKOS olmayan hastaların sıkluslarının PRA değerleri açısından karşılaştırılması (SS: standart sapma, n: siklus sayısı)

	KS'a Duyarlı PKOS (n=9) Ortalama ± SS	PKOS olmayan (n = 39) Ortalama ± SS	p
Bazal PRA	1.70 ± 1.63	2.12 ± 1.56	AD
KSS PRA	1.85 ± 1.04	1.75 ± 1.32	AD
hCG PRA	1.28 ± 0.86	1.77 ± 1.31	AD



Şekil 3: KS'a yanıt (+) PKOS siklusları ile PKOS olmayan hastaların sikluslarında PRA değerlerinin zamanla değişimi.

PKOS olmayan grupta; Bazal PRA KS sonrası LH ile ($r=0.326$ $p=0.043$), KS sonrası PRA bazal LH ile korele bulundu ($r= 0.327$ $p=0.042$). PKOS gurubunda ; Bazal PRA değeri ile toplam seçili follikül sayısı arasında negatif korelasyon ($r=-0.453$ $p=0.039$), hCG/siklus iptal günü PRA değeri ile antral follikül sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0.555$ $p=0.009$). PKOS olup KS'a duyarlı olanlarda; bazal PRA ve KS sonrası PRA ile KS sonrası LH arasında pozitif yönde korelasyon vardı ($r= 0.326$ $p= 0.043$, $r=0.731$ $p=0.013$). KS sonrası PRA, KS sonrası E2 ile negatif korelasyon gösteriyordu ($r=-0.745$ $p=0.021$). Yaş ve VKİ ile PRA değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan reproduktif endokrinopatidir. Prevalansı tanı kriterlerine göre değişmekle beraber genel olarak doğurganlık çağında %4-12'dir. Ovaryan hiperandrojenizm olarak da adlandırılan bu sendrom heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenlik klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle PKOS' lu olgularda sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir.

KS kronik anovulasyonla karakterize PKOS'da ovulasyon indüksiyonunda ilk basamak tedavidir (16). Ancak hastaların önemli bir kısmında KS ile ovulasyon elde edilememektedir . 150 mg/gün KS'a rağmen ovulasyonun gerçekleşmemesi KS direnci olarak tanımlanır (48). Literatürde KS direnci %15-40 olarak bildirilmiştir (24-26). Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda KS direnci yaklaşık %57 bulundu. Bu yüksek oran hastaların infertilite sürelerinin ortalama 7.1 yıl gibi uzun bir süre olmasından ve üniversite hastanesi olmamız nedeniyle 1.ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında yapılan tedavilere yanıt alınamamış grubun hasta popülasyonumuzu oluşturmasından kaynaklanabilir.

KS'a yanıtı belirleyen ve tedavi sonucunu etkileyen faktörler kesin değildir. KS'a yanıtı etkileyen faktörleri araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. VKİ, obezite ve yüksek androjen konsantrasyonunun KS'a dirençte etkili olabileceği gösterilmiştir (23,25,27-29). Bizim çalışmamızda PKOS grubunun vücut ağırlığı PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen KS'a duyarlı ve dirençli PKOS hastaları arasında VKİ ve vücut ağırlığı açısından anlamlı fark yoktu. Hastalarımızın hepsinde serum androjen konsantrasyonlarını değerlendirip istatistiksel analize dahil etmedik. Ancak bu gruptaki hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber KS dirençli PKOS hastalarımızda

hirsutizm yakınması KS duyarlı PKOS hastalarından daha fazla idi. KS'a dirençli siklularda endometrial kalınlık ve antral follikül sayısını daha fazla bulduk. Yani ultrasonografik olarak polikistik over (PKO) görünümü olan hastalarda KS direnci daha fazla idi. PKOS'daki genişlemiş kistik folliküllerin teka hücrelerinin artmış androjen üretimi nedeniyle KS direnci gelişmiş olabilir.

Son zamanlarda overi de içine alan pek çok organda doku spesifik etkileri olan lokal RAS'ın varlığı gösterilmiştir (33-36). RAS'ın tüm komponentleri matür insan follikülünde gösterilmiştir. Bu reninin folliküler gelişme, steroidogenez, oosit maturasyonu, ovulasyon ve folliküler atrezide rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ovarian RAS'daki aksaklıkların PKOS hiperstimülasyon sendromu, over tümörleri ve ektopik gebelik gibi reproduktif bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (41-43).

