



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU PRİMER İNFERTİL
HASTALARDA AMH, ANDROJEN, İNSÜLİN, AÇLIK GLUKOZU
DÜZEYLERİ VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN YARDIMCI ÜREME
TEKNİKLERİ SONUÇLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DAMLA ARMAĞAN

İZMİR, 2021

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU PRİMER İNFERTİL
HASTALARDA AMH, ANDROJEN, İNSÜLİN, AÇLIK GLUKOZU
DÜZEYLERİ VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN YARDIMCI ÜREME
TEKNİKLERİ SONUÇLARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DAMLA ARMAĞAN

DANIŞMAN: PROF. DR. EGE NAZAN TAVMERGEN GÖKER

İZMİR, 2021

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda almış olduğum eğitim boyunca destek olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İsmail Mete İtil'e ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan diğer tüm hocalarıma teşekkürlerimi borç bilir, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tez danışmanım olarak Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen Göker'e teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecimde tezimde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen Göker'e, Uzm. Dr. Ferruh Acet'e, Uzm. Dr. Gülnaz Şahin'e Prof. Dr. Erol Tavmergen'e ve tüm Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi ekibine ilgi ve alakalarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gerek teorik gerek pratik ve gerekse sosyal becerilerimi geliştirmemde kendime örnek olarak aldığım Prof. Dr. Teksin Çırpan'a, Prof. Dr. Coşan Terek'e, Prof. Dr. Sermet Sağol'a, Doç. Dr. Ahmet Mete Ergenoğlu'na, Doç. Dr. Özgür Yeniel'e, Doç. Dr. Ali Akdemir'e, Doç. Dr. Levent Akman'a, Doç. Dr. Nuri Yıldırım'a, Doç. Dr. Çağdaş Şahin'e, Uzm. Dr. İsmet Hortu'ya, Uzm. Dr. Gökay Özçeltik'e çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmış olduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel ekibine teşekkür ederim.

Destekleri ve yardımları sayesinde bugünlere gelebildiğim aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Hayatımdaki yerlerini kelimeler ile ifade edemeyeceğim biricik eşim Mustafa Armağan ve sevgili oğlum Rüzgar Efe Armağan'a sonsuz teşekkürler.

Damla Armağan

İÇİNDEKİLER

<u>ÖZET</u>	iii
<u>ABSTRACT</u>	iv
<u>TABLolar LİSTESİ</u>	v
<u>KISALTMALAR DİZİNİ</u>	vi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS).....	2
2.1.1. Güncel Tanı Kriterleri.....	2
2.1.2. PKOS Fenotipleri ve Güncel Klinik Sonuçları.....	5
2.1.3. PKOS’da Reprodüktif Sonuçlar ve İnfertilite Yönetimi.....	5
2.1.3.1. Kilo Kontrolü.....	7
2.1.3.2. Klomifen Sitrat (CC)	7
2.1.3.3. Aromataz İnhibitörleri	8
2.1.3.4. Metformin.....	9
2.1.3.5. İnositol.....	9
2.1.3.6. Gonadotropinle	10
2.1.3.7. Laparoskopik Ovaryan Drilling (LOD).....	10
2.1.3.8. İn Vitro Fertilizasyon (IVF) / Mikroinjeksiyon uygulamaları (ICSI)	11
2.2. İnfertilite	11
2.2.1. İnfertilite Nedenleri.....	13
2.2.1.1. Tubal ve Pelvik Patolojiler	14
2.2.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon.....	16

2.2.1.3. Kadın İnfertilitesinin Yönetimi	17
2.2.1.4. Erkek İnfertilitesi ve Yönetimi	18
2.2.1.5. Açıklanamayan İnfertilite	20
2.2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri	20
2.2.2.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)	20
2.2.2.2. İn vitro Fertilizasyon (IVF)	20
2.2.2.3. İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)	21
2.2.2.4. Donör İnseminasyonu	21
2.2.2.5. Oosit Donasyonu	21
2.3. Anti Müllerian Hormon (AMH)	21
2.4. Androjenler	24
2.5. İnsülin	25
2.6. Açlık Glukozu	27
2.7. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	28
3. AMAÇ	30
4.MATERYAL VE METOD	31
5. BULGULAR	34
5.1. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZ YÖNTEMLERİ	34
5.2. İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR	34
6. TARTIŞMA	45
7. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53

ÖZET

AMAÇ: PCOS'un patofizyolojisinde rol alan ve klinik seyrinde önemli olan AMH, androjen, insulin, açlık glukozu düzeyleri ve VKİ'nın PKOS tanılı primer infertilite problemi olan olgulardaki değerleri, yardımcı üreme teknikleri ile tedavi sonuçlarına etkilerini belirlemek üzere araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmaya PKOS tanılı primer infertilite problemi nedeniyle Ocak 2016- Aralık 2020 tarihleri Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran ve IVF /ICSI tedavileri uygulanan 104 hasta dahil edilmiştir. AMH, androjen, insulin, açlık glukozu düzeyleri ve VKİ'leri retrospektif olarak taranmış, tedavi sonrası oosit -metafaz 2 oosit, transfer edilen embriyonun taze-donmuş oluşu ve sayısı ile gebelik sonuçları belirlenmiştir.

BULGULAR: 104 olgunun değerlerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda dondurulmuş embriyo transferi yapılan, ortalama oosit sayısı 7,5'in üzerinde, metafaz 2 oosit sayısı 7 üzerinde olan , 2 embriyo transferi yapılan, total testosteron seviyesi <24 ng/dL olan hastalarda gebelik oranının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Diğer klinik ve demografik parametreler ile biyokimyasal gebelik sonuçları arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir.

SONUÇ: Dondurulmuş/ taze embriyo ile transfer, oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve total testosteron düzeylerinin gebeliği etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: PCOS, primer infertilite, yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT

INTRODUCTION AND PURPOSE: The purpose of this study is to investigate the effects of blood AMH, androgen, insulin and fasting glucose levels and BMI on outcomes of assisted reproductive technology treatment in PCOS patients with primary infertility.

MATERIALS AND METHODS: 104 PCOS patients who applied to Ege University Family Planning Infertility Research and Application Center between January 2016 and December 2020 due to the primary infertility complaint and received IVF / ICSI treatments were included in this study. AMH, androgen, insulin, fasting glucose levels and BMIs were scanned retrospectively, oocyte and metaphase 2 oocyte counts after treatment, fresh or frozen state and number of the transferred embryo and pregnancy outcomes were determined and analyzed in SPSS 25.00.

RESULTS: Pregnancy rate was found to be positively correlated with frozen embryo transfer ($p=0,01$), two embryo transfers ($p=0,01$), average oocyte count >7.5 ($p=0,01$), metaphase 2 oocyte count >7 ($p=0,02$), and total testosterone level <24 ng/dL ($p=0,04$). AMH, insulin, fasting glucose levels and BMIs were not found to be related to pregnancy rate.

CONCLUSION: Transfer with frozen / fresh embryo, oocyte count, metaphase 2 oocyte count, number of embryos transferred and total testosterone levels were found to be independent risk factors affecting pregnancy.

Keywords: PCOS, primary infertility, assisted reproductive technology

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 : Bugüne Kadar Olan PKOS Tanı Kriterleri ve Fenotipik Alt Grupları

Tablo 2 : İnfertil Olgularda Öykü Alınması

Tablo 3 : İnfertil Olgularda Fizik Muayene

Tablo 4 : DSÖ Semen Analiz Kriterleri

Tablo 5 : Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre 20 Yaşından Büyük Yetişkinler İçin VKİ kategorileri.

Tablo 6 : Hastaların Bazal ve IVF Siklus Parametreleri

Tablo 7 : Hastaların Biyokimyasal Verilerinin Dağılım Özellikleri

Tablo 8 : Hastaların VKİ (kg/ m^2) Dağılım Özellikleri

Tablo 9 : AMH, TSH, VKİ, Açlık Glukozu ve Total Testosteron İle Oosit, Metafaz 2 Oosit ve Transfer Edilen Embriyo Sayısı Arasındaki İlişki

Tablo 10.:İnsülin Düzeyi ile Oosit Sayısı, Metafaz 2 Oosit, Transfer Edilen Embriyo Sayısı, AMH, VKİ, Total Testosteron Ölçümlerinin İlişkisi

Tablo 11.: Gebelik Olan ve Olmayan Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ve VKİ'nin Dağılımı

Tablo 12.: Gebelik Sonuçlarına Göre Hastaların Toplam Oosit, Metafaz 2 Oosit ve Transfer Edilen Embriyo Sayıları

Tablo 13.: Dondurulmuş-Çözölmüş ve Taze Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ve VKİ'nin Dağılımı

Tablo 14.:Taze ve Dondurulmuş-Çözölmüş Embriyo Transferi ile Gebelik Oranı

Tablo 15.:Total Testosteron, Oosit Sayısı, Metafaz 2 Oosit, Transfer Edilen Embriyo Sayısı..

Tablo 16 : Gebeliğe Etki Eden Faktörler

KISALTMALAR DİZİNİ

PCOS:	Polikistik Over Sendromu
AMH:	Anti Müllerian Hormon
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
HA:	Hiperandrojenizm
OD:	Ovulatuvar Disfonksiyon
PKOM:	Polikistik Over Morfolojisi
LH:	Lüteinleştirici Hormon
SHBG:	Seks Hormonlarını Bağlayıcı Globülin
CC:	Klomifen Sitrat
FSH:	Folikül Stimüle Edici Hormon
RKÇ:	Randemize Kontrollü Çalışma
OHSS:	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
ACOG:	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
LOD:	Laparoskopik Ovaryan Drilling
IVF:	İn Vitro Fertilizasyon
ICSI:	İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
GnRH:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HSG:	Histerosalpingografi
Hy-Co-Sy:	Histerosalpingo-Kontrast Sonografi
L/S:	Laparoskopi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
POI:	Prematür Ovaryan Yetersizlik
CAH:	Konjenital Adrenal Hiperplazi
TGF-B:	Transforming Büyüme Faktörü Beta

DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
HIV:	İnsan Yetmezlik Virüsü
IUI:	İntrauterin İnseminasyon
AFC:	Antral Folikül Sayısı
E₂:	Östradiol
E₃:	Östriol
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IGF1-2:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1-2
IGFBP:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
GDF9:	Büyüme Farklılaşma Faktörü 9
BMP4:	Kemik Morfojenik Faktör 4
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
NCCAH:	Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
DMSO:	Dimetil sülfoksit
EG:	Etilen glikol

1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) yaklaşık seksen yıllık geçmişe sahip karmaşık bir klinikler bütünüdür. Tanı yöntemlerinin kısıtlı olduğu zaman diliminde etyolojinin net olarak ortaya konulamadığı bu sendrom, tanı ve laboratuvar alanındaki gelişmeler ile özellikle moleküler düzeyde daha da çok aydınlatılmıştır.

PCOS, dünya çapında reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen en sık endokrin hastalık olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif çağıdaki sıklığı, üreme sağlığı üzerine olumsuz etkileri nedeniyle fertilité sorunlarını beraberinde getirmektedir. PCOS'lu infertil olguların en iyi şekilde yönetilebilmesi için anovülasyon patofizyolojisinin ve geliştirilen tedavi modellerinin iyi anlaşılması oldukça önemlidir.

Fertilite problemleri ve gebelik arzusu olan PKOS olgularının tedavi yönetimi basamaklı olarak yapılmaktadır. PKOS olgularında, ovülasyon indüksiyonu ve in vitro fertilizasyon uygulamalarında hem tedavi etkinliği hem de hasta güvenliği için özel birtakım önlemlerin alınması gerekmektedir.

Sendrom, esas olarak erişkin dönemde kendini göstermekle birlikte, adölesan ve menapozal dönemde de tanımlanabilmektedir. Tanımlama için önerilen birden fazla kriter olmasına rağmen, günümüzde neredeyse bir fikir birliğine varılmıştır. Birtakım kriterler ile tanımlanan bu sendromun farklı coğrafyalarda ve topluluklarda farklı şekilde izlenmesi, farklı fenotiplerin tanımlanmasına yol açmıştır. Bugüne kadar PKOS için dört farklı fenotip tanımlanmış olup, her bir fenotipin kendine ait özellikleri, kısa ve uzun dönem sonuçları, her geçen gün daha fazla sayıda çalışma ile ortaya konulmaktadır. Özellikle son on yıldaki çalışmalar, hastalığın değerlendirilmesi ve yeni tedavi seçenekleri konusunda önemli yenilikler getirmiştir.

Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olup çalışmaya PKOS'u olan primer infertil hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların Anti Müllarian Hormon (AMH), androjen, insülin, açlık glukoza ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) düzeyleri belirlenerek bu parametrelerin yardımcı üreme tekniklerinin başarısı üzerinde etkisi olup olmadığı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik Over Sendromunun (PKOS) geçmişi 20. Yüzyılın başlarına kadar gitmektedir. 1935 yılında Stein ve Leventhal, obez- hiperandrojenik ve kronik anovulasyonu olan kadınlarda bu hastalığı ilk olarak tanımlamışlardır (1). Hastalığın genel prevalansı %5-15 arasındadır ve özellikle üreme çağındaki kadınları etkileyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Tanı konulan yaşa göre klinik sonuçları değişmekle birlikte sıklıkla adet düzensizlikleri, infertilite, obezite ve insülin direnci görülebilmekte, uzun dönemde ise dislipidemi, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom ve serebrovasküler olay sıklığında artış izlenebilmektedir (3).

Sendromun genetik temellerinin olup olmadığı birçok güncel araştırmaya konu olmuştur. Çalışmalar sonunda PCOS'un Mendelien bir kalıtımı olmadığı fakat; çok sayıda genin küçük etkilerinin birleşimiyle ortaya çıktığı belirlenmiştir. PCOS'lu olguların kız ve erkek kardeşlerinde reproduktif (hiperandrojenizm) ve metabolik (insülin rezistansı ve dislipidemi) anomali prevalansında artış saptanmıştır (4).

PKOS, kadınlarda hem adet düzensizliğinin hem de androjen fazlalığının önemli bir nedenidir. Hirsutizm, düzensiz menstruel döngü, obezite (bazı hastalarda) ve polikistik over morfolojisi ile birlikte olduğunda kolayca teşhis edilir. Bununla birlikte, bu klasik özelliklerin tümü belirgin olmadığında, spesifik tanı ölçütleri hakkında önemli tartışmalar olmuştur. Özellikle de, bulguların bireyler arasında farklılık göstermesi nedeniyle tanımlama konusunda net bir fikir birliği oluşması zaman almıştır. Ancak kullanıma yeni kazandırılmış olan fenotipik yaklaşım ile tartışmaların büyük bir kısmı geride kalmıştır.

2.1.1.Güncel Tanı Kriterleri

Polikistik Over Sendromunun tanımlanabilmesi için ilk girişim 1990 yılında National Institute of Health (NIH) konferansında yapılmıştır(5). Bu toplantıda, bozukluğun temelinde hiperandrojenik tablo ve kronik oligo-anovulasyonun yer aldığı vurgulanmıştır.

Takiben 2003 yılında, Rotterdam kentinde yapılan toplantıda NIH 1990 tanımlamasına ek sonografik olarak polikistik ovaryan morfolojinin de ek bir kriter olarak eski tanı kriterlerine eklenmesi kararlaştırılmıştır(6). Bu kriterde, over volümünün artmış olmasının yanında ($>10 \text{ cm}^3$) her over içerisinde > 12 adet 2-9 mm'lik folikül bulunması şartı

koyulmuştur. Böylelikle PKOS tanısı koymak için; (1) Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm, (2) kronik ovulatuvar disfonksiyon, (3) polikistik ovaryan morfoloji (PKOM) kriterlerinden 2 tanesinin bulunması yeterli olarak kararlaştırılmıştır. Bu tanı kriterlerinin kullanılması ile PKOS tanısı koymak için hiperandrojenizmin bulunması koşulu ortadan kalkmış oldu.

2006 yılında, Androjen Fazlalığı –PKOS Derneği (AE-PCOS), bu hastalığın ana bileşeninin hiperandrojenizm olması temelinde tanı kriterlerini tekrar tartışmaya açmıştır. Tartışmaların gölgesinde, 2012 yılında NIH bünyesinde bir konsensus toplantısı organize edilmiş ve sonuç olarak Rotterdam kriterlerinin kullanılması ve bunlara ek olarak farklı fenotipik grupların da özellikle sınıflanması ve bildirilmesi kararı alınmıştır. Sonuç olarak, fenotip-A: hiperandrojenizm (HA) + ovulatuvar disfonksiyon (OD) + PKOM olarak, fenotip-B: HA+ OD olarak, fenotip-C: HA + PKOM olarak ve son fenotip-D ise: OD + PKOM olarak tanımlamıştır (7).

