

# KLOMİFEN SİTRATA REZİSTAN OLAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA KRONİK DÜŞÜK DOZ GONADOTROPİN VE KONVANSİYONEL DOZ GONADOTROPİN TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## Comparison of Chronic Low Dose Gonadotropin and Conventional Dose Gonadotropin Treatment Protocols in Patients Who Had Clomiphene Citrate-Resistant Anovulation Associated With Polycystic Ovarian Syndrome

Runa KARA ÖZELÇİ<sup>1</sup>(0000-0002-9267-8702), Berna DİLBAZ<sup>2</sup>(0000-0003-1137-8650)

### ÖZET

**Amaç:** Anovulatuvar polikistik over sendromlu hastalarda kronik düşük doz ve konvansiyonel doz tedavi rejimlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması

**Gereç ve yöntemler:** Klomifen sitrata rezistan anovulatuvar PCOS tanısı almış olan 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 25 tanesine konvansiyonel stepwise protokol uygulandı ve (Grup 1) olarak adlandırıldı. Diğer 25 olgudan oluşan gruba (Grup 2)' de kronik düşük doz FSH protokol uygulandı. Hastalar seri ultrasonografi ve serum estradiol seviyelerine bakılarak monitörize edildi. Folliküler gelişim paterni, toplam kullanılan FSH dozu, serum estradiol konsantrasyonu, siklus fekunditesi, multiple gebelik oranları ve ovarian hiperstimulasyon sendromu açısından iki grup karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grup yaş, infertilite süresi, vücut kitle indeksi ve endokrin parametreler açısından benzer olarak bulundu. Stimulasyon süresi Grup 2 'de anlamlı olarak uzun bulundu ( $p=0.02$ ). Gruplar, ovulatuvar siklus açısından değerlendirildiğinde düşük doz kullanılan grupta ovulatuvar siklus oranı %68 iken konvansiyonel grupta %76 olarak bulundu. Gebelik oranları açısından değerlendirildiğinde düşük doz grupta gebelik oranı %24 iken konvansiyonel grupta %20 olarak bulundu. Düşük doz kullanılan grupta ovulatuvar siklus başına gebelik oranı konvansiyonel gruptan daha yüksek (%37 vs %26) idi. Monofolliküler gelişim düşük doz kullanılan grupta %60, konvansiyonel grupta ise %48 olarak bulundu. Düşük doz kullanılan grupta gerek OHSS ( $p < 0.04$ ) gerekse estradiol ( $p < 0.008$ ) konsantrasyonları anlamlı olarak düşük bulundu. Her iki grupta da çoğul gebelik izlenmedi.

**Sonuç:** Kronik düşük doz FSH rejimi ; multifolliküler gelişim ve OHSS riskini azaltarak, ovulasyon indüksiyonunun güvenliğini artırmakta ve bunun yanında tatmin edici gebelik sonuçları elde edilmesini sağlayabilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *İnfertilite; Ovulasyon indüksiyonu; Polikistik over sendromu*

### ABSTRACT

**Objective:** To compare efficiency of conventional and chronic low-dose regimens for treatment of anovulation associated with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Materials and methods:** Fifty women, who had clomiphene citrate-resistant anovulation associated with PCOS, participated in the study. The first 25 patients were treated with urinary FSH using a conventional stepwise protocol (Group 1), while the second group had a regimen of chronic low dose FSH (Group 2). Patterns of follicular development, amount of FSH required, serum estradiol concentrations, cycle fecundity, rates of multiple pregnancy and OHSS were compared.

**Results:** The two groups were similar in terms of duration of infertility, age, body mass index and endocrine parameters. The duration of treatment was significantly higher ( $p = 0.02$ ) in Group 2 . The percentage of ovulatory cycles occurring in low dose and conventional regimens was 68% versus 76% respectively. Pregnancy rate was 20% in conventional stepwise protocol group and 24% in chronic low dose group. The patients in Group 2 had a higher pregnancy rate per ovulatory cycle (37% versus 26%). Monofollicular development was noted in 60% of the Group 2 patients (48% in Group 1,  $p = 0.03$ ). Treatment with the low-dose protocol resulted in significant reduction in OHSS ( $p < 0.04$ ) and serum oestradiol concentrations ( $p < 0.008$ ). No multiple pregnancies occurred in either group.