İnsan over dokusu teka ve granüloza hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalar reninin esas olarak teka hücrelerinde üretildiğini göstermiştir. Aynı overdeki her bir follikülde renin benzeri aktivitenin büyük farklılık gösterdiği bulunmuştur. Dominant follikülün teka hücrelerinin küçük folliküllerin teka hücrelerinden daha fazla prorenin ürettiği görülmüştür (35,36).

Li ve ark. (48) PKOS'da PRA ve plazma anjiotensin II düzeylerine bakmışlar ve normal kadınlarla karşılaştırdıklarında PKOS'lu kadınlarda PRA ve anjiotensin II'de yükseklik saptamışlardır. Yükselmiş PRA ve anjiotensin II'nin PKOS'da ovarian RAS'ın artmış aktivitesini ve PKOS patogenezinde bu artışın rol oynadığı teorisini destekleyebileceği yorumunu yapmışlardır.

Uncu ve ark. (49) erken folliküler faz PRA'yı PKOS, PKOS olmayan oligomenoreik hastalar ve normal mensleri olan ovulatuvar grupta karşılaştırmışlar, PKOS'lu hastalarda diğer gruplara göre PRA'da anlamlı yükseklik bildirmişlerdir. PKOS olmayan oligomenoreik hastalar ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptamamışlardır.

Mola ve ark. (50) folliküler sıvıda aktif renin düzeyinin folliküler faz boyunca arttığını ve endojen LH ani salınımı ya da hCG uygulamasından sonra postovulatuvar dönemde pik yaptığını göstermişler ve bu bulgunun RAS'ın gonodotropinlerin kontrolünde olduğu hipotezini desteklediğini söylemişlerdir.

Atretik folliküllerin folliküler sıvısında renin benzeri aktivite seviyesinin atretik olmayan folliküllerden fazla olduğu gösterilmiştir. Folliküler atrezi morfolojik olarak ince farklılaşmış dejenere granüloza hücre tabakası ve azalmış E2/androjen oranı ile karakterizedir. Atretik follikülün teka hücreleri ise granüloza hücrelerinin tersine aktivitesini sürdürür (51). PKOS'un artmış folliküler atrezi ile seyreden bir hastalık oluşu ve overde renin üretiminin esas olarak teka hücrelerinde oluşu PKOS'da artmış ovarian RAS aktivitesini gösteren klinik çalışmalarla uyumludur. Biz çalışmamızda bazal durumda PKOS'da artmış RAS aktivitesini görmedik ancak PKOS sikluslarında bazal follikül sayısı ne kadar yüksek ise hCG/siklus iptal günü PRA değeri okadar yüksekti ve hCG/siklus iptal günü PRA KS'a dirençli hastalarda anlamlı olarak yüksekti.

Folliküler sıvı renin aktivitesi ile E2 konsantrasyonu arasında ters korelasyon izlenmiştir (51). Sağlıklı folliküller, folliküler sıvıda yüksek E2 ve rölatif düşük progesteron seviyeleri ile karakterizedir. Halbuki yüksek progesteron düşük E2 follikülün atreziye uğradığını gösterir. Bu bulgular folliküler sıvıda yüksek seviyede prorenin bulunmasının bu folliküllerdeki

atrezinin bir indikatörü olabileceğini destekler. Bizim çalışmamızda da bazal PRA değeri ile seçili follikül sayısı arasında negatif korelasyon oluşu ve KS sonrası PRA değeri ile KS sonrası E2 arasında negatif yönde ilişki bulunması bu bulgularla uyumludur.

Wu ve ark. (52) benzer testosteron seviyeleri olan LH/FSH oranı > 3 (grup 1) ve LH/FSH oranı < 3 (grup 2) olan PKOS hastaları ve kontrol grubunda LRH (luteinizan hormon salgılatıcı hormon) ile hipofiz stimülasyon testi yapmışlar. Bazal durumda tüm PKOS hastalarında testosteron ve anjiotensin II seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlar LRH uygulamasından sonra ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında özellikle grup 1 de LH, PRA, anjiotensin II ve aldosteron yanıtının artmış olduğunu, LH'nin pik seviyesi ile anjiotensin II arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın sonunda PKOS'da artmış RAS fonksiyonunun aşırı androjen üretiminin sebebi olabileceği yorumunu yapmışlardır.