Tablo- 1: Bugüne Kadar Olan PKOS Tanı Kriterleri ve Fenotipik Alt Grupları

NIH 1990	ESHRE /ASRM 2003	AE-PKOS 2006	NIH 2012
• HA • Oligo-anovulasyon	• HA • Ovulatuvar disfonksiyon • PKOM	• HA • Ovulatuvar disfonksiyon (OD ve/ veya PKOM)	• HA • Ovulatuvar disfonksiyon • PKOM • Fenotip-A:HA+OD+ PKOM • Fenotip-B:HA+OD • Fenotip-C:HA+PKOM • Fenotip-D:OD+PKOM

HA: hiperandrojenizm

PKOM: polikistik ovaryan morfoloji

OD: ovulatuvar disfonksiyon

NIH: National Institute of Health

ESHRE: Avrupa Üreme ve Endokrinoloji Derneği

ASRM: Amerika Üreme Tıbbı Derneği

AE-PKOS: Androjen fazlalığı-PKOS Derneği

PKOS tanı kriterleri içerisinde belki de en önemli parametre hiperandrojenizmdir. PKOS tanısı almış olguların neredeyse %78'inde, özellikle de obez PKOS olgularında HA izlenmektedir (8). Uzun dönemde metabolik sendrom başta olmak üzere birtakım olumsuz sonuçlar ile birliktelik gösteren HA tablosunun tanısı klinik veya laboratuvar olarak konulabilmektedir. Klinik olarak en önemli bulgu hirsutizm olup, bu durum Modifiye Ferriman-Gallwey skoru ile değerlendirilir. Skor >4-6 ise hirsutizmden bahsedilebilir. Bunun dışında, alopesi, akne gibi bulgular da izlenebilir. Androjen fazlalığının laboratuvar olarak ortaya konulması için genellikle serbest ve total testosteron, androstenedion ve DHEA-S parametreleri kullanılmaktadır.

Kriterler içerisinde yer alan OD, PKOS olgularında oldukça sık izlenmektedir. Özellikle oligomenoresi olan kadınların yaklaşık %90'ı ve amenoresi olanların %40'ı incelemeler sonunda PKOS tanısı almaktadır (6). Ovulatuvar disfonksiyon diyebilmek için özellikle menarş sonrası 1-3 yıl içerisinde mens döngülerinin 21 günden kısa veya 45 günden uzun olması şartı aranmaktadır. Menarşın üçüncü yılından perimenapoza kadar ki sürede ise döngülerin 21 günden kısa veya 35 günden uzun olması gerekmektedir.

Son eklenen kriter olarak PKOM durumundan bahsetmek için >10 ml over volümü ve/veya her overde >12-20 adet 2-9 mm'lik follikül izlenmesi yeterli olmaktadır. Menarş sonrası ilk sekiz yılda sonografik PKOM sıklığı nedeniyle bu yaş grubunda sonografik kriterler önerilmemektedir.

Serum Anti-Mullerian Hormon (AMH) ölçümü son zamanların popüler konusudur. Erken antral ve pre-antral folliküllerden salgılanan ve follikül seçim dinamiklerinde inhibitör görevi olan bu hormonun özellikle PKOS vakalarında ölçümü klinisyene yol gösterici olmaktadır.

2.1.2. PKOS Fenotipleri ve Genel Klinik Sonuçları

PKOS fenotipleri içerisinde özellikle fenotip-A (HA+ OD+ PKOM) ve fenotip-B (HA+OD) olarak adlandırılan olgular ‘klasik’ PKOS grubu olarak tanımlanmıştır. Bu grup kadınlarda; obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, serum AMH düzeyinde görece olarak fazlalık, aterojen olay sıklığı ve hepato-steatoz gibi birtakım olumsuz sonuçlar diğer fenotiplere göre daha fazla izlenmektedir (9). Özellikle OD ve HA ön planda olduğu A ve B fenotiplerine dahil kadınlara dikkatli danışmanlık verilmelidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, fenotip A, B, C ve D için prevalanslar sırası ile %47, %13, %21 ve %18 olarak saptanmış olup en sık fenotipin klasik PKOS olarak adlandırılan fenotip A olduğu bildirilmiştir (10). Yine ülkemiz PKOS kadınlarında yapılmış bir çalışmada, özellikle fenotip A ve B ile daha fazla metabolik sendrom ve metabolik risk profilleri ortaya konulmuş olup bu 2 fenotipin uzun dönemde riskli olabileceğinin altı çizilmiştir (5).

İnfertilite nedeniyle yardımcı üreme teknikleri uygulanmış PKOS olgularında, fenotiplere göre tedavi başarısı da değişmektedir. Yapılan bir kesitsel çalışmada, 386 PKOS olgusunda özellikle fenotip A ve B olgularda, fenotip C ve D’ye göre daha düşük klinik gebeliklerin izlendiği bildirilmiştir (11).

PKOS fenotipleri içinde C tipi, ovulasyonun izlendiği gruptur ve daha az sıklıkla izlenmektedir. Bu grup olgularda, klasik PKOS fenotiplerine göre daha ılımlı klinik ve laboratuvar, hiperandrojenizm, daha az sıklıkla insülin direnci, atrojenik profil ve metabolik sendrom izlenmektedir (12). Fenotip D olarak adlandırılan ve HA saptanmayan olgularda ise temel fark klinik HA olmayışı ve serum total- serbest testosteron düzeylerinin normal olmasıdır. Bu grupta LH/FSH oranı daha düşük ve seks hormon bağlayıcı globülin oranları da daha yüksek saptanmaktadır. Bu grup PKOS olgularında, metabolik sendrom sıklığı da daha az izlenmektedir (13).

2.1.3. PKOS’da Reprodüktif Sonuçlar ve İnfertilite Yönetimi

Anovulatuvar infertilite, çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin yaklaşık %15 kadarında tanımlanır. Anovulatuvar infertilite olgularının %70’inde ise PKOS tanısı koyulur ve sendrom bu grup infertilitenin en sık nedenidir. PKOS tanısı konmuş olgularda genel infertilite sıklığı yaklaşık %40-60’dır (14). Anovulatuvar infertilite tanısı koymak için mid-luteal serum

progesteron ve LH değerleri kullanılmaktadır.

PKOS doğurganlık çağındaki kadınların %4-18'inde görülmekle beraber, infertil kadınların %25'inde görülür ve anovlasyonla giden infertilitenin de %90'ından sorumludur (15). Androjen yüksekliği ile seyreden PKOS'lu olguların yarısı ocuk sahibi olmakta zorlanmakta iken, bu oran hiperandrojenizmi olmayanlarda %20 dir (16).

PKOS'lu hastalarda artmış androjenlere bağlı folikülogenezde oluşan duraksama daha fazla androjen sekresyonuna sebep olmakta, böylece bir kısır döngü oluşmaktadır. PKOS aynı zamanda insülin direnci ile de karakterize olup, bunu tolere etmek için hiperinsülinemi görülmektedir. Hiperinsülinemi direkt olarak teka hücre hiperplazisi oluşturarak, indirekt olarak seks hormonlarını bağlayıcı globlini (SHBG) azaltarak vücutta dolaşan testosteron seviyesini artırmaktadır. Artmış insülin direnci metabolik sendromun parçası olup, hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır.

İnfertil PKOS'lu hastalarda asıl amaç metabolik hormonal dengeyi normalleştirmeye çalışarak ovulasyonu sağlamaktır. Ovulasyon indüksiyon sürecine başlamadan önce, infertiliye yönelik tüm değerlendirmeler yapılarak öncelikle obezite varsa kilo verilmesi teşvik edilmeli, uygun diyet ve egzersiz programları başlatılmalıdır. Tedavilere basit hayat tarzı değişiklikleriyle başlanmalı, cerrahi ve yardımcı üreme teknikleri en son aşamalarda dşnlmelidir.

Gebelik sürecinde de PKOS tanısı almış olgular, normal popülasyona göre daha fazla risk altındadır. Erken gebelik döneminde abortus oranları, ilerleyen haftalarda ise hipertansiyon, diyabet, pre-elempsi, erken doğum gibi komplikasyonların izlenmesi daha olasıdır (17). Normal popülasyonda düşük oranı %15 civarında iken PKOS hastalarında bu oran %20-40 düzeyindedir. Dşklerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek androjenik ortam, kötü endometriyal reseptivite, çeşitli sitokinlerin salınımındaki farklılık ve insülin direnci ne sürülen mekanizmalar arasındadır. Hem reproduktif hem de perinatal olumsuz sonuçların özellikle kilo fazlası olan, HA olan ve LH düzeyleri yüksek olgularda daha fazla izlendiği bilinmektedir.

2.1.3.1. Kilo Kontrolü

Polikistik over sendromunun fertilité üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Özellikle fertilité arzusu olan PKOS olgularında, genel sağlık koşullarını düzeltmek, takiben monofoliküler gelişimin ve ovulasyonun tetiklenmesini sağlamak esas amaçlardır. PKOS olgularında, genel popülasyona göre pre-obez ve obez olma olasılığı daha fazla olduğu için, bu grupta düzenli kalori alımı ve egzersizi içeren hayat tarzı değişiklikleri çok önemlidir. Pre-obez ve obez PKOS olgularında ilk hedef %5-7'lik bir kilo kaybı olmalıdır. Bu şekilde hormon profili, hiperandrojenizm ve aynı zamanda serum lipidlerinde düzelme belirgin olarak göze çarpmaktadır (18).

Fertilité arzusu olan PKOS olgularında, eğer Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 ise, ilk planda hayat tarzı değişiklikleri, VKİ >35 ise de 3-6 aya yayılmış daha ciddi kilo programlaması yapılmalıdır. VKİ >40 olanlarda ise kilo kontrolü yapılmadan ovülasyon indüksiyonu ajanlarına geçilmesi önerilmemektedir. Bu durumlarda, özellikle de VKİ >35 olup 6 ayda kilo sorunu çözülmemiş veya VKİ >40 olan PKOS olgularında, ovulasyon indüksiyonundan önce bariatrik cerrahi faydalı olabilir. Bu cerrahi ile, metabolik ve hormonal profilin düzeldiği bildirilmiştir (19).

2.1.3.2. Kilomifen Sitrat (CC)

Klomifen sitrat bir nonsteroidal bileşke olup, selektif östrojen reseptör modölatörü olarak hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanmaktadır. Reseptör modölatörü olması sebebiyle bazı dokularda anti-östrojenik etkiye sahipken, bazılarında östrojenik etkiler göstermektedir. Bu nedenle istenmeyen etkileri olabilmektedir. Yan etki olarak nadiren (%1-2) sıcak basması ve görme bozuklukları görölmektedir. Östrojen reseptör modölatörü olarak, endometrial dokudaki östrojen reseptörleri üzerine olumsuz etkisinden dolayı endometrial dokunun gelişmesinde azalmaya sebep olabilmektedir. Bu durumlarda başka ajanlar tercih edilmelidir. Klomifen sitrat hipotalamus üzerindeki baskılayıcı etkisi sebebiyle periferde azalmış östrojen varlığını hissettirerek Folikül Stimüle Edici Hormonun (FSH) salgılanmasını teşvik ederek folikülogenezi başlatmaktadır.

Anti-östrojenik özelliği nedeniyle gonadotropin pulsatilitesini etkileyerek folikül gelişimini tetikleyen klomifen, PKOS olgularında yıllardır ilk basamak ovulasyon

indüksiyonu ajanı olarak kullanılmıştır. Siklusun 3-5. günlerinde genellikle 50 mg /gün dozunda başlanarak, 150 mg/ gün dozuna kadar çıkılabilmektedir. Toplamda 6 aylık klomifen tedavisi sonucunda, %73 ovulasyon, %36 gebelik ve %29 canlı doğum oranları bildirilmiştir (20). Klomifen tedavisinde çoğul gebelik olasılığı siklus başına %10'dur ve bunun için özellikle 11-14.günlerde sonografik monitorizasyon yapılmasının belirgin yararı vardır. Ancak, ovulasyon tetikleme için hCG kullanılmasının faydası tartışmalıdır. İlk basamakta klomifen tedavisi planlanan olguların büyük kısmı ile üç siklusta gebelik elde edilebilmektedir. Klomifen tedavisine rağmen ovulasyon olmaması durumuna 'klomifen direnci' adı verilmektedir ve sıklığı yaklaşık %20 kadardır. Bu olgular sıklıkla obez, HA tablosu olan ve insülin direnci belirgin PKOS olgularıdır. Bu durumlarda, letrozol ile indüksiyon veya bir üst basamak tedavi seçeneği olan gonadotropinler ile tedavi veya ovaryan drilling uygulanabilir.

2.1.3.3. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri androjenlerden östrojen biyosentezini ve hipotalamik-hipofizer negatif feedback'i engeller ve gonadotropin sekresyonunu artırarak folikülogenezi uyarırlar. Bu grup içerisinde en sık letrozol günlük pratikte kullanılmaktadır. Siklusun genellikle 3. gününden başlayarak 2,5- 7,5 mg/gün dozlarda toplam 5 gün kullanılır, yan etki profili kabul edilebilir düzeydedir. Letrozolün yarı ömrü klomifen kadar uzun olmadığından (48saat), ilacın kesilmesini takiben endojen hormonlar devreye girer ve monofoliküler gelişim korunabilir. Aynı zamanda santral ve periferik östrojen reseptör blokajı yapmadığı için klomifen benzeri istenmeyen yan etkiler izlenmemektedir. Letrozol ile ilk önemli sonuçlar, Legro ve ark.'nın ortalama VKİ 35 olan PKOS olgularında yaptığı randomize kontrollü çalışmadır (21). Sonuçlara göre, letrozol grubunda klomifene göre daha iyi ovulasyon ve daha yüksek gebelik oranları ortaya konmuştur. 2015 yılında yapılan ve 15 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta-analizde, letrozol ile tedavilerin gebelik sonuçlarının klomifene göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (22).

Aynı zamanda OHSS riski ve konjenital anomaliler açısından da klomifenden farklı bulunmamıştır. Hem optimal canlı doğum sonuçları hem de kabul edilebilir yan etki profili açısından, anovulatuvar PKOS olgularında ilk basamak ovülasyon indüksiyonu ajanı olarak letrozolün tercih edilmesi gerektiği en son ACOG kılavuzunda da vurgulanmıştır (1).

2.1.3.4. Metformin

Birçok PKOS'lu hastanın ovulasyon bozukluğunun altında yatan sebep insülin direnci olduğundan, insülin duyarlılığının artırılması tedavi başarısı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu konuda en sık kullanılan ajan metformindir. Sentetik bir biguanid olan metformin, 500-1000 mg/gün dozunda çeşitli organlarda glukoz alımını artırır ve glukoneogenezi inhibe eder. Metabolik özellikler üzerine olumlu etkileri olan metforminin, özellikle obez hastalarda kilo kaybı için destek bir ajan olduğu ortaya konulmuştur.

PKOS'ta fertiliteye olumlu katkıları, her ne kadar insülin rezistansı olan olgularda faydası var isede, tartışmalıdır. Yapılan bir RKÇ sonucunda klomifen ve metformin karşılaştırıldığında, ovulasyon ve gebelik oranları açısından klomifen daha etkili bulunmuşken (23), bir diğer RKÇ sonucunda sadece metformine göre, klomifen ve klomifen+metformin daha etkili bulunmuştur (24). Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı durumlarda metformin ile hiperstimülasyon sendromu daha az görülmektedir (25). Metformin özellikle insülin rezistansı olan PKOS olgularında klomifene eklenirse etkili sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. Özetle; metformin tek başına letrozol veya klomifen kadar etkin ovulasyon ve gebelik sonuçları vaat etmemektedir. Ancak, klomifen rezistant olgularda, bir üst basamak tedaviye geçmeden klomifene eklenebilir.