**Conclusion:** The use of chronic low-dose regimen of FSH permitted induction of ovulation safely by minimizing the risk of multifollicular development and OHSS while maintaining a satisfactory pregnancy.

**Key words:** *Infertility; Ovulation induction; Polycystic ovary syndrome*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etilik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi, IVF Kliniği

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etilik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfertilite Kliniği

Runa KARA ÖZELÇİ, Op. Dr.  
Berna DİLBAZ, Prof. Dr.

### İletişim:

Op.Dr.Runu KARA ÖZELÇİ  
Ankara Etilik Zübeyde Hanım Eğitim  
Araştırma Hastanesi Yeni Etilik Caddesi  
No: 55  
Tel: 0312) 567 40 00  
e-mail:  
runakara@gmail.com,

Geliş tarihi/Received: 06.10.2019  
Kabul tarihi/Accepted: 22.10.2019  
DOI: 10.16919/bozoktip.629942

Bozok Tıp Derg 2019;9(4):156-161  
Bozok Med J 2019;9(4):156-161

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS) günümüzde en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda %5-10 oranında görülür (1). İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan sendromda, primer etyolojik faktör halen bilinmemektedir (2,3). Yapılan pek çok çalışma ve elde edilen sonuçlara rağmen tedavisi zor bir klinik durum olmaya devam etmektedir. Polikistik over sendromu günümüzde, polikistik ovaryan morfolojinin ultrasonografi bulgularından, anovulatuvar infertiliteye uzanan bir spekturumda tanı alır (4). Obezite, hiperandrojenemi ve insülin rezistansı, bu sendromun şiddetini ve semptomlarını etkileyen anahtar faktörlerdir (5,6).

Anovulasyon, PCOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülür. PCOS'a bağlı olan anovulasyon, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Grup 2 anovulatuvar subfertilite popülasyonunun yaklaşık %80-90'ını oluşturur. 6 aylık klomifen sitrat tedavisi sonucu kümülatif gebelik oranı %40-50'leri bulur (7). Klomifenle ovulasyon elde edilemeyen %20 olguda ise klomifen sitrata rezistans vardır (8) ve tedavide gonadotropinlerle stimülasyon yapılabilir. PCOS olgularında görülen bir diğer problem ise multiple gebelik ve hiperstimülasyon sendromu gelişiminin sık görülmesidir, günümüzde halen bu durum ciddi bir sıkıntı olarak devam etmektedir. Bu nedenle bu hastalarda amaç, fizyolojik duruma en uygun olacak şekilde monofoliküler gelişimi sağlayacak siklus yönetimi yapabilmektir. Düşük doz step up protokol bu grup hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir, buradaki amaç düşük doz ile başlayarak FSH eşik değerini tanımlamak, böylece monofoliküler gelişimi sağlayabilmektir. Bu çalışmadaki amacımız düşük doz step up protokolü, konvansiyonel doz protokol ile karşılaştırarak, hem klinik etki hem de güvenlik açısından ovulasyon indüksiyonu ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisini ve farkını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniğine başvuran PCOS (WHO Grup 2) tanısı almış olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışma hastane etik kurulunda tez onayı alınarak kabul edilmiştir ve Yüksek Öğrenim