Lightman ve ark. (35) hMG (human menopozal gonadotropin) ile stimüle edilen hastaların folliküler sıvısında renin benzeri aktivite ve anjiotensin II düzeyini stimüle edilmeyen preovulatar hastalardan anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ancak plazma renin aktivitesi ve plazma anjiotensin II düzeyleri açısından stimüle hastalar ile stimüle edilmeyen grup arasında fark bulmamışlardır.

Jaatinen ve ark. (38) PKOS'lu kadınlarda, sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında total renin seviyesinin VKİ, yaş ve serum insülin düzeylerinden bağımsız olarak yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. PKOS ayırıcı tanısında serum total renin kullanılabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada total renin seviyesi ile LH konsantrasyonu, LH/FSH oranı, testosteron ve androstenodion seviyeleri ve testosteron/SHBG arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Ayrıca PKOS

hastalarında oligomenoreik dönemde ve MPA (medroksiprogesteron asetat) çekilme kanaması sonrasında PRA düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir. Halbuki MPA çekilme kanamasından sonra serum androjen ve gonadotropin düzeylerinde düşme olduğu bildirilmiştir. Hacıhanefioğlu ve ark. (53) da plazma total renin seviyesini normotansif PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere göre yaş, VKİ ve insülin rezistansından bağımsız olarak yüksek bulmuşlar. Ancak bu çalışmada anjiyotensin II seviyesinin her iki grupta benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Plazma renin aktivitesi ile androjen konsantrasyonu ve LH seviyesi arasında pozitif korelasyon bildiren çalışmaların aksine Antilla ve ark. (54) PKOS'lu kadınlarda ovarian elektrotterizasyon sonrasında serum LH, testosteron ve androstenodion seviyelerinde azalma saptamışlar, buna rağmen PRA'da değişiklik saptamamışlardır. Biz çalışmamızda PKOS sikluslarında LH anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen PKOS grubunun PRA değerlerini PKOS olmayan grup ile benzer bulduk. Ancak PKOS olmayan grupta bazal LH ile KS sonrası PRA arasında, KS sonrası LH ile bazal PRA arasında, PKOS grubunda KS'a duyarlı olanlarda bazal ve KS sonrası PRA ile KS sonrası LH arasında pozitif korelasyon vardı. Bu bulgular ışığında ovarian RAS ile gonodotropinler arasında muhtemelen başka faktörler tarafından etkilenen şu anki bilgilerimizle çözülmesi zor olan karmaşık bir ilişkiden söz edilebilir.

Matinlauri ve ark. (45) PKOS ve polikistik over benzeri (bazal durumda normal görünümde overleri olan ancak hMG stimülasyonu ile multifoliküler gelişim gösteren hastalar) grupta tubal gruba kıyasla gonodotropin stimülasyonu sonrası plazma total renin seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Polikistik over benzeri ve tubal grupta plazma total renin konsantrasyonu ve E2 arasında ve tüm gruplarda plazma total renin konsantrasyonu ve matür follikül sayısı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada plazma ve folliküler sıvı total renin

konsantrasyonları arasında ve kullanılan hMG dozu ile total renin düzeyi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Itskovitz ve ark. (39) gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu yaptıkları IVF hastalarında serum total renin seviyesinin hCG günü bazal değerlere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve hCG uygulamasından sonra artışın devam ettiğini, maksimum serum düzeylerinin follikül aspirasyonundan sonra luteal fazda olduğunu bildirdiler. Gebelik oluşmayan hastalarda hCG uygulamasından 14 gün sonra serum total renin düzeyinin en düşük düzeye indiğini, gebe kalanlarda ise kanda beta hCG nin saptanmasıyla beraber tekrar artmaya başladığını bildirdiler. Ayrıca total renin düzeyi ile aspire edilen follikül sayısı arasında pozitif korelasyon bildirdiler. Aynı çalışmada 2. hasta grubunda (n=5) PRA çalıştılar. Total reninin tersine PRA'nın hCG den 6 gün sonrasına kadar değişmediği ve ondan sonra arttığını bildirdiler. PRA'da ki bu artışın over kaynaklı olmaktan ziyade progesteronun diüretik etkisi ile ilişkili olup renal kaynaklı olabileceği yorumunu yaptılar. Biz çalışmamızda luteal faz PRA'sını değerlendirmedik yani ovulasyon gerçekleşen hastalarda bazale göre luteal fazda PRA'da bir değişiklik olup olmadığını bilmiyoruz.