2.1.3.5. İnositol

B8 olarak da adlandırılan inositol, aslında bir vitaminden farklıdır çünkü bağırsak bakterileri tarafından glukozdan sentezlenir. Küçük miktarlarda alındığında vücudun hormonal ve metabolik profili üzerine olumlu etkiler yaparken son yıllarda over kalitesinde de etkileri olduğu gösterilmiştir (26). En yaygın formu myo-inositoldür. Son zamanlardaki çalışmalar foliküler sıvıda yüksek düzey inositol seviyelerinin, iyi kalite embriyo belirtici olarak kullanılabileceğini göstermiştir (27).

Oosit üzerindeki etkisi PKOS hastalarında da gösterilmiştir. Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi uygulanacak PKOS hastalarında 3 ay öncesinde verilen folik asit ve myo-inositol takviyesi oosit toplama sonrasında daha az germinal vesikül ve dejenere oosit çıkmasına yol açmış ve toplam oosit sayısını değiştirmemiştir (28). Buna rağmen implantasyon ve gebelik oranlarında bir fark gösterilememiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek olsada, şu anki bilgiler ışığında inositolün ovulasyonu geri getirebileceği,

glukoz metabolizmasını düzeltebileceği ve oosit olgunlaşmasında olumlu etkileri olabileceği belirtilmiştir. İnositol, yeni ve umut vaat edici bir takviye ajan olarak kabul edilebilir.

2.1.3.6. Gonadotropinler

Gonadotropinler, anovulatuvar PKOS olgularında birinci basamak klomifen veya letrozol tedavisine rağmen ovulasyon sağlanamadı veya sağlandı ama gebelik oluşmadı ise ikinci basamak tedavide tercih edilir.

Gonadotropinler ile yapılan ovülasyon indüksiyonu veya İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sırasında, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ya da antagonistleri kullanılmaktadır. GnRH antagonistleri, agonistlere göre birçok konuda daha avantajlı görünmektedir. GnRH antagonist sikluslarda üriner veya rekombinant FSH preparatları kullanımda olup, nitelik açısından birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır. Eskiden kullanılan ‘step-down’ yani yüksek doz (150-225 IU) başlanıp sonra doz düşülen protokoller yerini ‘düşük doz step-up’ yani günlük 37,5- 50 IU dozla başlanıp yedi günlük dönemlerde minimal doz artımları ile seyreden protokole bırakmıştır. Eğer devam edilen dozda 12-14mm’lik bir folikül yakalandı ise eşik belirlenmiş anlamına gelir ve devam edilir. Böylelikle hem monofoliküler gelişim hedefi yakalanır hem de OHSS sıklığında azalma izlenir. Toplamda 6 siklus klomifen ardından 3-6 siklus gonadotropin tedavisi ile PKOS olgularında yaklaşık %80 kümülatif gebelik elde edilebilir. Eğer ovulasyon indüklemeye günü ikiden fazla >14 mm folikül var ise çoğul gebelik riski nedeniyle siklus iptali gündeme gelebilir.

2.1.3.7. Laparoskopik Ovaryan Drilling (LOD)

Elektro koter yardımıyla overlerde delikler açarak, bir takım hormonal değişiklikler sonucunda ovulasyona ve gebeliğe olumlu katkısı olan cerrahi bir tekniktir. Önerilen teknik, her overde dört delik açarak, dörder saniye 40 W enerji uygulamak suretiyle adezyon oluşumunu ve over doku hasarını en azda tutacak şekilde cerrahi uygulamaktır. İşlem sonrası adezyon riski %10-20 olup, tekniğe bağlı değişiklik göstermektedir. Yapılan en geniş RKÇ sonucunda, özellikle klomifene rezistant PKOS olgularında, cerrahi tekniğin klomifene göre daha uzun sürede daha az gebelik oranları ortaya koyduğu belirtilmiştir (29). Ancak meta analiz sonucuna göre canlı doğum oranları açısından LOD ve klomifenin benzer olduğu, özellikle çoğul gebelik açısından LOD’un avantajlı olduğu rapor edilmiştir (30).

Monitorizasyon olanağı olmayan, anovulasyonu olup başka nedenlerle laparoskopi gerekliliği olan olgularda ilk basamakta tercih edilebilirken, klomifene yanıt alınamayan veya rezistant olan olgularda ise ikinci basamakta tercih edilebilir. Over rezervine ve adezyon oluşumuna dikkat edilmelidir.

2.1.3.8. İn Vitro Fertilizasyon (IVF) / Mikroinjeksiyon Uygulamaları (ICSI)

Birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt alınamayan PKOS olgularında veya tubal faktör, erkek faktörü gibi eşlik eden durumlar varlığında IVF/ICSI uygulamaları gündeme gelebilir. PKOS grubunda, over rezervinin normal popülasyona göre fazla olması ve hormon dinamiklerinde değişik dengelerin olması nedeniyle, IVF sikluslarında hem fertilizasyon oranları düşük, hem de OHSS oranları ve buna bağlı olarak da siklus iptal oranları yüksektir.(31) IVF sikluslarında yüksek yanıtı olgular için en riskli durum OHSS oluşumudur. Günümüze kadar en sık kullanılan protokol olan uzun luteal protokoller, günümüzde yerini kısa –antagonist protokollere bırakmıştır. Bunun nedeni hem siklus planlamasında kolaylık hem de OHSS sıklığında belirgin azalma olmasıdır. Yapılan meta analizlere göre, PKOS olgularında antagonist sikluslar ile OHSS sıklığı anlamlı olarak daha azdır.(32) Antagonist siklusların bir özelliği de, GnRH agonistleri ile ovulasyon tetiklenmesine izin vermesidir. Luteal faz sorunlarını birlikte getiren GnRH ile tetiklenme sonrası tüm embriyoların dondurulması ve sonraki sikluslarda transfer edilmesi (segmentasyon) işlemi ile de OHSS sıklığında bariz azalma elde edilmiştir. PKOS grubu gibi yüksek yanıtı olgularda, toplanan oosit sayısı oldukça fazla olmaktadır. Bilindiği gibi toplanan sayı >20 olduğunda taze transfer sikluslarında gebelikler olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle dondurma-çözme siklusları özellikle PKOS-IVF olguları için iyi bir tercih olarak gözükmektedir. PKOS-IVF olgularında eğer uzun protokol tercih edilecekse, metformin eklenmesinin OHSS gelişimini azalttığına dair veriler mevcuttur.(25) PKOS olgularında her ne kadar fertilizasyon oranları düşük ve siklus iptal oranları fazla olsa da, IVF başarısı için en optimal gruptur.

2.2. İnfertilite

İnfertilite, bir yıl düzenli ve kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaksızın cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanır ve Birleşik Krallık'ta yaklaşık yedi çiftten birini

etkileyen ortak bir problemdir. Fekundabilite, korunmasız cinsel ilişki sonrası bir menstrüel siklus sonunda gebeliğin oluşması ihtimali olarak tanımlanır ve 35 yaş altı kadınlarda bu oran %25'tir. İnfertilite tanımı için bir yıllık süre koşul olarak öne sürülsede, 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda 6 ay, 40 yaş ve üzeri kadınlarda ise süre verilmeksizin değerlendirme yapılması önerilmektedir. Kadın partnerin yaşı ≥ 36 olduğunda, ya da çiftlerden birini etkileyen yardımcı yöntemler kullanılmadan gebeliğin elde edilemeyeceği; amenore, geçmişte salpenjektomi, azospermi gibi durumlarda olabildiğince erken değerlendirme önerilir.

Hastaların tıbbi öyküleri (oligo-amenore varlığı, uterin veya tubal faktör etkisi, bilinen veya şüphelenilen erkek infertilite varlığı) ve fiziksel özellikleri göz önünde bulundurularak değerlendirmeye başlanmalıdır. Ülkemizde 15-49 yaş aralığındaki kadınların infertilite oranı %4 olarak bulunmuştur. Psikolojik, ekonomik ve tıbbi yönleriyle önemli bir sağlık sorunu olan infertilitede kadın ve erkek aynı anda değerlendirilmelidir. Hastalarla yapılacak ilk değerlendirmede çiftlere mutlaka yeterli zaman dilimi ayrılmalı ve infertilite nedeni net olarak aydınlatılmaya çalışılmalıdır. Detaylı öykü alımının ardından sistematik bir fizik muayene mutlaka yapılmalıdır.

Öykü alınırken mutlaka sorgulanması gereken durumlar Tablo 2 'de verilmiştir.

Tablo 2: İnfertil Olgularda Öykü Alınması
İnfertilite süresi, varsa önceki değerlendirmeler ve eski tedaviler
Menstrüel öykü (menarş yaşı, siklus düzeni, dismenore varlığı ve şiddeti)
Gebelik öyküsü (gravida-parite sayısı, gebelik sonuçları ve komplikasyonlar ile ilişkileri)
Seksüel disfonksiyon varlığı, koitus sıklığı
Geçirilmiş cerrahiler, kronik hastalıklar, pelvik inflamatuvar veya cinsel yolla bulaşan hastalık
Endokrin hastalıklar; tiroid hastalıkları, galaktore varlığı, hirsütizm, adrenal yetmezlik
Anormal smear sonucu
Erken menapoz ve reproduktif problemleri içeren aile öyküsü
Alkol, sigara ve yasadışı uyarıcı madde kullanım öyküsü

Sistematik fizik muayenenin ayrıntıları Tablo 3' te belirtilmiştir.

Tablo3: İnfertil Olgularda Fizik Muayene
Yaş, boy, kilo, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), kan basıncı, nabız değerleri
Baş-boyun muayenesi: Erkek tipi alopesi, çene altı ve favori bölgelerinde erkek tipi kıllanma, bufalo hörgücü, ele gelen tiroid nodülü, egzoftalmi varlığı
Meme gelişimi, galaktore varlığı
Bel çevresi ölçümü, göbek cildi üzerinde stria varlığı
Jinekolojik muayene: Vajinal ve servikal anormallikler, sekresyon veya akıntı varlığı Uterus yerleşimi, şekil, boyut, hareketlilik değerlendirmesi Adneksiyel kitle varlığı, tubaların ultrasonografi ile görünürlüğü, overlerdeki folikül sayısı Rektouterin boşlukta kitle varlığı, dolgunluk veya nodülarite

2.2.1. İnfertilite Nedenleri

Fertiliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri ilerleyen kadın yaşı ve azalan oosit kalitesi olmakla birlikte, azalmış over rezervi, tubal patolojiler, fertilizasyon ve implantasyon defektleri, metabolik bozukluklar, immünolojik ve genetik faktörler, endometriozis-endometrioma varlığı, uterin leiomyomlar- adenomyozis de infertiliteye sebep olabilmektedir. İnfertilite nedenleri insidanslarına göre;

- Tubal ve pelvik patolojiler %35
- Erkek faktör %35
- Ovulatuvar disfonksiyon %15
- Açıklanamayan infertilite %10
- Alışılmışın dışındaki problemler %5

2.2.1.1. Tubal ve Pelvik Patolojiler

Tubal patolojiler kaynaklı infertilite yaygın bir problemdir. Tubaların açık ve sağlam olup olmadıklarının değerlendirilmesi infertilite araştırmalarında önemli bir yere sahiptir. Tubal problemlerin çoğu pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis veya her ikisinin de varlığı ile meydana gelir. Endometriozisin, karın içi inflamasyonu ve buna bağlı skar dokusu oluşumunu uyarak fallop tüplerinde anatomik tıkanıklığa yol açtığı bildirilmiştir. Yine endometriozisli kadınlarda üretilen sitokinlerin sperm ya da embriyo üzerinde toksik etkili olduğu saptanmıştır (33). Bunun yanında cinsel yolla bulaşan hastalıklar (klamidya, gonore), bağırsak enfeksiyonları veya apendisit gibi durumlarda pelvik enfeksiyona sebep olup tubal hasara yol açabilmektedir (34). Geçirilmiş pelvik cerrahiler de tubalar açısından risk oluşturmaktadır.

Tubaların durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek birkaç farklı teknik vardır:

Histerosalpingografi (HSG): Tubaların ve uterin kavitenin değerlendirilmesinde kullanılan radyografik bir tekniktir. Uterin anomali, leiomyomlar, uterin yapışıklıklar, tubal oklüzyon, salpenjitis istmika nodosa, hidrosalpinks ve peritubal adezyonları değerlendirebilmektedir (35). İşlem hasta litotomi pozisyonunda iken floroskopi altında povidion iyot ile servikal hazırlık yapıldıktan sonra endoserviksten geçirilen bir kanül yardımı ile kontrast madde verilip skopi ile seri çekimler alınarak yapılmaktadır. Kontrast madde olarak su veya yağ bazlı maddeler tercih edilebilir. Çekim için ideal zamanlama siklusun 6-11. günleridir (36).

Histerosalpingo-Kontrast Sonografi (Hy-Co-Sy): Uterin kavite ve tüplerin değerlendirilmesinde kontrast madde ile birlikte vajinal ultrasonografinin beraber kullanıldığı bir görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde olarak dekstan 70 hipertonic solüsyon, insan albumini, hidroksietilselüloz ve gliserol içeren toksik olmayan jeller kullanılmaktadır. Tubal açıklık için HSG daha güçlü tavsiye edilse de Hy-Co-Sy radyasyon maruziyeti olmadığı için avantajlıdır.

Diagnostik Laparoskopi (L/S): Tubal geçirgenliğin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tubaların yanında abdominal kavitenin, pelvik yapıların değerlendirilmesine ve tanı konan endometriotik lezyonların tedavisi ile pelvik restorasyona olanak sağlamaktadır. Ancak bunun yanında daha invaziv bir işlem olması sebebiyle operasyon esnasında ve sonrasında oluşabilecek bazı riskleri de beraberinde getirmektedir.

Uterin, konjenital ve vajinal anomalilerin değerlendirilmesi infertilite sebebinin ortaya konması ve tedavi edilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Sistematik bir derlemede konjenital uterin anomali insidansı %5,5 olarak bildirilmişken, infertil kadınlar arasında %8 ve gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda %12,3 olarak bildirilmiştir (37). Anormal uterus gelişiminin etyolojisi net olarak anlaşılamamış olsada defektlerin multifaktöriyel ve poligenik olduğu düşünülmektedir. %92 hastanın karyotipi ise 46 XX olarak normaldir.

Uterin leiomyomlar; uterusun sık görülen benign düz kas monoklonal tümörleridir. Yapılan bir metaanalizde submukozal veya intrakaviter komponentli leiomyomu olan hastalarda implantasyon ve gebelik oranlarının düştüğü gösterilmiştir. Submukozal myomu olan ve opere olan hastalarda kontrol grubuna göre gebelik oranlarında artış izlenmektedir. Bu durum submukozal myomların normal implantasyonu bozarak fekundabiliteyi azalttığını göstermektedir (38). Ancak infertilite durumunda myomların tedavisi için embolizasyon yöntemi önerilmemektedir.

Tubal ve pelvik patolojilerin, uterin anomalilerin değerlendirilmesinde iki boyutlu ultrasonografi kolay ulaşılabilir, ucuz ve noninvaziv olması nedeniyle ilk tercih olarak kullanılabilir ve sensitivitesi %60'tır. Salin infüzyon sonografi de uterin kavite ve endometriyal düzenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Üç boyutlu ultrasonografi ise uterin kavite değerlendirilmesinde daha detaylı görüntü sağlayabilmektedir. Deneyimli kişiler tarafından kullanıldığında uterin anomalilerin tanınmasındaki başarı oranı %97,4'e kadar yükselebilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); hem iç hem de dış uterin konturların mükemmel bir şekilde tanımlanmasını sağlar ve uterus septusu uterus bikornisten ayırabilir. MRG karmaşık bir anomali içinde bir serviksin varlığının-yokluğunun veya iletişim kurmayan bir tıkanmış rudimenter uterin boynuz durumunda, çalışan endometriyum varlığının belirlenmesinde çok faydalıdır. Uterin anomali tanısında altın standart olarak kullanılabilir (39).

Histereskopi, uterin kavitenin ve anormaliliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Uygun şartlarda yapıldığında tespit edilen patoloji için aynı seansta tedavi imkanı da sunar. Bir kamera sistemi yardımı ile vajina ve servikal kanal gözlenerek geçildikten sonra uterin kaviteye girilir ve yaklaşık 40-60 mmHg basınç sağlanarak, uterin kavite, tubal ostiyumlar değerlendirilir. Buna rağmen tubaların genel durumu, distal tıkanıklıklar, myometriyum ve adneksler hakkında herhangi bir fikir vermez. (40)

2.2.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde ovulatuvar fonksiyon anahtar rol oynamaktadır. Ovulatuvar disfonksiyon infertil çiftlerin yaklaşık %15'inde, infertil kadınların ise yaklaşık %40'ında görölmektedir. Genellikle oligo-amenore gibi menstrüel düzensizlikler ile ortaya çıkmaktadır. Ovulatuvar disfonksiyonun en sık sebebi PKOS, obezite, aşırı kilo alımı veya kaybı, ağır egzersizler, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi'dir.