Kurulu tez merkezine 557323 numarayla kayıtlıdır. PCOS tanısı için transvajinal ultrasonografi yapılarak her iki overde de 2-10 mm arasında 10' dan fazla folikül bulunması polikistik over olarak tanımlandı, bu bulguya ek olarak oligomenore veya amenore ve klinik veya labarotuar hiperandrojenemisi olan kadınlar PCOS olarak kabul edildi(4), kongenital adrenal hiperplazi, HAIR-AN sendromu, androjen salgılayan tümör şüphesi, Cushing sendromu ve idiopatik hirsutizmi olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca olguların tümü en az 3 siklus maksimum 150 mg klomifen sitrat kullanımına rağmen ovulasyon gerçekleşmeyen klomifene rezistan kadınlardı. Partnerlerinin semen analizi WHO tanımlamasına göre anormal olanlar(9), histerosalpingografide uterin anomali tanısı olan olgular ve laparoskopide bilateral tubal tıkanıklığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 50 anovulatuvar infertil hasta dahil edildi. Düşük doz step up protokol uygulanan 25 hasta Grup 2, konvansiyonel doz gonadotropin uygulanan 25 hasta ise Grup 1 olarak adlandırıldı. Tüm olgulara menstruasyonun 3. günü bazal FSH, LH, estradiol, DHEAS, serbest testosteron, TSH, prolaktin içeren hormon tetkikleri yapılarak eş zamanlı bazal pelvik ultrasonografi yapıldı. Tedavi süresi olarak tedavinin ilk günü ile hCG yapılan günler arasındaki zaman kabul edildi, tedavi süresi boyunca 10 mm üzerinde folikül gelişimi olmayan ve serum estradiol ( E2) düzeyinde artış gözlenmeyen olgular tedaviye yanıtız olarak kabul edildi. Konvansiyonel protokolda menstruasyonun 3. günü 75 IU üriner FSH (Follegon; Organon; Metrodyn; Serono) başlandı, tedavi 7 gün süreyle aynı dozda verildi ve 8. gün ultrasonografi (USG) yapıldı, ultrasonografide aktif foliküler gelişim yani 10 mm ve üzerinde folikül gelişimi izleninceye kadar doz 7 günde bir 75 IU artırıldı, 10 mm ve üzeri aktif foliküler gelişim elde edildiği zaman doz artışı durduruldu, bu efektif günlük doz human chorionic gonadotropin (hCG) uygulanıncaya kadar sürdürüldü. hCG yapılma (pregnyl; Organon) kriteri olarak 16 mm üzerinde en az 1 folikül görülmesi ve serum E2 konsantrasyonunun 14 mm üzerinde her folikül için 150pg/ml olması alındı ve hCG uygulaması son u-FSH dozundan 24 saat sonra 10000 IU yapıldı.

Kronik düşük doz protokolda menstruasyonun 3. günü 75 IU üriner FSH (Follegon, Organon; Metrodyn, Serono)

başlandı ve bu doz 14. güne kadar devam edildi 14.gün USG yapıldı, ultrasonografide aktif foliküler gelişim yani 10 mm ve üzerinde folikül gelişimi izleninceye ve endometrium kalınlığında artış görününceye kadar doz 7 günde 37.5IU artırıldı. 10 mm ve üzeri aktif foliküler gelişim elde edildiği zaman doz artışı durduruldu, bu efektif günlük doz hCG uygulanıncaya kadar sürdürüldü, hCG (Pregnyl;Organon) için kriter olarak 16 mm üzerinde en az 1 folikül görülmesi ve serum E2 konsantrasyonunun 14 mm üzerinde her follikül için 150pg/ml olması alındı ve son u-FSH dozundan 24 saat sonra 10000 IU yapıldı.

Ovarian monitorizasyon General Electric RT3600 ultrasonografi cihazı ve 6.5 mHZ transvajinal transducer kullanılarak yapıldı, 2-3 günde bir USG ve serum E2 düzeyleri ölçülecek şekilde monitorizasyona devam edildi ayrıca midfolliküler dönemde hCG uygulamasından hemen önce LH, E2, P değerleri radyoimmünassay yöntemlerle ölçüldü.