Morris ve ark. (46) KS veya hMG kullanarak ovulasyon indüksiyonu yaptıkları 13 PKOS'lu kadını 15 ovulatuar kadınla karşılaştırdıkları çalışmalarında bazal prorenin seviyesini PKOS'lu kadınlarda yüksek bulmalarına rağmen bazal aktif renin ve anjiotensin II seviyesi iki grupta farklı değildi. Kontrol grubunda gonodotropin stimülasyonuna yanıt olarak preovulatuar prorenin, aktif renin ve anjiotensin II seviyesi bazale göre anlamlı olarak artarken PKOS grubunda artış anlamlı değildi. Ancak her iki grubun preovulatuar prorenin, aktif renin ve anjiotensin II seviyeleri benzerdi. Hem PKOS hem de kontrol grubunda KS ile ovulasyon gerçekleşen kadınlar anlamlı olarak daha düşük bazal aktif renin seviyesine sahipti. Preovulatuar seviyeler arasında fark yoktu.

Literatürdeki çalışmalar gonadotropin sikluslarında yapılmış ve ovarian stimülasyon sırasında ovarian RAS aktivitesinin arttığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise KS ile ovulasyon indüksiyonu yaptığımız PKOS'lu hastalarda PRA'da azalma saptanmıştır. Bu muhtemelen gonadotropinlerin ve KS'in etki mekanizmasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. KS gonadotropinlerden farklı, intraovarian bazı faktörleri etkileyip ovarian RAS aktivitesini azaltarak ovulasyonu sağlıyabilir.

Biz çalışmamızda PKOS ve PKOS olmayan gruplar arasında bazal, KS sonrası ve hCG günü PRA değerleri açısından fark saptamadık. PKOS sikluslarında KS'a duyarlı ve dirençli siklusları karşılaştırdığımızda ise KS'a dirençli hastalarda bazal, KS sonrası ve hCG/siklus iptal günü PRA değerlerinin daha yüksek olduğunu bulduk. Ancak bu yükseklik sadece hCG/siklus iptal günü için istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani KS ile ovulasyon indüksiyonu yaptığımız hastalarda KS tedavisinden iki gün sonra seçili follikül gelişmez ise bu hastalarda birkaç gün sonra PRA değerlerini yüksek bulursak bu hastalarda siklus iptaline karar verebiliriz.

Bizim çalışmamızda artmış ovarian RAS aktivitesi ile PKOS arasındaki ilişkinin literatürdeki diğer çalışmalar kadar belirgin olmaması hasta sayımızın azlığı ya da PKOS tanısında kullanılan tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmaların çoğunda ultrasonografik polikistik over görüntüsü ve yükselmiş serum androjen seviyeleri ile PKOS tanısı konulmuştur. Bizim çalışmamızda ise PKOS grubunu Rotterdam kriterlerine dayanılarak tanı konulan hastalar oluşturmuştur. Yani polikistik over görüntüsü ya da hiperandrojenemi tüm hastalarımızda bulunmuyordu. Bununla birlikte PKOS grubunda antral follikül sayısı ile hCG/siklus iptal günü PRA değeri arasında pozitif korelasyon vardı. Yani ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olan hastalarda PRA daha yüksekti. KS'a yanıt vermeyen hastalarda da hCG günü PRA değeri anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç olarak PRA'nın PKOS tanısında kullanılması uygun görünmemekle birlikte, KS ile ovulasyon sağlanan PKOS hastalarında RAS aktivitesinin azaldığı görülmüştür. PKOS hastalarında ovarian RAS aktivitesindeki bu baskılanma ovulasyonu sağlıyor olabilir. KS'in bu baskılanmadaki rolünü bilmiyoruz. Bu etkiyi ovarian mikro çevredeki androjenik ortamı iyileştirerek yapıyor olabilir. Literatürde KS direncini belirlemede ovarian RAS'ın rolünü değerlendiren Morris ve ark.'nın (46) çalışması dışında başka çalışma yoktur. Bu çalışmada da sadece 10 PKOS hastası ve 10 PKOS olmayan hastada KS kullanılmış ve bazal PRA seviyeleri düşük olan hastalarda KS ile ovulasyonun daha sık olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamız da bu çalışmayı destekliyor gibi görünmektedir. Ancak bizim çalışmamızdaki PKOS hastalarının sayısı da azdır. PKOS'un patofizyolojisini ve ovarian RAS'ın rolünü aydınlatacak yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Goodarzi M. O. and Aziz R. Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 Vol. 20, No. 2,. 193–205.
- 2) Stein I. and Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29,181–191.
- 3) Azziz R, Woods KS, Reyna R et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2745–2749.
- 4) Azziz R. Androgen excess is the key element in the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2003;80: 252–254.
- 5) Zawadzki JK & Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP & Merriam GR (eds.) *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992, pp. 377–384.
- 6) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004; 81:19–25.
- 7) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004;19: 41–47.
- 8) Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M. and Crowley WF Jr Hyperfunction of the hypothalamic–pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66,165–172.
- 9) Lobo RA, Granger L, Goebelsman U, et al. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mekanism for inappropriate gonodotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab*1981;52:156-158.
- 10) Chang RJ, Mandel FP, Lu JK and Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54,490–494.