PKOS, sıklıkla artmış GnRH pulsatilitesi ve buna bağlı artmış serum LH düzeyi ile ilişkilidir. Oysa hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi azalmış GnRH pulsatilitesi ve düşük serum LH düzeyi ile ilişkilidir. Serum östrojeni PKOS'ta genellikle korunmuş olup, hipotalamik amenore ya da prematür ovaryan yetersizlikte (POI) azalmış olabilir. Yüksek androjen oranları PKOS veya konjenital adrenal hiperplazi (CAH) için belirteç olabilir. Düşük serum SHBG düzeyleri ve buna bağlı artmış serbest androjen seviyeleri PKOS'lu olan veya fazla kilolu, insülin direnci olan kadınlarda saptanmaktadır. Şüphelenilen olgularda 17-hidroksi –progesteron düzeyi foliküler fazda değerlendirilmelidir.

Ovulatuvar disfonksiyonu olmayan kadınlarda menstrüel siklus düzeni öngörülebilir ve 21-35 gün aralıklarla eşlik eden tutarlı premenstrüel bulgularla seyreder (41). Seri bazal vücut ısı ölçümleri, ovulasyonu değerlendirmek için basit ve ucuz bir yöntemdir. Ancak ovulasyonu kesin olarak belirleyemez. Ovulatuvar fonksiyonun gösterilmesinde serum progesteron ölçümü siklusun uygun zamanında yapıldığında güvenilir ve objektif bir ölçümdür. 3 ng/mL'den büyük bir progesteron değeri ovulasyonun kanıtıdır (42). Üriner lüteinizan hormon (LH) ölçümü; ovulasyonun indirekt göstergesidir. Ovulasyondan 1-2 sonra gerçekleşen LH pikini göstermeye yönelik bir testtir. LH pikinin olduğu ve bir sonraki gün yüksek fertilite aralığının olduğu dönemi işaret etmektedir (43). Ancak, doğruluk, kullanım kolaylığı ve güvenilirlik ürünler arasında değişiklik gösterebilmekte ve testler yanlış pozitif- negatif sonuç verebilmektedir (44). Transvajinal ultrasonografi gelişmekte olan folikül sayısını, boyutlarını, hatta progresif gelişme gösteren folikülün takip sürecinde aniden yok olması ile ovülasyonu, oluşan korpus luteum kistini ve rektouterin boşlukta biriken sıvıyı göstererek tanıya yardımcı olmaktadır (45).

Kadın infertilitesinin en önemli sebeplerinden birisi de ovaryan rezerv ile ilgili problemlerdir. Ovaryan rezerv, oositlerin sayı ve kalitelerini göstererek hastanın reproduktif potansiyeli hakkında bilgi vermektedir (46).

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde, infertilite tedavisinin başarısını öngörmeye ve tedaviye yanıtı değerlendirmede bazal foliküler stimulan hormon (FSH) düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayımı kullanılmaktadır. Bu testler statik over rezerv testleri olarak tanımlanmaktadır. Dinamik over rezerv testleri olarak bilinen, klomifen sitrat testi, GnRH analog testi, gonodotropin stimülasyon testi artık güncel kullanımda yer almamaktadır.

Ovaryan rezerv testleri; düşük over rezervi olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilir. Testlerin spesifitelerinin yüksek olması gerekmektedir. Uygun maliyetli, tekrarlanabilir ve siklus gününden bağımsız olabilmesi önemlidir (47).

Bazal FSH ölçümü; en sık kullanılan test olmasına rağmen siklus içinde ve sikluslar arasında değişkenlik gösteriyor olması nedeniyle güvenilirliği sınırlıdır (48). Genellikle siklusun 2.-4. günleri arasında bakılan ve 10-20 IU/L değerinden yüksek ölçümleri düşük ovaryan rezervi düşündürür. Sensivitesi %10-80 arasında değişmektedir (49).

Antral folikül sayımı; erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile çapları 2- 10 mm arasında olan folikül sayımını tanımlamaktadır. Düşük antral folikül sayısı 3-6 arasında değişen sayımları ifade etmektedir (50).

Anti müllerian hormon (AMH); kadınlarda sadece premordiyal ve preantral foliküllerin granüloza hücrelerinde yapılan, erkeklerde müllerian kanalın regresyonunu sağlayan ve transforming growth faktör beta (TGF- β) ailesinden olan bir glikoproteindir. Kalitatif ve kantitatif over rezervi hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir (51). Siklusun herhangi bir döneminde bakılabilir olması ve siklus içi değişkenliğinin diğer testlere göre düşük olması avantajıdır (52). AMH seviyeleri ile ilgili birçok çalışma olmakla birlikte 1 ng/mL'den az değerlerin azalmış over rezervi ile ilişkisi bildirilmiştir (53).

2.2.1.3. Kadın İnfertilitesinin Yönetimi

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ovulasyon bozukluklarını üç grupta incelemektedir:

- Grup1: Hipotalamik hipofizer yetmezliği (Hipotalamik amenore, hipogonadotrofik hipogonadizm ya da hiperprolaktinoma)
- Grup2: Hipotalamik- hipofizer-ovaryan bozukluk (PKOS)
- Grup3: Ovaryan yetersizlik (ileri yaş, POI)

Grup1: Hipogonadotrofik hipogonadizm: Hipotalamik amenore nedeniyle bir kadın ovule olamıyorsa öncelikle aşırı egzersizden kaçınması ve VKİ $>19\text{kg/m}^2$ olması tavsiye

edilmektedir (54). Davranışsal tedavi sonrası medikal tedavi uygulanmadan ovulasyon geri dönebilmektedir. Ovulasyonun geri dönmediği durumlarda eğer uygunsa ovulasyon indüksiyonu için pulsatil GnRH ya da düşük doz gonadotropinler denenebilmektedir.

Hiperprolaktinomada kabergolin gibi dopamin agonistleri ile tedavi önerilmektedir.

Primer amenoresi, pubertal gelişim basamaklarında geriliği ve anozmisi olan kadınlar konjenital hipogonadotropik hipogonadizm ve Kallmann sendromu için değerlendirilmelidir. Bu hastalarda ovulasyonu indüklemek için gonadotropinler kullanılmaktadır (55).

Grup2: Normogonadotropik hipogonadizm: PKOS bu grubun en sık karşılaşılan nedenidir. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat ile ovulasyon döngüsü iyileştirilmeye çalışılmaktadır. En azından ilk siklusta multifoliküler gelişim ve çoğul gebeliği önlemek için ultrason takibi önerilmektedir. Başarısız altı siklustan sonra IVF tedavisine karar verilebilmektedir. Bir aromataz inhibitörü olan letrozol PKOS'ta ovulasyon indüksiyonu için önerilen ajanlardandır (56). Metforminin ise metabolik fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesine katkı sağladığı belirtilmiştir (57).

Grup3: Ovaryan yetersizlik: Prematür ovaryan yetersizlikli kadınlarda IVF tedavilerine cevap oldukça düşüktür. Bu hastalara alternatif olarak oosit donasyonu önerilebilmektedir.

2.2.1.4. Erkek İnfertilitesi ve Yönetimi

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde semen analizi temel taşı oluşturmaktadır. Semen numunesi 2-7 günlük cinsel perhizden sonra toplanmalı ve en kısa sürede laboratuara teslim edilmelidir.

Tablo 4’te DSÖ semen örneklerinin barındırması gereken özellikleri bildirmiştir.

Tablo 4.: DSÖ Semen Analiz Kriterleri

Parametre	Referans değeri
Volüm	1,5 mL
Sperm konsantrasyonu	15 milyon spermatazoa/ mL
Total sperm sayısı	39 milyon spermatazoa/ ejakülatta
Morfoloji	%4
Canlılık	%58
Progresif motilite	%32
Total motilite	%40

Erkek infertilitesi birkaç anablaşık altında incelenebilmektedir:

- Endokrin ve sistemik bozukluklar:
Hipogonadotropik hipogonadizm; Kallmann sendromu, Prader-Willi sendromu, hipotalamik tümörler, hipofizer infarkt, anevrizma, hiperprolaktinemi, ilaçlar-opioidler, morbid obezite
- Spermatogenezde primer testiküler defektler:
Klinefelter sendromu (XXY), kriptoorşidizm, 5-alfa redüktaz eksikliği, androjen duyarsızlık sendromu, varikosel, enfeksiyonlar (kızamık, kızamıkçık, kabakulak), ilaçlar-alkol, ketakanazol, testiküler torsiyon, böbrek yetmezliği
- Sperm transport bozuklukları:
Epididimal disfonksiyon, Vas Deferens anormallikleri, prostat hiperplazisi, erektil disfonksiyon, prematur ejakülasyon
- İdiopatik erkek infertilitesi

2.2.1.5. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, çiftlere yapılan ayrıntılı değerlendirme sonucu ortaya bir sebep konulamaması durumudur. Birden çok faktörden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tanı beklendiği üzere olası tüm nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır. Açıklanamayan infertilitesi olan uygun vakalarda iki yıl gebelik elde edilemediyse IVF tedavileri önerilebilmektedir. Genel anlamda tedavisi en zor gruplardan birisidir.

2.2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri

Tedaviye başlamadan önce çiftler HIV, hepatit B –C, belirtildiyse talasemi ve orak hücreli anemi için taranmalıdır.

2.2.2.1 İntrauterin inseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon, yıkanmış ve hazırlanmış spermilerin katater yardımıyla ovulasyon zamanı (spontan ya da hormonal tedaviyle indüklenmiş) kaviteye enjeksiyonudur. Ovulasyon indüksiyonu başarı oranlarını artırmakta; fakat çoğul gebelik için risk teşkil etmektedir. Ancak tubaların en az birisinin açık olması, bir fonksiyonel overin olması ve swimup sonrası spermilerin belli sayı ve motilitede olması gerekmektedir.

2.2.2.2 İn vitro Fertilizasyon (IVF)

IVF tedavisinin ilk basamağı eksojen FSH veya FSH+LH ile overin uyarılmasıdır. Ardından ultrasonografi eşliğinde çoğu oositler alınır ve sperm ile in vitro fertilize edilir. Uterin kaviteye embriyo transferinden önce en iyi embriyoyu seçmek için embriyolar 3-5 gün inkübe edilir. Kalan iyi kalite embriyolar başka siklularda transfer için dondurulabilir. İmplantasyon başarısını artırmak için en azından gebelik onaylanana kadar, progesteron preparatlarıyla luteal faz desteği sağlanmalıdır. 40 yaşın altında iki yıl korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen, intrauterin inseminasyon ile gebelik elde edemeyen kadınlarda IVF denemesi önerilmektedir. Bu olgularda over rezerv düşüklüğü veya ağır androjenik faktör söz konusu ise direkt IVF uygulanmalıdır. 40-42 yaş arası düşük over rezervi olmayan kadınlarda IVF denemesi önerilmektedir. Tüm IVF tedavi sikluslarının ortalama dörtte birinde canlı doğum elde edilebilmektedir. Ancak başarı şansı başta kadın yaşı olmak üzere birçok faktörden etkilenebilmektedir. Kadın yaşı arttıkça başarı şansı azalmaktadır. Fertilite ve embriyoloji uzmanlarınca çoğul gebelik oranlarını arttırdığı gerekçesiyle genç olgularda

birden fazla embriyo transferi önerilmemektedir (58). Ancak başarısız IVF uygulamaları veya ileri yaş olgularında iki embriyo transferi başarı şansını arttırabilmektedir.

2.2.2.3 İntastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

ICSI çoğunlukla erkek infertilitesi olduğunda tercih edilen bir yöntemdir. Oositi fertilize etmek için normal görünümlü tek bir spermatozoon gereklidir. Semen örneğinden tek bir canlı morfolojisi normal spermatozoon oositin içine enjekte edilir. Düşük sperm sayılı erkek partner veya daha önceki sikluslarda başarısız IVF denemeleri varlığında tercih edilebilmektedir.

2.2.2.4 Donör İnseminasyonu

Donör inseminasyonu, azospermi gibi tedavi olanağı olmadığı, pre-implantasyon genetik taramanın mümkün olmadığı genetik geçişi yüksek ihtimalli genetik hastalıklarda, enfeksiyon, şiddetli rhesus izoimmünizasyon riskinde düşünülebilmektedir. Ancak ülkemizde bu uygulama yasaktır.

2.2.2.5 Oosit Donasyonu

Oosit donasyonu, POI, gonadal disgenezi, bilateral ooferektomi, pre-implantasyon genetik taramanın yapılamadığı kalıtsal riski yüksek genetik hastalık varlığında sunulan bir alternatif yöntemdir. Donör sperm uygulaması gibi ülkemizde bu uygulama yasaktır.

2.3. Anti Müllerian Hormon (AMH)

1984 yılında Rajpert-De Meyts ve arkadaşları tarafından izole edilen AMH, diğer adıyla ‘Müllerian inhibitör faktör’ Transforming Growth Faktör süper ailesine ait, 140kDa moleküler ağırlığında bir glikoproteindir. İnsanlarda 19. kromozomdaki AMH genince sentezlenir (59).

SRY geni, embriyolojik dönemde fetüslerin dişi ve erkek fenotipte farklılaşmasında rol oynar. SRY gen ekspresyonunun varlığında gonadlar testis yönünde gelişir. Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron genital yapının erkek yönünde gelişimini sağlarken, Sertoli hücrelerinden salgılanan AMH müllerian kanalın gerilemesine sebep olur. Erkek fetüste AMH etkisi olmadığında, erkek fenotipteki dış genital yapıların yanında müllerian kanal yapıları da olur. Sertoli hücrelerinden AMH salınımı erkek fetüste gebeliğin ilk

haftalarından itibaren başlasa da, dişi fetüste gestasyonun 25. haftası civarında granüloza hücrelerinde üretilmeye başlar (60).

AMH folikülogenezin düzenlenmesinde aktif rol oynar. Erken antral ve pre-antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanarak erken foliküler gelişimi düzenler (61). AMH ekspresyonu gestasyonun 25. haftalarında başlar ve menapoza kadar devam eder. Düzeyi puberteye kadar yavaş yavaş artar, reproduktif çağda stabil seyreder ve menapozdan sonra düzeyinde azalma görülür (62). Baskın olarak pre-antral ve antral foliküllerde (çapı <4mm) üretilir, son maturasyon ve lüteinizasyon aşamasından sonra üretimi azalır. AMH dominant folikülün seçimine katkıda bulunur. AMH 'ın bir siklusta fazla sayıda folikülün seçimini ve FSH bağımlı folikül büyümesini inhibe ederek; böylece foliküllerin erken dönemde seçilip kontrolsüz büyümesini engelleyerek folikülogenezde aktif rol oynadığı ortaya konmuştur (63).

AMH serum düzeyleri, sağlıklı ve PKOS'u olan kadınlarda erken antral folikül sayısı ile yakın ilişkilidir. %60 kadarı 2-9 mm diameter boyutlu foliküllerin granüloza hücrelerinden sentezlenmektedir. AMH düzeyi aynı zamanda ultrasonda görünümü zor olan pre-antral ve küçük antral folikülleri (<2mm) de yansıttığı için antral folikül sayısına (AFC) kıyasla daha hassas bir 'gelişmekte olan folikül havuzu' göstergesidir. Bu yönüyle AMH düzeyleri ovaryan folikül sayısı için kullanılabilecek uygun bir hormonal belirteç ve ovaryan rezervin indirekt göstergesi olarak kabul edilebilir.

Serum AMH düzeyinin ovaryan rezerv için kullanılmasının bazı avantajları mevcuttur. Örneğin plazma düzeyinin sikluslar arası ve/ veya siklus içinde oldukça sabit kalması diğer belirteçlere göre oldukça kolaylık sağlar. Aksine AFC, FSH-E2 gibi belirteçler için siklusun ilk 5 gününde değerlendirme yapılması gerekmektedir. AMH düzeyinin hipotalamo-pituitar aksından da bağımsız olduğu belirtilmiştir.