Tüm siklularda USG ile 16 mm üzerinde 3' den fazla folikül izlendiğinde veya serum E2 değeri 1500 pg/ml ölçülmesi durumunda ovarian hiperstimulasyon sendromu(OHSS) engellemek için hCG yapılmadı. Ovulasyon varlığı ise hCG uygulamasından 7 gün sonra midluteal serum progesteron ölçümünün 5ng/ml den fazla olması ve USG de gebelik kesesinin görülmesi ile doğrulandı. Ultrasonografide gebelik tespit edilen olgular 16 hafta süreyle takip edildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistik inceleme SPSS for Windows paket program kullanılarak yapıldı. Uygunluklarına göre Ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi, Mann Whitney U testi, bivaryant korelasyon analizi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmamızda 25 hastaya konvansiyonel doz protokol (Grup1) , 25 hastaya da kronik düşük doz protokol (Grup 2) olmak üzere toplam 50 hastaya ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Her iki gruptaki olgular yaş, vücut kitle indeksi (VKI), infertilite süreleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunmadı. Hastaların demografik ve siklus özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo1.** Grupların baseline ve siklus karakteristiklerinin karşılaştırılması

	Konvansiyonel doz protokol n=25 ort±SS	Kronik düşük doz protokol n=25 ort±SS	P
Yaş,(yıl)	27.2±3.1	27.6±3.6	0.74
Vücut kitle indeksi,(kg/m2)	27.9±3.7	26.6±3.8	0.31
İnfertilite süresi,(yıl)	7.2±3.7	6.8±3.4	0.83
Basal FSH,(IU)	4.3±1.1	5.3±2.1	0.08
Basal LH,(IU)	6.5±3.6	9.2±3.2	0.06
Toplam gonadotropin dozu,(IU)	1549±512	1452±451	0.66
Tedavi süresi, (gün)	13.2±3.8	17.6±6.9	<b>0.02</b>
hCG günü estradiol,(pg/mL)	840.6±895	479.9±680	<b>0.008</b>
hCG günü LH,(IU)	5.6±5.5	5.5±4.2	0.95
Midluteal progesteron, (pg/mL)	19.5±9.6	20.3±11.2	0.06

FSH: follikül stimulan hormon; hCG: human chorionic gonadotropin;ort: ortalama; SS: standart sapma

iki tedavi protokolü karşılaştırıldığında, kullanılan gonadotropin dozu açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Tedavi süresi kronik düşük doz grupta 17.6±6.9 gün, konvansiyonel protokol grupta ise 13.2±3.8 gün olarak bulundu , ikinci grupta tedavi süresi anlamlı olarak daha uzundu ( $p=0.02$ ).

Olgular gebelik oranları açısından karşılaştırıldığında kronik düşük doz protokol uygulanan grupta 6 (%24) ve konvansiyonel protokol uygulanan grupta 5(%20) olmak üzere toplam 11 gebelik elde edildi, ancak gebelik oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Monofoliküler gelişim ve ovulasyon oluşumu açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ovuluar siklus başına gebelik oranı

kronik düşük doz grupta %37 iken konvansiyonel grupta %26 bulundu. Kronik düşük doz protokol grubunda 8 olgu yetersiz yanıt nedeniyle siklus iptaline giderken konvansiyonel doz grubunda yeteriz yanıt görülmüdü. Ovarian hiperstimulasyon sendromu oluşumu açısından karşılaştırma yapıldığında ise konvansiyonel doz grupta OHSS gelişimi %24 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0.05). Grupların klinik sonuçları (Tablo 2)' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Grupların ovarian stimulasyon sonuçlarının karşılaştırılması

	Konvan- siyonel doz protokol n=25 n(%)	Kronik düşük doz protokol n=25 n(%)	P
Monofoliküler gelişim	12 (48)	15 (60)	0.39
Ovulasyon oranı	19 (76)	17 (68)	0.10
Siklus başına gebelik oranı	5(20)	6(24)	0.73
Tekil gebelik	3(12)	5(20)	0.65
Çoğul gebelik	-	-	
OHSS	6(24)	1(4)	<b>0.04</b>
Abortus	2(8)	1(4)	
OHSS: ovarian hiperstimulasyon sendromu			

Preovulatar E2 değerleri açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p=0.08), özellikle konvansiyonel doz grupta E2 değerleri 500 pg/ml üzerine çıktığı zaman kronik düşük doz gruba göre OHSS açısından risk artışı gözlemlendi (Tablo3).