- 11) Blank S.K, McCartney C.R and Marshall J.C. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 2006; Vol.12, No.4 351–361.
- 12) Quigley ME and Yen SS. The role of endogenous opiates in LH secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51,179–181.
- 13) Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Survey* 1982;37:59-77.
- 14) Chang RJ. Polikistik over sendromu ve hiperandrojenik durumlar. In: Yen ve Jaffe üreme endokrinolojisi. Strauss JF, Barbieri RL. 5. baskı Güneş kitabevi 2006.
- 15) Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 53–58.
- 16) ESHRE Capri Workshop Group. Anovulatory infertility. *Human Reproduction* 1995;10 :1549–1553.
- 17) Speroff L. Fritz MA. Induction of ovulation. In *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Seventh edition 1175-1215.
- 18) Rostami-Hodjegan A, Lennard M. S., Tucker G. T, Ledger W L . monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil. Steril* 2004. 81;1187-1193.
- 19) S. Nasser and W. L. Ledger Clomiphene citrate in the twenty-first century. *Human Fertility* 2001;4, 145–151.
- 20) Homburg R. clomiphene citrate-end of era ? a mini review. *Human Reproduction* 2005. 20;2043-2051.
- 21) Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE and Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New England Journal of Medicine* 1994. 331;771–776.
- 22) Wu CH and Winkel CA the effect of therapy initiation day on clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1989. 52;564-568.
- 23) Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U and Mishell DR Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertility and Sterility* 1982. 37;168–174.

- 24) Gysler M, March CM, Mishell DR and Bailey EJ . A decade's experience with an individualised clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertility and Sterility* 1982. 37;161–167.
- 25) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD and Fauser BC Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligo/amenorrhic infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999. 84;1617–1622
- 26) Hammond, M.G. Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction. *Fertil. Steril* 1984 . 42; 499–508.
- 27) Kousta E, White D.M and Franks S. Factors influencing outcome when using clomiphene citrate. *Human Reproduction Update* 1997, Vol. 3, No. 4 pp. 359–365.
- 28) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD and Fauser BC Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligo/amenorrhic infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998. 83; 2361–2365.
- 29) Murakawa H, Hasegawa I, Kurabayashi T and Tanaka K. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate. *Journal of Reproductive Medicine* 1999. 44; 23–27.
- 30) Douchi T, Oki T , Yamasaki, H, Nakae M, Imabayashi A, Nagata Y. Body fat patterning in polycystic ovary syndrome women as a predictor of the response to clomiphene . *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004. 83:838-841.
- 31) Beck J, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E: Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 1, CD002249.
- 32) Pontus B. Persson Renin: origin, secretion and synthesis. *J. Physiol.* 2003;552;667-671.
- 33) Palumbo A, Jones C, Lightman A, Carcangiu ML, DeCherney AH, Naftolin F, et al. Immunohistochemical localization of rennin and angiotensin II in human ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:8–14.
- 34) Sealey JE, Glorioso N, Itskovitz J, Laragh JH. Prorenin as a reproductive hormone. New form of the renin system. *Am J Med* 1986; 81:1041–6.
- 35) Lightman A, Tarlatzis BC, Rzasa PJ, Culler MD, Caride VJ, Negro-Vilar AF, et al. The ovarian renin-angiotensin system: Renin-like activity and

angiotensin II/III immunoreactivity in gonadotropin-stimulated and unstimulated human follicular fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:808–16.