AMH, over rezervinin yanı sıra menapozal sürece geçiş hakkında da fikir verebilir. AMH düzeyinin $\leq 0,39$ ng/mL olduğu kadınlarda 6 yıl içinde menapoz belirtilerinin başlayabileceği yapılan bir çalışmada öne sürülmüştür (64).

AMH, tümör belirteci olarak ve kanser tedavi takibinde de kullanılabilmektedir. Granüloza hücreleri tarafından salgılanan AMH'ın, granüloza hücreli tümörlerde tümör belirteci olarak kullanımı söz konusudur. Tümör nükslerinde, klinik bulgu olmadan önce de AMH yüksekliği saptanabilmektedir (64).

PKOS nedenleri, kliniği ve tedavisiyle ilgili günümüze ulaşan birçok çalışma mevcuttur. Aydınlatılmaya çalışılan konulardan biri ise PKOS ve AMH düzeylerinin ilişkisidir. PKOS'da intrinsik tekal disregülasyonun hiperandrojenizme yol açtığı, granüloza hücre disregülasyonunun AMH geninin fazla ekspresyonunu tetiklediği düşünülmektedir (65).

PKOS'da küçük foliküllerin sayısının artmış olması nedeniyle AMH düzeyleri bu hastalarda yüksek saptanmaktadır. Yüksek AMH düzeyleri aromataz ve FSH üzerinde negatif etki yaparak folikül disfonksiyonunda rol oynamaktadır. AMH ölçüm teknikleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Günümüze kadar birçok laboratuvar kiti ile ölçümler yapılmış olup genel olarak ölçüm standardizasyon sorunları mevcuttur. Geniş kitlelerde ne kadar etkin sonuç vereceği konuları tartışmalıdır. Bugüne kadar PKOS tanısı için herhangi bir AMH kriteri önerilmemiş olup çeşitli yayınlarda 5 ng/ml ya da 35pmol/l üzerindeki değerlerin ovaryan havuzda fazlaca folikül sayısını yansıtabileceği üzerinde durulmuştur.

İnsülin, PKOS'da AMH yüksekliğine yol açtığı savunulan ajanlardan birisidir. Hiperinsülinemi antral folikül gelişimini uyarmakta ve granüloza hücrelerinin FSH duyarlılığını artırmaktadır. Böylece ovaryan folikül sayısı ve over volümü artmaktadır (66). İnsülinle ilişkisinden dolayı, klinik pratikte AMH serum düzeyleri metformin tedavisi için prognostik faktör olarak kullanılabilir.

AMH serum düzeyleri, hiperandrojenizmi olan PCOS hastalarında özellikle yüksek bulunmuştur. Li ve arkadaşları AMH'nin PCOS'daki diagnostik gücünün hiperandrojenizmi olmayan hastalar için düşük olduğunu belirtmişlerdir (67). Yapılan bir çalışmada, intraovaryan hiperandrojenizmin foliküler yıkıma yol açabileceği ve bunun sonucunda intraovaryan AMH düzeyinin artabileceği belirtilmiştir. Yüksek AMH düzeylerinin artmış folikül sayısından ziyade her bir foliküldeki artmış üretime bağlı olabileceği fikri ortaya atılmıştır (68).

PKOS'lu kadınlarda serum AMH düzeyinin ≥ 5 ng/mL ya da 35 pmol/l olmasının ultrasonografik folikül sayısının >19 olmasından daha sensitif ve spesifik olduğu belirlenmiştir (69); fakat günümüzde hala uluslararası geçerli bir AMH değeri belirlenememiştir. Lin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, reproduktif çağıdaki kadınları AMH değerlerine göre üç gruba ayırmıştır: Yüksek AMH (>11 ng/mL), orta AMH (4-11ng/mL), düşük AMH (<4 ng/mL). AMH seviyesi arttıkça PKOS prevelansında artış gözlenmiştir. Düşük AMH grubunda PKOS prevelansı %21, orta grupta %37, yüksek grupta ise %80 olarak belirlenmiştir (70).

2.4. Androjenler

Androjenler, östrojenler ve progestinler gibi seks steroidlerinin bir alt grubudur. Seks steroidlerinin bu üç alt grubu da overlerde üretilmektedir. Over androjenleri hem östrojenler için gerekli, hem de önemli klinik etkileri olan seks steroidleridir.

Teka hücrelerinde LH uyarısıyla kolesterolden sentezlenen ve stromal dokudan salınan dehidroepiandrosteron ve androstenodion overin esas androjenik ürünleridir. Androstenodionun yarısı overde diğer yarısı ise adrenel glandda üretilmektedir. Androjenler stromal glandlardan salındıktan sonra difüzyon yoluyla granüloza hücrelerine geçerek östrojene dönüştürülürler.

Östrojenlerin ön maddesi androjenlerdir. 17 B hidroksysteroiddehidrogenaz yardımıyla androstenodion testesterona dönüştürülür. Sonrasında testesteronun östradiole aromatisasyonu gerçekleşir.

Kadınlardaki günlük testesteron üretimi normalde 0,2-0,3 mg'dır. Testesteronun yaklaşık yarısı androstenodionun periferik dönüşümünden elde edilir. Böbreküstü bezleri ve overlerin dolaşımdaki testesterona katkısı hemen hemen aynıdır; fakat menstrüel döngünün ortasında overlerdeki üretim %10-15 kadar daha fazla olur.

Hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi gibi hiperandrojenizm bulguları olan kadınlarda serum total testosteronu ölçülmesi önerilmektedir. Serum total testosteron en iyi, doğru ve spesifik bir yöntem olan sıvı kromatografi-tandem kütle spektroskopisi ile değerlendirilir. Bu yöntemle kadınlarda total testosteron üst sınırı 45- 60 ng/Dl aralığındadır. Değeri >150 ng/dL olan kadınlar hiperandrojenizmin, over ve adrenal kaynaklı androjen salgılayan tümörler gibi ciddi nedenleri için araştırılmalıdır.

Bazı yayınlarda hiperandrojenizmin en hassas ölçüm değerinin serbest testosteron olduğu belirtilse de ölçümünde gerekli hassasiyet ve ticari kitlerinin güven vermemesi nedeniyle rutin ölçümü önerilmez. SHBG ve total testosteronun ölçümü, serbest testosteron düzeyleri hakkında fikir verebilir. PKOS'lu kadınlarda, anormal derecede düşük SHBG, biyolojik olarak aktif testosteron ve dolayısıyla daha ciddi bir fenotip için risk faktörüdür (71).

PKOS olduğu düşünülen kadınlarda dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS) rutin ölçümü, hafif yüksekliklerin yönetime etkisi olmadığı için, önerilmez. Fakat adrenokortikal tümörlerde aşırı yüksek olabileceğinden şiddetli hiperandrojenizmde ölçülmesi önerilmektedir.

PKOS ya da hirsutizmin değerlendirilmesinde serum androstenedionun rolü belirsizdir. PKOS'lu kadınlarda serum düzeylerinde izole artışlar bildirilse de yüzdesi değişkendir (72) (73).

Serum 17- hidroksiprogesteron – 21- hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NCCAH) ekartasyonu için olası tüm PKOS'lu siklusu düzenli kadınlarda erken foliküler fazda sabah serumunda 17- hidroksiprogesteron ölçülmelidir. Siklusu düzensiz kadınlarda ölçüm için rastgele bir gün seçilebilir. NCCAH'ın klinik görünümü hiperandrojenizm, oligomenore ve polikistik görünümde overler olması sebebiyle PKOS'a benzerdir. PKOS' dan daha az yaygın olsa da dışlanmalıdır.

2.5. İnsülin

İnsülin, karaciğer, yağ dokusu ve kaslardaki; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleyen aynı zamanda oogeneizde rol oynayan anabolik bir hormondur. Memeli pankreatik beta hücrelerinden sentezlenerek, hepatik glukoneogenez ve glukojenolizi baskılayarak karaciğerdeki glukoz üretimini baskılar. Glukozun adipoz doku, kas gibi periferel dokulara transferini sağlayarak glukojen formunda depolanmasını veya enerji üretimi için oksidasyonunu sağlar. Hücresele düzeydeki etkilerini tirozin kinaz ailesine ait reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. 2 alfa ve 2 beta altünitesi olan heterodimer bir reseptör yapısına sahiptir. İnsülin reseptörleri iki ana hücresele sinyal kaskadı ile metabolik ve mitojenik etkilerini gösterir: fosfoinozitol-3-kinaz (PI3K) /AKT ve RAS/ERK (ekstraselüler- sinyal düzenleyici kinaz) sinyal yolakları. İnsülin, bu sinyal yolaklarındaki regülasyonlarla enerji metabolizması için çok önemli olan kan glukoz düzeyini, glukoz metabolizmasını, glukogenezisi, lipogenezisi, hücresele büyümeyi-yenilenmeyi ve ölümü; buna bağlı olarak da yaşlanmayı etkiler.

Somatomedin 1 olarak da bilinen İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), baskın olarak hepatositlerde üretilir ve büyüme hormonu aktivitesine yanıt olarak periferel dolaşıma salınır. Hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında ve apoptoziste rol oynayan bir mitojendir. IGF-1, İnsülin-benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2)'yi de içeren bir protein ailesine aittir. Etkilerini göstermede yardımcı olan iki farklı reseptörleri (IGF-1R ve IGF-2R) ve altı bağlayıcı proteinleri mevcuttur (IGFBP 1-6). Büyüme hormonu ve IGF-1 postnatal büyüme üzerine daha etkiliyken, büyüme hormonundan bağımsız sentezlenen IGF-2 daha çok fetal gelişim üzerine etkilidir.

Gonadotropinler (FSH, LH), sex steroidleri (östrojen ve progesteron) folikülogenezde önemli rol oynar. Folikül gelişiminin erken evreleri olan primordial folikülden preantral foliküle kadar olan dönem gonadotropinlerden bağımsızdır (74). Gonadotropinlerin yerine lokal salgılanan ovaryan faktörler, sinir büyüme faktörü, AMH gibi transforming growth faktör süperaillesine ait hormonlar, büyüme farklılaşma faktörü 9 (GDF9) (75) ve kemik morfojenik protein 4 (BMP4) bu dönemde etkindir (76). Preantral folikül evresinden itibaren, foliküldeki FSH ve LH reseptör ekspresyonu ile foliküller gonadotropin uyarılarına yanıt verir. Oosit ve granüloza hücreleri arasındaki iki yönlü sinyaller sayesinde FSH koordinasyonunda, granüloza hücrelerinin sağ kalımı, proliferasyonu ve granüloza hücrelerinden steroid hormon üretimi düzenlenir (74).

IGF-1'in granüloza hücrelerinin gelişimi üzerine sinerjistik ve tamamlayıcı bir etkisi bulunmaktadır. PKOS'da IGF-1 artışı ve buna bağlı LH ve FSH 'a artmış over yanıtı görülmektedir. Artan over yanıtıyla gelişen folikül sayısı artmakta; ama bu durumu atrezi takip etmektedir. IGFBP-1'in PKOS'lu hastalarda azaldığı tespit edilmiştir. IGFBP-1 azaldığında, IGF-1 'in artmış etkileri görülür. İnsülin ve benzer etkileriyle IGF-1 granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini artırır (77).

İnsülin rutin olarak preantral foliküllerin in vitro kültürlerinde ek olarak kullanılsa da, in vivo olarak oosit gelişimindeki rolü tüm yönleriyle henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İn vitro çalışmalar, insülinin oosit büyümesi ve gonadotropin reseptörlerinin sensitivitesini ve bağlanma kapasitesini artırdığını ortaya koymuştur. İnsülin ayrıca FSH'ye sinerjistik etkisiyle tekak-intersitiel hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını desteklemektedir. Hiperinsülinemiye bağlı artmış gonadotropin uyarısıyla ovaryan aşırı büyüme görülebilir. Bu bilgiler ışığında insülinin indirekt olarak oosit gelişiminin geç evrelerinde folikülogenez üzerine etkili olduğu tahmin edilmektedir.

İnsülin aynı zamanda ovaryan androjen üretimini de düzenlemektedir. Erken foliküler gelişimin sürdürülmesinde önemli olan ovaryan androjenlerin üretiminde indirekt rolü olduğu tahmin edilmektedir. Ovaryan androjen reseptörlerinin olmadığı bir fare modelinde prematür over yetmezliği saptanmıştır. Bu nedenle androjen- androjen reseptör sistemi üzerinden insülinin erken oosit gelişimi üzerindeki muhtemel etkileri dışlanamamaktadır.

İn vitro kültür bazlı bir çalışma sonucuna göre erken evrelerde foliküller için insülin bir sağ kalım faktörüdür. İnsülin seviyeleri normalin altına düştüğünde atretik folikül sayısı

artmakta, viabl folikül sayısı azalmaktadır. Tüm bu veriler dahilinde insülin birçok yolak üzerinden oosit büyümesinde etkilidir.

Endojen ve eksojen insüline gereken yanıtın verilememesi 'insülin direnci' olarak tanımlanır. Obez ya da normal VKİ'ne sahip PKOS' lu hastalarda insülin direnci (%43-76) ve bunu takip eden hiperinsülinemi oldukça sık görülür. Bu durum overde androjen sentezinin artmasına, SHBG seviyelerinde azalmaya ve serbest testosteron seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve androjen fazlalığı sıklıkla beraber seyreder.

İnsülin direncinin ortaya konmasında altın standart, 'öglisemik klemp' olarak adlandırılan karmaşık ve zor bir tekniktir. Günlük pratikte tek kan örneğinde veya OGTT esnasında 2 ayrı kan örneğinde açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerinin çeşitli hesaplanmalarından elde edilen basit göstergeler kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı HOMA-IR, Quicky indeksidir. Diyabet tanısı olmayanlarda basit insülin direnci ölçüm metodları %40 oranında değişkenlik gösterse de, insülin direncinin ölçülmesinde altın standart olan öglisemik klemp ile yakın korelasyon gösteren insülin ve glukozu dayalı basit insülin sensitivite ölçümleri sıklıkla kullanılmaktadır (78).

2.6. Açlık Glukozu

Açlık glukozu, gece boyunca açlıktan sonra (ortalama 10-12 saat) sabah ölçülen kan değeri ile belirlenir. Açlık kan glukozu düzeyi 100 mg/dL (5.6mmol/L)'in altındaysa normal olarak kabul edilir. 100-125 mg/dL (5.6-6.9mmol/L) prediyabet olarak değerlendirilir. İki farklı zamanda ölçülen 126 mg/dL (7mmol/L) ve üzerindeki değerlerle ise diyabet tanısı konulabilir.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), gece boyu açlıktan sonra açlık glukozunun ölçümünün ardından oral sıvı glukoz alımı ve iki saat sonrasında yeniden ölçüm yapılmasıdır. <140 mg/dL (7.8 mmol/L) normal, 140-199 mg/dL (7.8- 11 mmol/L) prediyabet, >200 mg/dl (>11.1mmol/L) ise aşikar diyabet olarak değerlendirilir.

Önceki çalışmalarda PKOS'un karbonhidrat, lipit ve aminoasit metabolizmasını etkileyen bir hastalık olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, laktat, uzun zincirli yağ asitleri, trigliseritler, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri PKOS'ta kontrol grubuna göre

artmış izlenirken, glukoz, fosfotidilkolin, yüksek dansiteli protein (HDL) düzeyleri düşük izlenir (79).

14-18 yaş arası PKOS’u olan 146 adölesan ve 46 kontrol grubunu içeren bir çalışmada, açlık glukoz düzeyi iki grupta da <100 mg/dL olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık saptanmamıştır; ancak OGTT sonuçları, 4 tipik fenotipi içeren PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (80).

Son çalışmalarda PKOS’lu hastalarda diyabet tanısı için açlık glukoz düzeyinin sensitif bir metod olmadığı üzerinde durulmuştur. OGTT’nin zaman alan bir test olmasına rağmen, PKOS’lu olgularda glukoz tolerans bozukluklarını saptamada daha uygun olduğu belirtilmiştir (80).

2.7. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

‘Quetelet ‘ indeksi olarak da isimlendirilen Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan (kg/m^2), obezite için en sık kullanılan indekstir. 19. Yüzyılda Adolphe Quetelet tarafından geliştirilmiştir. İdeal ağırlık ise ulaşılmak istenen VKİ’nin , boy uzunluğunun karesi ile çarpılmasıyla elde edilir.