**Tablo 3.** Grupların preovulatar estradiol düzeylerine göre OHSS gelişimi açısından karşılaştırılması

Preovulatar Estradiol değeri (pg/ml)						
		0-500	500-1000	1000-1500	Toplam	P değeri
Kronik düşük doz protokol	OHSS(+)			1	1	0.02
	OHSS(-)	13	3		16	
Konvansiyonel doz protokol	OHSS(+)		3	3	6	0.03
	OHSS(-)	11	5	3	19	
OHSS: ovarian hiperstimulasyon sendromu						

Multifoliküler gelişim gösteren kronik düşük doz protokol grubunda hastaların %4'ünde, konvansiyonel doz protokolde ise %24 olguda OHSS gelişimi izlendi. Monofoliküler siklus ile OHSS arasındaki ilişkiyi bivaryant korelasyon analiziyle değerlendirdiğimizde kronik düşük doz ve konvansiyonel protokol grubunda Pearson katsayısı sırasıyla -0.25 ve -0.53 olarak bulundu ki bu durum her iki grupta da özellikle de kronik düşük doz grupta daha kuvvetli olmak üzere monofoliküler gelişimin OHSS insidansını azalttığını ortaya koymaktadır.

### TARTIŞMA/SONUÇ

Her iki tedavi protokolü de ovulasyon oluşumu ve gebelik oranları açısından kabul edilebilir etkiye sahiptir ancak düşük doz protokol, gebelik oranları açısından daha avantajlıdır.

Burada amaçlanan klomifen sitrata rezistan PCOS olgularında kronik düşük doz uygulamanın monofoliküler gelişim ve ve OHSS insidansını azaltma konusundaki performansını göstermektir ve bu farkı gösterebilecek en iyi karşılaştırma grubu da konvansiyonel doz grubudur.

Kronik düşük doz protokolün en önemli farkı monofoliküler gelişimi indükleyerek düşük serum E2 düzeylerinde hCG uygulamasına izin vermesidir. Kronik düşük doz protokol grubunda OHSS ve multiple gebelik oranlarının daha az görülmesi daha az matur follikül gelişimine bağlıdır. Bu önemli özellik folikül yanıtındaki FSH eşik düzeyinin önemini ortaya koymaktadır. Özellikle PCOS olgularına obesite ve amenore eşlik ettiğinde eşik seviyesi yüksek olabilmektedir.