36) Do YS, Sherrod A, Lobo RA, Paulsen RJ, Shinagawa T, Chen S, Kjas S, Hseuh WA. Human ovarian theca cells are a source of renin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1957–1961.

37) Fernandez LA, Tarlatzis BC, Rzasa PJ, Caride VJ, Laufer N, Negro-Viliari AF, et al. Renin-like activity in ovarian follicular fluid. *Fertil Steril* 1985;44:219–23.

38) Jaatinen FA, Matinlauri I, Anttila L, Koskinen P, Erkkola R, Irjala K. Serum total renin is elevated in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 1000–1004.

39) Itskovitz J, Sealey JE, Glorioso N, Rosenwaks Z. Plasma prorenin response to hCG in ovarian hyperstimulated women: Correlation with the number of ovarian follicles and steroid hormone concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7285–7289.

40) Pellicer A, Palumbo A, DeCherney AH, Naftolin F. Blockade of ovulation by an angiotensin antagonist. *Science* 1988; 240: 1660–1661.

41) Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler A, Schenker JG. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 48: 57–61.

42) Ong ACM, Eisen V, Rennie DP, Homburg R, Lachelin GCL, Jacobs HS, Slater JDH. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A possible role for ovarian renin. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 43–49.

43) Anderson PW, D'Ablaing G, Penny R, Sherrod A, Do YS. Secretion of prorenin by a virilizing ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 58–61.

44) Palumbo A, Pourmotabbed G, Carcangiu ML, Androde-Gordon P, Rosa L, DeCherney A, Naftolin F. Immunohistochemical localization of renin and angiotensin in the ovary: Comparison between normal women and patients with histologically proven polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993;60:280–284.

45) Matinlauri I, Anttila L, Jaatinen FA, Koskinen P, Aalto M, Irjala K, Nikkanen V. Total renin after gonadotropin stimulation in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1995; 63: 307–313.

- 46) Morris RS, Wong IL, Hatch IE, Gentschein E, Paulson RJ, Lobo RA. Prorenin is elevated in polycystic ovary syndrome and may reflect hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1995; 64: 1099–1103.
- 47) Balen AH, Laven JS, Tan SL and Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003 Nov-Dec;9(6):505-14.
- 48) Li X, Shen H, Ge X. Changes of plasma renin activity and angiotensin II levels in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000 Oct;35(10):586-7.
- 49) Uncu G, Sözer MC, Develioğlu O, Cengiz C. The role of plasma renin activity in distinguishing patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) from oligomenorrheic patients without PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:447-452.
- 50) Loret de Mola JR, Goldfarb JM, Hecht BR, Babbo CJ, Friedlander MA. . Gonadotropins induce higher active renin levels in the follicular fluid of normal and hyperstimulated cycles. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:155-60.
- 51) Yoshimura Y. The Ovarian Renin–Angiotensin System in Reproductive Physiology. *Front Neuroendocrinol* 1997;18: 247–291.
- 52) Wu X, Lu K, Su Y. Renin-angiotensin system: involvement in polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1997 Jul;32(7):428-31.
- 53) Hacıhanefioğlu B, Seyisoğlu H, Karşıdağ K. et al. Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:261-265.
- 54) Anttila L, Penttilä TA, Matinlauri I, Koskinen P, Irjala K. Serum total renin levels after ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1998 Oct;12(5):327-31.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gürkan Uncu olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Candan Cengiz, Prof. Dr. Mehpere Tüfekçi, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Tufan Bilgin, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Osman H. Develioğlu ve Doç. Dr. Hakan Ozan'a, tüm çalışma arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, gösterdikleri büyük fedakarlık için anne ve babama teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında İzmir'de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi İzmir'de tamamladım. 1995 yılında Ege Üniversitesi'nde Tıp eğitimine başlayıp 2001 yılında mezun oldum. Tıpta Uzmanlık Sınavı ile 2001 Eylül döneminde Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Evli ve bir çocuk annesiyim.