Tablo 5.: Dünya Sağlık Örgütü’ne Göre 20 Yaşından Büyük Yetişkinler İçin VKİ kategorileri

Vücut Kitle İndeksi	Nitrusyonel Durum
<18,5	Düşük kilolu
18.5 – 24.9	Normal ağırlık
25.0 – 29.9	Pre- obezite
30.0 – 34.9	Sınıf 1 obezite
35.0 – 39.9	Sınıf 2 obezite
>40	Sınıf 3 obezite

VKI, fazla kilo ve obezitenin yakın ilişkili olduğu erken ölüm, kardiyovasküler hastalıklar, yüksek tansiyon, osteoartrit, bazı kanserler ve diyabet gibi durumlar için risk indikatörü olarak geliştirilmiştir. Pratik olması nedeniyle oldukça sık kullanılmasına rağmen, sadece boy ve kiloya dayandığı; yaş, fiziksel aktivite durumu, cinsiyet gibi faktörlerin, VKİ'nin hesaplanması sırasında gözardı edilmesi nedeniyle eleştirilmektedir.

PKOS'lu hastaların %35-65'inde obezite problemi saptanmıştır(81). Genellikle santral obezite şeklinde görülmektedir (81). Bel/kalça oranı (>0.85), santral obezitede artmış izlenir. LH, E₃, trigliserid, insülin, LDL, androstenedion, apolipoprotein-B düzeyleri santral yağ dağılımlı obez hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Yüksek bel/kalça oranının, daha fazla menstrüel düzensizlik ve infertilite prevalansı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Obezitenin, periferde androjenlerin östrojene aromatzasyonu sonucu testosteron ve serbest E₂ seviyelerini arttırarak, SHBG seviyesini azaltarak ve overin stromasında insülin seviyesini artırıp androjen sentezini arttırarak ovulatuvar döngüyü bozduğu saptanmıştır. Bu değişikliklerde kilo kaybı ile düzelme görülebilmektedir.

PKOS'lu obez hastaların kalori kısıtlaması, diyet, egzersiz ve hayat tarzı değişiklikleri sonucunda %5 veya daha fazla kilo vermesi halinde insülin, IGF-1, SHBG seviyeleri ve menstrüel siklus düzeninde iyileşme gözlenmiştir ve takiplerinde spontan gebelikler bildirilmiştir.

3. AMAÇ

PKOS'lu primer infertil hastalarda yardımcı üreme teknikleri başarısı ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut çalışmalarda tedavi başarısına etki eden faktörler PKOS' lu olan ya da olmayan kontrol gruplarıyla veya kesitsel olgu gruplarında kendi içinde kıyaslanmış; PKOS'lu hastalarda tedavi başarısını arttırmak için ideal tedavi yöntemleri, ilaç dozları, tedaviye başlamadan önce yapılması gereken yaşam tarzı değişiklikleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Ancak bu çalışmalarda etki eden faktörler genellikle tek tek değerlendirilmiştir. Etiyopatogenezinde birçok etkenin birlikte rol oynadığı endokrin ve metabolik bileşenleri olan PKOS hastalığında, olası faktörlerin beraber incelenmesinin, hem birbirlerine hem de sonuca olan etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabileceği sık sık vurgulanmaktadır. Yaptığımız çalışma ile AMH, androjen, insülin, açlık glukozu düzeyleri, vücut kitle indeksi ve TSH'ın aynı olgu grubunda yardımcı üreme teknikleri ile tedavi sonuçlarına etkilerini ortaya koymak hedeflenmektedir.

4. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ege Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığından onay alındıktan sonra retrospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışmaya katılan olgulardan, bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmamıza Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı alan ve çocuk istemi nedeniyle Ocak 2016- Aralık 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran 104 olgu dahil edildi. Olguların AMH, androjen, insülin, açlık glukozu, TSH düzeyleri ve VKİ'nin PKOS'lu olgularda yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etme başarısı üzerine etkileri araştırıldı.

Taze embriyo transferi yapılan siklularda siklularda siklusun 2.-3. günü yapılan ultrasonografi ölçümünde 10mm'nin üzerinde kistik yapı saptanmayan ve/veya estradiol değeri 80 pg/ml üzerinde olmayan olgular indüksiyona kabul edildi ve ovaryan stimülasyon için GnRH (gonadotropin releasing hormon) antagonist protokolü kullanıldı. Olgulara follitropin alfa (Gonal F, Merck Global, Amerika), ve veya ürofollitropin (Fostimon, IBSA, İsviçre), menotropin (Merional, IBSA, İsviçre), kullanıldı. Takipte siklusun 7. günü 0.25 mg GnRH antagonisti (Cetrotide, Merck, Halle, Almanya) eklendi. Dominant folikül 18mm'den daha fazla olduğunda, koriogonadotropin alfa (Ovitrelle 250 microgram, Merck Serono, İtalya) veya human korionik gonadotropin (Choriomon 5000IU IBSA, İsviçre) ile ovulasyon tetiklenerek otuzbeşinci saate folikül ponksiyonu planlandı. Olgular luteal faz desteği için oosit toplanması gününden başlayarak günde bir kez vajinal progesteron jel 90 mg (Crinone %8 jel, Merck, Bedford, İngiltere) kullandı. Oositler ICSI yöntemi ile fertilize edildiler. Elde edilen embriyo sayısına, embriyo kalitesine göre üçüncü veya beşinci gün, yönetmeliğe uygun olarak bir veya iki embriyo transfer edildi.

Vitrifikasyon prosedürleri oda sıcaklığında embriyoların CBS pipetlerine (CryoBio sistem, Fransa) alınmasıyla gerçekleştirildi. Uygun fazda embriyolar ilk önce 7,5% dimetil sülfoksit (DMSO) ve 7,5% etilen glikol (EG) (Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya) içeren dengeleme çözeltisi içinde oda sıcaklığında 5-15 dk inkübe edildi. İlk büzülme ve geri dönüşümden sonra aspire edilerek oda sıcaklığında 50-60 saniye boyunca vitrifikasyon çözeltisine (%15 EG, %15 DMSO, 0.5 mol/L sükroz) yerleştirildi. Hücresel büzülme gözlemlendikten sonra, embriyolar aspire edilerek pipetin ucuna aktarıldı. Embriyoların soğutulması, sıvı azotla doğrudan temas yoluyla gerçekleştirildi. Embriyolar koruyucu kılıflarına sıvı azot içinde yerleştirildikten sonra azot tankına yerleştirildi. Donmuş- çözölmüş

embriyo transferi gününde embriyolar sıvı azottan çıkarılarak, erime çözeltisine (%20 albümin ile desteklenmiş 1 mol/L süktroz) 37°C sıcaklıkta 50-60 saniye boyunca maruz bırakıldı ve daha sonra üç dakika boyunca 0.5 mol/L süktroz seyreltme çözeltisine aktarıldı. Sonrasında oda sıcaklığında iki kez, üçer dakika 0.25 mol/L süktroz çözeltisinde tutuldu ve yıkama çözeltisinde 3-5 kez yıkandı. Kültür ortamına alınan embriyolar transfer için hazırlandı.

Dondurulmuş-çözölmüş embriyo transferi sikluslarında endometrium hazırlığı için luteal fazda GnRH agonisti (100 mikrogram triptorelin asetat, Decapeptyl, Ferring GmbH, Kiel, Almanya) subkutan başlanarak yeterli hipofizer bezini down regölasyondan sonra günlük 2 mg estradiol valerate (Cycloprogynova , Bayer Weimar GmbH, Weimar, Almanya) oral yolla başlandı. 4 gün ara ile 2 mg doz artımı sonrası 12. günde vajinal mikronize progesteron eklendi. Embriyoların gelişim evrelerine göre 2-5. gün sonra transfer uygulandı. Hormon desteğine gebelik testine dek ve gebelik pozitifliği saptanan olgularda 10. haftaya kadar devam edildi.

E.Ü.T.F. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı ile hasta sayısının belirlenmesi için görüşölmüş olup çalışmanın retrospektif gözlemsel çalışma olması ve güç analizinin yapılamaması nedeniyle, belirlenen zaman aralığındaki tüm hastaların dahil edilmesi planlandı. Bunun neticesinde çalışmaya Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi' ne Ocak 2016- Aralık 2020 tarihleri arasında PKOS'u olup primer infertilite nedeniyle başvuran hastalar dahil edilmiştir.

Araştırmada yer alan bireylerin/hastaların seçilme/ dahil edilme kriterleri:

- ✓ PKOS tanılı hastalar (3 kriterden en az ikisini karşılayan hastalar: oligomenore ya da amenore; klinik hiperandrojenizm ve /veya hiperandrojenemi; polikistik overler)
- ✓ Primer infertil hastalar
- ✓ Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde tedavi gören hastalar
- ✓ AMH değeri $\geq 3,5$ olan hastalar

Çalışmaya gönüllü hasta grubu

Araştırmada yer alan bireylerin/hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- ✓ Sekonder infertilite
- ✓ Başka nedenlerden dolayı tedavisi yarıda kesilmiş, ya da tedavisine başka merkezde devam eden hastalar
- ✓ PKOS dışında infertiliteye yol açabilecek tubal ya da pelvik patolojileri olan hastalar (endometrioma, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, abse, hidrosalpinks, pyosalpinks, myoma uteri gibi)
- ✓ Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler gibi ek tanıları olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların yaş, boy, kilo, gibi temel özellikleri; AMH, androjen, insülin, açlık glukozu düzeyleri ve vücut kitle indeksleri hastaların dosyaları incelenerek öğrenilmiş ve veriler olgu rapor formuna kayıt edilmiştir. Araştırmamızın birincil amacı parametrelerin tedavi sonrası oosit, metafaz2 oosit, transfer edilen embriyo sayıları üzerine etkisini, ikincil amacı ise gebelik sonuçları üzerine etkilerini araştırmaktır.

5. BULGULAR

5.1 İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, yüzde ve frekans şeklinde verilmiştir. Çalışmada ölçüm düzeylerinin, gebelik sonuçları üzerine etkisinin incelenmesinde Mann Whitney u testi yapılmıştır. Çalışmada kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi yapılmıştır. Analizlerde kritik karar değerinin 0,05 olarak alınmıştır.

AMH, TSH, VKİ, açlık glukozu ve total testosteron ile oosit, metafaz 2 ve transfer edilen embriyo sayısı arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Gebelik öngörüsünde anlamlı bulunan total testosteron, oosit sayısı, metafaz 2 oosit ve transfer edilen embriyo sayıları için kesim noktasının belirlenmesi ve tutarlılığının incelenmesi için ROC (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. ROC alanlarını karşılaştırmak amacıyla AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplanmıştır. Gebelik öngörücü faktörlerinin belirlenmesi amacı ile Binary Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizinde rölatif risk, alt ve üst sınır değerleri hesaplanmıştır. Analizler için SPSS 25.00 paket programı kullanılmıştır. Analizlerde p değeri 0,05 olarak alınmıştır.

5.2 İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR

Çalışmamıza 104 PKOS'lu primer infertil hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların bazal ve IVF siklus parametreleri Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6.: Hastaların Bazal ve IVF Siklus Parametreleri

Parametre	Ortalama değer $\pm$ ss	Minimum	Maximum
Yaş	30,63 $\pm$ 4,32	21,00	41,00
AMH (ng/ml)	5,62 $\pm$ 2,64	3,50	13,01
TSH (mU/L)	2,14 $\pm$ 0,98	0,46	5,16
İnsülin (mU/L)	9,54 $\pm$ 4,10	4,36	31,80
Açlık Glukozu (mg/dl)	87,73 $\pm$ 10,14	68,00	133,00
Total Testosteron (ng/dl)	45,00 $\pm$ 22,23	11,00	86,80
Oosit Sayısı	13,11 $\pm$ 6,86	1,00	41,00
Metafaz 2 Oosit	9,87 $\pm$ 5,49	1,00	30,00
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,28 $\pm$ 0,45	1,00	2,00
VKİ (kg/m²)	25,69 $\pm$ 5,18	17,20	39,90

ss: Standart sapma

Tablo 6’da olguların ortalama yaşlarının 30,63 $\pm$ 4,32 olduğu görülmektedir. Olguların AMH düzeylerinin ortalama 5,62 $\pm$ 2,64 ng/ml olduğu görülmektedir.

Tablo 7.: Hastaların Biyokimyasal Verilerinin Dağılım Özellikleri

Biyokimyasal Veriler	Sınır değerler	Referans değer içinde N (%)	Referans değer dışında N (%)
Total Testosteron	6-82 ng/dl	90 (%86,5)	14 (%13,5)
TSH	<2,5 mU/L	73 (%70,2)	
	>2,5 mU/L		31 (%29,8)
Açlık Glukozu	60-110 mg/dl	101 (%97,1)	3 (%2,9)
AMH	<5 ng/ml	67 (%64,4)	
	>5 ng/ml		37 (%35,6)
İnsülin	2.6-10 mU/L	64 (%61,5)	40 (%38,5)

Tablo 7 incelendiğinde hastaların %86,5'nin total testosteron, %97,1'nin açlık glukoz, %61,5'nin insülin düzeyinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. Hastaların %70,2'nin TSH düzeyinin 2,5 mU/L altında, %64,4'nin AMH düzeyinin 5 ng/ml altında olduğu görülmektedir.

Tablo 8.: Hastaların VKİ (kg/ m²) Dağılım Özellikleri

	Düşük Kilolu (<18.5)	Normal (18.5-24.9)	Pre- obezite (25.0-29.9)	Sınıf 1 obezite (30.0-39.9)	Sınıf 2 obezite (> 40)
N, (%)	3 (%2,9)	48 (%46,2)	34 (%32,7)	10 (%9,6)	9 (%8,7)

Tablo 8’de hastaların VKİ düzeylerinin %2,9 ile düşük kilolu, %46,2 ile normal, %32,7 ile pre-obez, %9,6 ile sınıf 1 obez, ve %8,7 ile sınıf 2 obez olduğu görülmektedir.

Tablo 9.: AMH, TSH, VKİ, Açlık Glukozu ve Total Testosteron ile Oosit, Metafaz 2 Oosit ve Transfer Edilen Embriyo Sayısı Arasındaki İlişki

		AMH	TSH	VKİ	Açlık Glukozu	Total Testosteron
Oosit Sayısı	r	0,32*	-0,16	-0,18	-0,19*	-0,09
	p	0,01	0,10	0,06	0,04	0,37
Metafaz 2 Oosit	r	0,22*	-0,17	-0,24*	-0,21*	-0,10
	p	0,02	0,09	0,01	0,04	0,32
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	r	0,01	-0,06	-0,10	-0,09	-0,04
	p	0,95	0,53	0,32	0,39	0,69

*p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tablo 9’da hastaların toplam oosit ve metafaz 2 oosit sayıları ile AMH düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, AMH düzeyleri yüksek olan hastalarda toplam oosit ve metafaz 2 oosit sayısının da yüksek olduğu görülmektedir (r=0,32, p=0,01; (r=0,22, p=0,01).).

Hastaların toplam oosit ve metafaz 2 oosit sayıları ile açlık glukoz düzeyleri arasında anlamlı ters ilişki olduğu, açlık glukoz düzeyleri yüksek olan hastalarda oosit ve m2 sayılarının düşük olduğu görülmektedir (r=-0,19, p=0,04; (r=-0,21, p=0,04).).

Hastaların oosit sayıları ile TSH, VKİ ve total testosteron arasında anlamlı ilişki saptanamamaktadır. ($p>0,05$).

Hastaların metafaz 2 oosit sayısı ile VKİ düzeyleri arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu, VKİ düzeyleri yüksek olan hastalarda metafaz 2 oosit sayısının düşük olduğu görülmektedir ($r=-0,24$, $p=0,04$).

Hastaların transfer edilen embriyo sayıları ile AMH, TSH, VKİ, açlık glukoz ve total testosteron ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamaktadır. ($p>0,05$).