Brown ve arkadaşları folikül gelişiminin yalnızca belli bir FSH eşik değerine ulaşıldığında gerçekleştiğini ve maturasyonun tamamlanması için daha fazla FSH ihtiyacı olmadığını söylemişlerdir (10). Bu teoriye göre gonadotropin dozunu %10-30 artırmak suretiyle tek bir folikül oluşumu için gerekli eşik düzeye ulaşmak mümkündür ve ilk tedavide ulaşılan eşik seviyesi ikinci tedavi için başlangıç dozu olarak kabul edilebilir(11). Bizim çalışmamızda da Hamburg ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak daha uzun tedavi süresine rağmen kronik düşük doz grupta kullanılan gonadotropin dozu açısından konvansiyonel grupla arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0.66).Tedavi periodunun uzamasına neden olan ilk 14 günlük tedavi süresi günümüzde 5-7 gün gibi bir süreye çekilebilse de ovarian hiperresponse azaltmak amacıyla günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır(12). Konvansiyonel doz protokoldeki suprafizyolojik estrogen düzeyi kohorta daha fazla follikül girmesine olanak sağlayarak neredeyse atreziye uğrayacak folliküllerin de kohorta girmesini sağlar. Monofoliküler gelişimi sağlayabilmek için FSH serum seviyesini eşik düzeyinin hemen üzerinde tutarak non dominant foliküllerin kohorta girmesini engellemek gereklidir. Özellikle PCOS olgularında gonadotropinlere olan aşırı duyarlılık yüksek olmayan dozlarda bile aşırı cevaba yol açabilmektedir. Sagle ve arkadaşları ile Cantineu ve arkadaşları monofoliküler gelişimde FSH ve HMG kullanımının fark yaratmadığını asıl farkın LH' dan bağımsız kronik düşük doz protokol kullanımından kaynaklandığını belirtmiştir(13,14). Shoham ve arkadaşları ise konvansiyonel doz ile karşılaştırıldığında preovulatar LH seviyelerinin düşük doz grupta daha düşük bulunduğunu bu durumun da hCG günü düşük E2 seviyelerinin prematüre LH salınımını engellemesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir(15). Bu çalışmada da preovulatar E2 düzeyi kronik düşük doz grupta konvansiyonel gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(p=0.008).Günümüzde düşük doz protokollerdeki gonadotropin başlangıç dozları da sorgulanmaktadır(16,17). Lan ve arkadaşları 25IU başlangıç FSH dozu ile %62.1 monofoliküler gelişim %35.5 gebelik oranları (12), Alsina ve arkadaşları ise 50 IU FSH başlangıç dozu ile %39.6 gebelik oranları bildirmişlerdir(18). Japonya'da recombinant-FSH Faz 2 çalışmaları 37.5 , 75 ve 150 IU dozlar ile yapılmış 37.5

ve 75 IU için monofoliküler gelişim ve gebelik oranları sırasıyla %64.9 ve %15.8 vs %50.8 ve %18 bulunmuş, 75 IU ile Faz 3 çalışmalarına devam edildiğinde ise monofoliküler gelişim %33, OHSS ise %7.8 olarak bulunmuştur ve dozların 37.5 ile 75 IU arasında optimize edilebileceği bildirilmiştir(19).

PCOS olgularının erken dönemde gebelik kayıpları daha fazladır. Foliküler fazdaki yüksek LH seviyelerinin abortus oranlarında artışa yol açabildiği, yüksek estrogen seviyelerinin ise implantasyon mekanizmasına zarar verdiği bilinmektedir(20,21,22). Hamilton ve arkadaşları çalışmalarında düşük doz protokolün abortus oranını azaltmadığını belirtse de (23) bizim çalışmamızda abortus oranı kronik düşük doz grupta %4 iken konvansiyonel grupta % 8 olarak bulundu ayrıca hCG günü LH seviyelerindeki düşüş kronik düşük doz grup için anlamlı iken konvansiyonel doz grup için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, bu özellik kronik düşük doz protokolün PKOS hastalarında kullanımının önemini gösteren bir diğer durumdur. Ovulasyon oranlarına bakıldığında ise literatürle uyumlu olarak kronik düşük doz grupta %68 ve konvansiyonel grupta %76 olarak bulundu. Kronik düşük doz protokolün bir diğer avantajı çok sayıda follikül gelişimini azaltmasıdır, düşük doz protokole %44-73 oranında monofoliküler gelişim elde edilirken bu oran konvansiyonel protokole %9.5-27 dir (13,15,24).Bizim çalışmamızda da anlamlı olarak fark görülmesi de düşük doz grupta %60 olarak bulunmuştur. Monofoliküler gelişim, çoğul gebelik oluşumunu azaltarak, anne fetus açısından morbidite ve mortalite oranlarını düşürür, bu durum hospitalizasyon süresinin kısılması ve ekonomik açıdan maliyetin düşmesi nedeniyle de önem taşır. Kontrollü ovarian hiperstimulasyon tedavilerinde asıl hedef olan siklus başına gebelik oranları, kronik düşük doz grupta %24 olup, diğer gruba göre daha yüksek ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunun en çok korkulan ve önemli komplikasyonlarından biri OHSS'dir, özellikle multifoliküler gelişim ve preovulatar yüksek estrogen seviyeleri bu tabloya zemin hazırlamaktadır. Kronik düşük doz protokol uygulanan olgularda orta ve ciddi OHSS görülmezken, hafif OHSS %6.2 (18,25) olarak belirtilmiş, bizim çalışmamızda da %4 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak kronik düşük doz protokol yıllar içinde başlangıç doz değişimleri ile farklılık göstererek özellikle de çoğul gebelik ve OHSS oranlarını azaltması nedeniyle PCOS olguları için tercih edilmesi gereken güvenli bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