Tablo 10.: İnsülin Düzeyi ile Oosit Sayısı, Metafaz 2 Oosit, Transfer Edilen Embriyo Sayısı, AMH, VKİ, Total Testosteron Ölçümlerinin İlişkisi

Ölçüm		insülin
Oosit Sayısı	r	0,11
	p	0,28
Metafaz 2 Oosit	r	0,12
	p	0,22
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	r	-0,09
	p	0,38
AMH	r	0,17
	p	0,08
VKİ	r	0,42 ^{**}
	p	0,01
Total Testosteron	r	0,27 ^{**}
	p	0,01

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 10 incelendiğinde hastaların insülin düzeyleri ile oosit sayısı, metafaz 2 oosit, transfer edilen embriyo sayısı ve AMH ölçümlerinin ilişkili olmadığı tespit edilmektedir. İnsülin

düzeylerinin değişimlerinin oosit sayısı, metafaz 2 oosit, transfer edilen embriyo sayısı ve AMH düzeylerine etki etmediği ifade edilebilmektedir. ($p>0,05$).

Hastaların insülin düzeyleriyle VKİ'leri ve total testosteron düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, VKİ düzeyleri ile total testosteron düzeyleri yüksek olan hastalarda insülin düzeyinin de yüksek olduğu görülmektedir ($r=0,42$, $p=0,01$), ($r=0,27$, $p=0,01$).

Tablo 11.: Gebelik Olan ve Olmayan Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ve VKİ'nin Dağılımı

ÖLÇÜM	GEBELİK OLAN HASTALAR (N=45) ORTALAMA DEĞER±SS	GEBELİK OLMAYAN HASTALAR (N=59) ORTALAMA DEĞER±SS	P
AMH (ng/ml)	5,94±2,90	5,37±2,43	0,28
Açlık Glukozu (mg/dl)	86,69±9,77	88,53±10,43	0,36
TSH (mU/L)	1,91±0,76	2,31±1,09	0,03*
Total Testosteron(ng/dl)	40,18±19,00	48,67±23,91	0,04*
VKİ (kg/m ²)	25,21±4,93	26,05±5,38	0,42
İnsülin (mU/L)	9,09±3,80	9,88±4,32	0,33

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 11'de çalışma grubumuz içinde gebe kalan ve kalamayan olgular arasında AMH, VKİ, açlık glikoz, insülin düzeylerinin benzer seviyelerde olduğu görülmektedir ($p>0,05$). Serum TSH düzeylerinin ise gebe kalan olgularda, gebe kalamayan gruba göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p=0,03$). Total testosteron ölçümlerinin de gebelik durumlarına göre farklılık gösterdiği tespit edilmektedir. Çalışmada gebelik elde edilen hastaların total testosteron ölçümlerinin, gebelik elde edilemeyen gruba göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p=0,04$).

Tablo 12.: Gebelik Sonuçlarına Göre Hastaların Toplam Oosit, Metafaz 2 Oosit ve Transfer Edilen Embriyo Sayıları

ÖLÇÜM	GEBELİK OLAN HASTALAR (N=45) ORTALAMA DEĞER±SS	GEBELİK OLMAYAN HASTALAR (N=59) ORTALAMA DEĞER±SS	p
Oosit Sayısı	15,11±6,51	11,58±6,78	0,01*
Metafaz 2 Oosit	11,09±5,25	8,95±5,53	0,04*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,40±0,50	1,19±0,39	0,02*

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 12’de hastaların toplam ve metafaz 2 oosit sayılarının gebelik durumu üzerinde etkili olduğu, gebe kalan olgularda elde edilen oosit sayılarının gebe olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmektedir. Ayrıca gebelik sonucu pozitif olan olgularda transfer edilen embriyo sayılarının daha fazla olduğu saptanmaktadır (p<0,05).

Tablo 13.: Dondurulmuş-Çözülmüş ve Taze Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ve VKİ'nin Dağılımı

ÖLÇÜM	TAZE EMBRİYO (N=83) ORTALAMA DEĞER±SS	DONDURULMUŞ ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO (N=21) ORTALAMA DEĞER±SS	p
AMH (ng/ml)	5,54±2,44	5,93±3,37	0,55
Açlık Glukozu (mg/dl)	88,53±10,15	84,57±9,70	0,11
TSH (mU/L)	2,07±1,00	2,41±0,87	0,17
Total Testosteron(ng/dl)	44,28±23,21	47,85±18,04	0,51
VKİ (kg/m ²)	25,90±5,54	24,84±3,41	0,40
İnsülin (mU/L)	9,28±4,17	10,56±3,73	0,21

Tablo 13 incelendiğinde çalışmamızda dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferine giden olgularla taze embriyo transferi yapılan olgular arasında biyokimyasal parametreler ve VKİ açısından farklılık olmadığı görülmektedir.

Tablo 14.: Taze ve Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi ile Gebelik Oranı

EMBRİYO TRANSFERİ	GEBELİK ORANI N, (%)	p
Dondurulmuş- Çözülmüş Embriyo (N=21)	13/21 (%61,9)	0,01*
Taze Embriyo (N=83)	32/83 (38,6)	
TOPLAM (N=104)	45/104 (43,3)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 14’te hastaların %79,8’ne taze embriyo, %20,2’sine dondurulmuş embriyo transferi yapıldığı ve hastaların %43,3’nde gebelik elde edildiği görülmektedir. Çalışmamızda ele alınan PKOS’ lu olgularda dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi sonrası gebelik oranlarının, taze embriyo transferi yapılanlara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu (%61,9’a karşılık %38,6 p=0,01) gözlenmektedir.

Tablo 15.: Total Testosteron, Oosit Sayısı, Metafaz 2 Oosit, Transfer Edilen Embriyo Sayısı

Ölçüm	Kesim Noktası	Hassaslık	Özgüllük	Roc	p
Total Testosteron	24	0,82	0,86	0,68	0,02*
Oosit Sayısı	7,5	0,92	0,91	0,83	0,01*
Metafaz 2 Oosit	7	0,84	0,81	0,71	0,02*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1	0,88	0,89	0,81	0,01*

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Daha önceki analizlerde total testosteron, oosit sayısı, metafaz 2 oosit ve transfer edilen embriyo sayısının gebelik ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu ölçümlerin gebelik öngörüsüne göre kesim noktalarının belirlenmesi için ROC analizi yapılmaktadır. Analiz sonucunda total testosteron düzeyi için 24 ng/dl (ROC=0,68, p=0,02), oosit sayısı için 7,5 (ROC=0,83, p=0,01) ve metafaz 2 oosit sayısı için 7 (ROC=0,71, p=0,02) sınır değerleri belirlenmektedir. Elde edilen bu kesim noktaları tablo 18’de gebeliğe etki eden faktörlerin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Tablo 16.: Gebeliğe Etki Eden Faktörler

Değişkenler	Wald	p	Odds Oranı	%95 GA Alt Limit	%95 GA Üst Limit
Dondurulmuş/taze embriyo	8,93	0,01*	3,70	1,63	3,65
Oosit Sayısı (>7,5)	7,58	0,01*	1,91	1,39	2,20
Metafaz 2 Oosit (>7)	2,83	0,02*	1,87	1,42	2,26
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (>1)	6,44	0,01*	1,44	0,73	2,41
Total Testosteron (<24 ng/dl)	1,93	0,04*	1,35	0,60	1,95
ModelX ² : 34,101; Başarı oranı= %93,3					
Cox & Snell R ² = 0,457;					

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların gebelik elde edilme durumlarını etkileyen bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeli kullanılmaktadır. Sonuçlara göre; dondurulmuş/taze embriyo, oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve total testosteron düzeylerinin gebeliği etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmaktadır.

Tablo 16 incelendiğinde değişkenler yorumlanacak olursa, dondurulmuş embriyo transferi yapılan kadınların gebe kalma oranının 3,7 (%95 CI:1,63-3,65), 2 embriyo transferi yapılanlarda 1,44 kat (0,73-2,41) arttığı gözlenmektedir. Oosit sayısının 7,5'ten fazla olmasının gebelik olasılığının 1,91 kat (1,87-2,20) artışıyla ilişkili olduğu saptanmaktadır. Metafaz 2 oosit sayısının 7'den yüksek olmasının gebelik olasılığında 1,91 kat (1,42-2,26),

total testosteron seviyesinin 24 ng/dl'ün altında olmasının gebelik olasılığında 1,35 kat (0,60-1,95) artış ile ilgili olduğu gözlenmektedir.

Modeldeki değişkenlerle gebe kalma durumunun en az %46'sı açıklanmakta olup, modelin genel başarı oranı %93'tür.

Dondurulmuş embriyo transferi yapılan ($p=0,01$), oosit sayısı 7,5 düzeyinin üzerinde ($p=0,01$), metafaz 2 oosit sayısı 7'nin üzerinde olan ($p=0,02$), 2 embriyo transferi yapılan ($p=0,01$), total testosteron seviyesi 24 ng/dl ($p=0,04$), ve altında olan hastalarda gebelik elde edilme oranının daha yüksek olduğu görülmektedir.



6. TARTIŞMA

PKOS üreme çağındaki kadınlarda infertilite problemlerine yol açabilen, oldukça sık gözlenen, endokrin ve metabolik bozukluklar bütünü olarak tanımlanabilir. İnfertilite sorununun yanı sıra, infertiliteye yönelik uygulanan tedavilerde görülebilen yan etkiler, tedaviye düşük yanıt, uzun tedavi süreleri, tedavilerin artan ekonomik maliyeti karşılaşılabilen diğer zorluklardır.

Yardımcı üreme tekniklerinde temel hedef sağlıklı bir bebeğin komplikasyonsuz bir gebelik sürecinden sonra doğumudur. Yardımcı üreme teknikleri ile canlı doğum sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllarda giderek artmaktadır. 1978'den beri yardımcı üreme teknikleri ile bir milyondan fazla bebek dünyaya gelmiştir (82). Tekniklerin başarısını etkileyen; yaş, öncesinde görülen tedaviler, sperm kalitesi, endometriyal reseptivite, transfer edilen embriyonun kalitesi gibi birçok faktör mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda ovaryan stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısının da gebelik elde etmek için bağımsız bir etken olduğu gösterilmiştir. İdeal oosit sayısı konusunda tartışmalar olmakla birlikte geleneksel bir ovaryan stimülasyon sonrası 10-15 oosit eldesi tipik bir over cevabı için uygun görülmektedir. 4 oositin altında oosit eldesi zayıf, 4-9 arası suboptimal over cevabı olarak değerlendirilmekte ve önemli oranda olgunun bu gruba girdiği bildirilmektedir (83).

Oosit sayısının yanısıra oosit maturasyonunun önemi de çalışmalarda belirtilmektedir. Başarılı bir fertilizasyonun ancak metafaz2 oositlerle mümkün olabileceği için, nükleer ve sitoplazmik maturasyonun fertilite oranlarında iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (84) (85). Bazı çalışmalarda, gonadotropin uyarısına rağmen, PKOS'un normal ovaryan fonksiyona sahip kadınlarla karşılaştırıldığında, düşük oosit kalitesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (86). PKOS'a sıklıkla eşlik eden hiperandrojenizmin, oosit sayısının fazlalığına rağmen oosit gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı, PKOS'taki düşük fertilizasyon oranlarından sorumlu olabileceği belirtilmiştir (87). Literatürde daha fazla oosit sayısına rağmen PKOS lu olgularda, PKOS'lu olmayan olgulara göre daha düşük fertilizasyon oranlarını belirten metaanalizler de mevcuttur ancak siklus başına gebelik ve canlı doğum oranlarında PKOS'u olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır. Esinler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise PKOS'u ve polikistik ovaryan morfolojisi olan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metafaz2 oosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (88). Embriyo

transferi başına klinik gebelik oranları PKOS'lu olgularda %66, sadece polikistik overyan morfolojisi olan olgularda %60, kontrol grubunda %44 olarak bulunmuştur.

PKOS'u olan kadınların yardımcı üreme teknikleri ile oldukça başarılı sonuçlar elde edebileceğini ortaya koyan bu çalışmalar ışığında, biz de çalışmamızda 104 PKOS'lu primer infertil olguda tedavi başarısında etkili olabileceğini düşündüğümüz parametrelerin hastalardaki dağılımını ve bu değişkenlerin uygulanan tedavi sonuçlarına etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda, 104 PKOS'lu primer infertil hastanın AMH, insülin, VKİ, androjen, açlık glukozu, TSH değerlerinin IVF sikluslarında elde edilen oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, ve gebelik sonuçları üzerine olası etkilerini inceledik. Yaş ortalaması $30,63 \pm 4,32$ olan olgularımızın, ortalama oosit sayılarının $13,11 \pm 6,86$ olduğunu, metafaz 2 oosit sayılarının $9,87 \pm 5,49$ olduğunu ve %43,3 'ünde gebelik elde edildiğini saptadık. Literatüre benzer şekilde hastaların oosit ve metafaz 2 oosit sayısının gebelik durumu üzerinde etkili olduğu, gebelik elde edilen hastaların oosit ve metafaz 2 oosit sayısının gebe olmayan hastalara göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit ettik. Çalışmamızda ele aldığımız PKOS'lu olgu grubunda oosit sayısının 7,5 sınır değerinden yüksek olmasının gebelik olasılığını 1,91 kat ($1,87-2,20$) artırdığı, metafaz 2 oosit sayısının 7'den yüksek olmasının da gebelik olasılığında 1,91 kat ($1,42-2,26$) artışıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda oosit sayısının AMH ile pozitif ilişkili olduğunu ($r=0,32$, $p=0,01$), açlık glukoz düzeyleri ile ise negatif ilişkili olduğunu ($r=-0,19$, $p=0,04$) saptadık. TSH, VKİ, insülin ve total testosteronun değerlerinin ise oosit sayısı ile anlamlı ilişkide olmadığını belirledik.

Metafaz 2 oosit sayısının ise AMH ile pozitif düzeyde anlamlı ilişkili olduğu ($r=0,22$, $p=0,01$), VKİ ve açlık glukozu düzeyleri arasında negatif düzeyde anlamlı ilişkili olduğunu ($r=-0,24$, $p=0,04$), ($r=-0,21$, $p=0,04$) saptadık. TSH, insülin ve total testosteronun değerlerinin ise metafaz 2 oosit sayısı ile anlamlı ilişkide olmadığını belirledik.

18-40 yaş arası kadınların dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, çalışmaya 75 PKOS'lu hasta ve 118 PCOS lu olmayan hasta dahil edilmiştir. PKOS grubunda VKİ ve açlık glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (PKOS grubunda açlık glukozu 94 ± 8 , kontrol grubunda ise 86 ± 10 olarak bulunmuştur.) Çalışmadaki PKOS'lu hastaların 8 tanesinde VKİ <25 , 17 tanesinde $25 < \text{VKİ} < 30$ aralığında, 50 tanesinde ise VKİ ≥ 30 olarak ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre en anlamlı açlık glukoz seviyesi yüksekliği

$25 < \text{VKİ} < 30$ olan hastalarda saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda ise olguların açlık glikoz ölçümleri $87,73 \pm 10,14$ olarak belirlenmiş ve %97,1'nin glikoz düzeyinin normal aralıkta olduğu görülmüştür.

Al-Azemi ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda PKOS'lu hastaların %35-65'inde obezite tespit etmişlerdir (81). Çalışmamızdaki PKOS'lu olgularda VKİ düzeylerinin ise %2,9 ile zayıf, %46,2 ile normal, %32,7 ile pre-obez, %9,6 ile sınıf 1 obez, ve % 8,7 ile sınıf 2 obez olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, olguların %51'inde olması gerekenden fazla olarak değerlendirilen VKİ saptanmıştır.

Hind A. Beydoun ve arkadaşları yaptıkları retrospektif kohort çalışmada; PKOS'u olan ve olmayan aynı sayıda hasta içeren kontrol grubunda VKİ'nin ve PKOS'un birbiriyle ilişkisini, aynı zamanda IVF/ICSI tedavilerindeki rollerini ortaya koymayı amaçlamıştır. Çalışmaya dahil hastalardaki klinik gebelik eldesi olarak ifade edilen IVF/ICSI başarısı ortalama %33'tür. İki gruptaki hastalar VKİ'lerine göre karşılaştırıldığında PKOS'u olan grupta VKİ daha yüksek saptanmıştır ($\text{VKİ } 30.7 \pm 8.9 / 24.7 \pm 5.4$, $p < 0,0001$). PKOS'u olan grupta aynı zamanda oosit sayısı ve matür oosit sayısı da anlamlı olarak kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Hastalar PKOS olup olmamalarına bakılmaksızın VKİ'lerine göre ($\text{VKİ} < 30$ ve ≥ 30) olarak iki gruba ayrıldıklarında obez grupta oosit ve matür oosit sayısı daha az bulunmuştur. PKOS'un oosit sayısı üzerine direkt etkili olduğunu, VKİ'ne bağlı bu olumsuz ilişkinin PKOS'lu hastaları etkilemediği gözlenmiştir. Ayrıca VKİ'nin PKOS durumundan bağımsız olarak oosit üzerine etkileri olsa da IVF/ICSI tedavisi sonrası gebelik sonuçları üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (90).