1. Carvalho LML, Dos Reis FM, Candido AL, Nunes FFC, Ferreira CN, Gomes KB. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul*. 2018 Oct 1;52(4):208-221
2. Ajmal N, Khan ZS, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*: X 2019; 3
3. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:685-706.
4. BelenkaiaLV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019 Jun;71 (3):211-223
5. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2004;60(1):1-17.
6. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, Polycystic ovary syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones*. 2006;5(1):17-34.
7. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24 (1) :219-25.
8. Sachdeva G, Gainder S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of Clinical, Metabolic, Hormonal, and Ultrasound Parameters among the Clomiphene Citrate-Resistant and Clomiphene Citrate-Sensitive Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Hum Reprod Sci*. 2019 Jul-Sep;12(3):216-223.
9. Alshahrani S, Aldossari K, Al-Zahrani J, Gabr AH,, Henkel R, Ahmad G. Interpretation of semen analysis using WHO 1999 and WHO 2010 reference values: Abnormal becoming normal. *Andrologia*. 2018 Mar;50(2)
10. Brown JB. Pituitary control of ovarian function concepts derived from gonadotropin therapy. *Aust NZJ Obstet Gynecol*. 1978; 18:47
11. Petersen KB, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, Freiesleben NC. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *RBM Online*. 2016; 32, 563–583
12. VTN Lan, RJ Norman, GH Nhu, PH Tuan, HM Tuong. Ovulation induction using low-dose step-up rFSH in Vietnamese women with polycystic ovary syndrome. *RBM Online*. 2009 Vol 18. No 4 516-521
13. Sagle MA, Hamilton-Fairley DH, Kiddy D, Franks S.A. Comparative randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicle stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1991; 55:56
14. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2*, Art.2007 ; No: CD005356
15. Shoham Z, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome : safety and effectiveness of stepwise and low dose administration of purified follicle stimulating hormone. *Fertil Steril*. 1991; 55: 1051
16. Leader A, Monofollicular Ovulation Induction Study Group. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2006; 85, 1766–1773.
17. Matsuzaki T, Iwasa T, Yanagihara R, Komasa M, Yano K, Mayila Y, et al. Pilot study of the optimal protocol of low dose step-up follicle stimulating hormone therapy for infertile women. *Reprod Med Biol*. 2018;17:315–324.
18. Alsina JC, Balda JAR, Sarrio AR, Fernández CV, Trigo CI, Parga GJL. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicenter, open trial. *BJOG*. 2003; 110, 1072–1077
19. Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, Hoshiai H, Irahara M, Mizunuma H, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo-ovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study. *Reprod Med Biol*. 2010;9:99-106.
20. Homburg R, Armar AN, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinizing hormone concentration on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J*. 1988;297:1024-6.
21. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet*. 1990; 336:1141-4.
22. Ullah K, Rahman TU, Pan HT, Guo MX, Dong XY, Liu J, et al. Serum estradiol levels in controlled ovarian stimulation directly affect the endometrium. *J Mol Endocrinol*. 2017 Aug;59(2):105-119
23. Hamilton – Firley DH, Kiddy D, Watson H, Sagle M, Franks S. Low dose gonadotropin for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1991;6:1095
24. Dale PO, Tanbo T, Haug E . Polycystic ovary syndrome : Low dose follicle stimulating hormone administration is a safe stimulation regimen even in previous hyperresponsive patients. *Hum Reprod*. 1992; 7:1085
25. Roy Homburg, Tally Levy, Zion Ben-Rafael, A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995 ;Vol. 63, No.4,