VKİ yüksek olan hastalarda daha yüksek gonadotropin kullanımına rağmen daha az miktarda oosit toplandığı ve daha yüksek implantasyon başarısızlığı ve düşükle sonlanan gebeliğin gözlemlendiği çalışmalar da literatürde mevcuttur(91). Bazı yayınlarda artmış VKİ tekrarlayan gebelik kayıplarında izlenen düşüklerin anne yaşından sonra en önemli nedeni olarak görülmektedir (92).

Bizim çalışmamızda da VKİ arttıkça metafaz 2 sayısının azaldığı ancak; VKİ değerinin gebelik için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu ve literatürdeki sonuçlar eşliğinde VKİ'nin elde edilen oosit sayısı üzerine önemli bir değişken olduğunu düşünmekteyiz.

Hassas bir dengede çalışan hipotalomus-hipofiz-over aksında endokrinolojik olarak değişik sistemlerin rolü vardır. Güncel çalışmalar ile spesifik G protein ilişkili TSH

reseptörlerinin, nükleer tiroid hormon reseptörlerinin üreme dokularında çokça eksprese edildiği ve bunların hipotalomus-hipofiz-over aksı ile yakın ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca tiroid otoimmünitesinin de fertilité üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Uterin reseptivite ve oosit maturasyonu için östrojen ve progesteron gibi tiroid hormon seviyeleri de önemlidir. İnfertil hasta grubunda yapılan çalışmaların derlemelerinde; gebelik planlayan infertil kadınlarda ve gebeliğin ilk trimesterinde TSH >4 mIU/L ise, TSH >2,5 mIU/L ve eşlik eden otoantikör pozitifliği varsa tiroid replasman tedavilerinin başlanması önerilmektedir (93). Hipotiroidi nedeniyle tedavi başlanan grupta ise ulaşılacak istenen değer <2,5 mIU/L olarak belirtilmiş ve tedavi izleminde 4 hafta sonraki değerlendirmede de değeri 2,5 mIU/L'nin altında tutacak şekilde doz ayarlaması yapılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da güncel literatür önerilerine uygun olarak, infertilite problemi nedeniyle tedavi gören PKOS'lu hastaların %70,2'nin TSH düzeyinin 2,5 mIU/L altında olduğunu saptanmıştır. Çalışmamızda gebelik elde edilen grupta TSH ölçümlerinin daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Preantral ve antral foliküllerin erken gelişim aşamalarında granüloza hücrelerinden salınan AMH (94), PKOS'da önemli rol oynamaktadır (95). Polikistik overler daha fazla preantral ve antral folikül içerdiğinden AMH üretimi de fazla olmaktadır. Stubbs ve arkadaşları AMH protein ekspresyonunun PKOS'ta foliküler gelişimin ilk basamaklarında azalarak, primordiyal folikül gelişim sürecini hızlandırıp fazla sayıda küçük antral foliküllerin görülmesine yol açtığını göstermişlerdir (96). AMH düzeyinin fazlalığının çok sayıda matür oosit, fazla embriyo ve yüksek oranda klinik gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar uzun süredir olsa da (97), PKOS'lu hastaların yardımcı üreme teknikleriyle tedavi sürecine etkisini özel olarak inceleyen çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı prospektif klinik çalışmada 60 PKOS'lu hastanın ICSI sonuçları değerlendirilerek AMH'nin etkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yaş ve VKİ'si birbirinden çok farklı olmayan hastalarını, 3. gün AMH değerlerine göre ayırarak (<2.54, 2.54–3.85, >3.85 ng/ml) üç grupta incelemişlerdir. AMH yüksekliği ile total ve metafaz2 oosit sayısı pozitif; toplam gonadotropin dozu, stimülasyon gün sayısı ve hCG uygulanma günündeki östradiol sayısı negatif ilişkili bulunmuştur. AMH düzeyi yüksek olan grupta fertilizasyon, klinik gebelik ve implantasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (98).

Bizim çalışmamızda hastaların AMH düzeylerinin ortalama $5,62\pm 2,64$ ng/ml olduğu tespit edilmiş, %64,4 'ün <5 ng/ml, %35,6'sının > 5 ng/ml olduğu saptanmıştır. AMH düzeyleri yüksek olan hastalarda oosit ve metafaz2 oosit sayısının da yüksek olduğu görülmüştür

($r=0,32$, $p=0,01$). Ancak AMH değerinin taze ya da dondurulmuş embriyo transferinde ve gebelik sonuçlarında anlamlı etkinliği olmadığı saptanmıştır.

Yardımcı üreme teknikleri tedavi sürecinde olması istenmeyen durumlardan biri de OHSS'dir. PKOS, yaşamı tehdit edebilecek ciddilikte ilerleyebilen bu klinik tablo için ciddi bir risk faktörüdür. OHSS'si olan 128 kadından alınan bir rapora göre kadınların %38'inde PKOS mevcuttur. 10 çalışmanın meta analizinde PKOS'u olan kadınlar diğer infertilite teşhisi konan kadınlara oranla OHSS için daha fazla risk altındadır (99). IVF'te toplanan oosit sayısının artışıyla riskin de arttığı saptanmıştır (100). OHSS gelişmemesi için önlemlerin alınması ve IVF/ICSI sikluslarındaki başarıyı öngörmek için biyobelirteç arayışı güncel çalışmalara oldukça sık konu olmaktadır. Çalışmalar sonucunda AMH ve AFC potansiyel biyobelirteç olarak görülmektedir. Eşik değerlerle ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle tam bir fikir birliğine varılamamıştır (101). Bu konunun aydınlatılması için daha büyük hasta gruplarındaki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İnsülin rezistansının PKOS patogeneğinde intrinsik rol oynadığına inanılmaktadır. İnsülin rezistansı ya da insülinin hangi mekanizmalar ile oligomenore ve hiperandrojenemiye yol açtığı halen açıklığa kavuşturulamamıştır. İnsülin rezistansının PKOS fenotipleri üzerindeki muhtemel etkileri çalışmalar sonucunda şu şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır: Ovaryan androjen sekresyonunun direkt uyarılması, LH stimülasyonunun artışıyla steroidogenik enzimler yardımıyla androjen sekresyonu, GnRH sekresyonundaki amplitüd ve frekans artışına bağlı LH uyarımı ve bunun yol açtığı ovaryan disfonksiyon, hepatik seks hormon bağlayıcı globülinin azalması, ovaryan IGF bağlayıcı protein 1 α seviyesinin azalması sayesinde artan IGF-1 ve androjen üretim artışı, midantral foliküler arreste katkı yaparak AMH düzeyinde artış.

Çalışmalarda obez ya da normal VKİ'ne sahip PKOS' lu hastalarda insülin direnci (%43-76) ve bunu takip eden hiperinsülinemi oldukça sık görülmektedir (102). Bu durum overde androjen sentezinin artmasına, SHBG seviyelerinde azalmaya ve serbest testosteron seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve androjen fazlalığı sıklıkla beraber seyretmektedir. Çalışmamızda literatür sonuçlarıyla benzer şekilde; hastaların insülin ile VKİ ve total testosteron düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, VKİ ve total testosteron düzeyleri yüksek olan hastalarda insülin düzeyinin de daha yüksek olduğu görülmüştür ($r=0,42$, $p=0,01$), ($r=0,27$, $p=0,01$). Ayrıca total testosteron seviyesi 24 ng/dl ve altında olan hastalarda gebe kalma oranının daha yüksek (1,35 kat (0,60-1,95) olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Çalışmalarda PKOS'u olan obez olguların metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet için artmış risk taşıdığı belirtilmektedir. Normal glukoz ve insülin değerlerinden, 3 yıl içerisinde tip 2 diyabete ilerleme oranlarının %5-15 arasında değişebileceğine dikkat çekilmiştir. Hızlı progresyon tehidi nedeniyle bu olgularda, ailede tip2 diyabet varsa, her 1-2 yılda OGTT, yıllık VKİ takibi önerilmektedir (103). Çalışmamıza dahil olan PCOS'lu kadınların %61,5'nin insülin düzeyinin normal olduğu görülmüştür. Hastaların insülin düzeyleri $9,54 \pm 4,10$ olarak, açlık glukoz ölçümleri $87,73 \pm 10,14$ olarak saptanmıştır. İnsülin düzeyleri ile oosit Sayısı, metafaz 2 oosit, transfer edilen embriyo sayısı ve AMH ölçümlerinin ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. İnsülin düzeyinin oosit Sayısı, metafaz 2 oosit, transfer edilen embriyo sayısı ve AMH düzeyi üzerine etkisi yoktur ($p > 0,05$). Hastaların gebelik durumları ile insülin düzeyleri arasında da ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Çalışmada yardımcı üreme teknikleri sonucunda gebeliği olan ve olmayan hastaların insülin düzeylerinin benzer seviyelerde olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz bulgular neticesinde insülinin PKOS'lu hastalarda yardımcı üreme tekniklerine direkt olarak anlamlı istatistiksel katkısı olmasa da, PKOS'lu kadınlarda yaşam boyu görülme sıklığında artış olan kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, metabolik sendrom, non-alkolik karaciğer hastalığı, endometriyal hiperplazi ve gebelik komplikasyonlarının (gestasyonel diyabet, preeklampsi, erken doğum gibi) patogenezinde rol oynaması nedeniyle, insülin seviyesi normal aralıkta olsa bile literatürde belirtildiği gibi takip edilmesini önermekteyiz. Bu takip sürecinin dolaylı olarak yardımcı üreme tekniklerine olumlu katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız da dondurulmuş ya da taze embriyo ile transfer yapılan olgularda AMH, TSH, VKİ, açlık glukoz ve total testosteron düzeylerinin benzer seviyelerde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda dondurulmuş çözölmüş embriyo transfer sikluslarında gebelik oranlarının taze transfer sikluslarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,01$). Dondurulmuş embriyo transferi yapılan kadınların gebe kalma oranının 3,7 kat fazla tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili literatür tarandığında Shapiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda donmuş embriyo transferinde gebelik oranları daha yüksek saptanmış ve bunun artmış endometrial reseptivite ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (104). Donmuş sikluslardaki endometrium hazırlığının doğal sikluslardakine benzer hormon düzeylerinde sağlaması ve dondurma-çözme basamaklarını geçen embriyoların daha yüksek kaliteli olarak kabul edilmesi nedeniyle bu sikluslarda oluşan gebeliklerin neonatal sonuçları daha iyi olduğu öne sürülmüştür (104). Chen ve arkadaşlarının PKOS'lu olgularda yaptıkları bir çalışmada dondurulmuş-çözölmüş embriyo transferi yapılan grupta daha yüksek canlı

doğum oranları saptanmıştır. Düşük ve OHSS oranları da dondurulmuş-çözölmüş embriyo transferi yapılan grupta daha az bulunmuştur (105). Bizim çalışmamız sonucunda; embriyo kalitesi ve transfer günü dışında transfer edilen embriyonun taze ya da donmuş olmasının implantasyonu ve dolaylı olarak yardımcı üreme teknikleri ile tedavi sonucunu etkileyebilen bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda dondurulmuş/taze embriyo, oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve total testosteron düzeylerinin gebe kalmayı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu tespit ettik. Bu çalışma, AMH, androjen, insülin, açlık glukozu, VKİ ve TSH'nin yardımcı üreme teknikleri ile tedavi sürecindeki basamaklara ve sonuçlara etkilerinin ortaya konmasında önemli bilgiler sağlamasına rağmen, ana kısıtlılıklarından biri sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu değişkenlerin başarıdaki rollerini daha iyi aydınlatılabilmek için daha fazla hasta gruplarındaki prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İleride yapılabilecek çalışmalarda, farklı merkezlerin iş birliği ile bu faktörlerin etkileri daha iyi ortaya konabilirse, tedavi öncesi ve tedavi sırasında alınabilecek önemlerle başarı daha da artırılabilir.

7. SONUÇ

PKOS tanılı primer infertilite problemi nedeniyle Ocak 2016- Aralık 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran ve IVF /ICSI tedavileri uygulanan hastaların tedavi sonuçlarını ve bu sonuçlara etki edebileceğini düşündüğümüz değişkenleri inceledik. Araştırmaya dahil olan 104 olgunun tedaviler sonucu gebelik (embriyo transferinin 12. gününde β -hCG düzeyi >50 IU/L) oranının %43,3 olduğunu saptadık. Literatüre uygun şekilde dondurulmuş/taze embriyo transferi, oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve total testosteron düzeylerinin gebeliği etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğunu belirledik. VKİ, insülin, açlık glukozu, AMH değerleri çalışmamız verilerince oosit ve metafaz iki oosit sayısı üzerinde etkili iken, gebelik sonucunu değiştirmemiştir. PKOS fenotiplerinde bu değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi ve klinik sonuçlar arasındaki korelasyon cevaplanmayı bekleyen sorulardır. Bu sorulara daha geniş olgu serilerinde yapılan prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile cevap aranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):247.e1-247.e11.
2. Bozdag 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.
3. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1544–8.
4. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):53–8.
5. Dunaif, J. A. Givens, F. P. Haseltine & G. R. Merriam. Blackwell Scientific Publications O 1991. Book reviews. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(6):609–10.
6. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2020 Dec 12];81(1):19–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820302853X>
7. Timothy R.B. Johnson, M.D., FACOG, Lorrie Kline Kaplan, CAE, Pamela Ouyang, M.B.B.S., Robert A. Rizza MD. National Institutes of Health, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012. Executive Summary. Centers for Medicare &. 2012.
8. Alexiou E, Hatzigelaki E, Pergialiotis V, Chrelias C, Kassanos D, Siristatidis C, et al. Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Mar;29(3):105–11.
9. 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.
10. Ates S, Sevket O, Sudolmus S, Dane B, Ozkal F, Uysal O, et al. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome in Turkish women: clinical and endocrine characteristics. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013 Oct;29(10):931–5.
11. Ramezanali F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2016 May;32(5):503–12.
12. 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.

13. Goverde AJ, van Koert AJB, Eijkemans MJ, Knauff EAH, Westerveld HE, Fauser BCJM, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod.* 2009 Mar;24(3):710–7.
14. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon J-P. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008 Sep;92(5):1163–92, xi.
15. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2434–8.
16. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4006–11.
17. Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary Reproductive Outcomes for Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1664–72.
18. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):687–708.
19. Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J Diabetes.* 2012 Apr;3(4):71–9.
20. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2043–51.
21. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jul;371(2):119–29.
22. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):353–5.
23. Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ.* 2006 Jun;332(7556):1485.
24. 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;356(6):551–66.
25. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 2015 Sep;104(3):542–4.
26. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of

- myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):105–10.
27. Chiu TTY, Rogers MS, Law ELK, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1591–6.
 28. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 May;15(5):509–14.
 29. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004 Jan;328(7433):192.
 30. 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;(6):CD001122.
 31. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. High incidence of embryo transfer cancellations in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):1962–7.
 32. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006 Nov;13(5):628–38.
 33. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):247–57.
 34. Yildizhan B, Durmusoglu F, Uygur M, Erenus M. A new technique for the diagnosis of fallopian tube patency by using hysteroscopy with ultrasound compared with hysterosalpingography in infertile women. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Oct;280(4):543–7.
 35. Simpson WLJ, Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: a reemerging study. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2006;26(2):419–31.
 36. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2171–9.
 37. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761–71.
 38. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 Aug;56(8):483–91.
 39. Vallerie AM, Breech LL. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Oct;22(5):381–7.

40. 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;387(10038):2622–9.
41. Münster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle--a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 May;99(5):422–9.
42. 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;288(6410):7–9.
43. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1333–43.
44. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1273–7.
45. de Crespigny LC, O’Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Mar;139(6):636–9.
46. Broekmans FJ, Knauff EAH, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Mar;18(2):58–65.
47. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e9–17.
48. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*. 2002 Jan;17(1):118–23.
49. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685–718.
50. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LFJMM, Te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):291–301.
51. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3065–71.
52. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1837–40.
53. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*. 2006 Aug;21(8):2022–6.

54. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May;102(5):1413–39.
55. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984 Feb;94(2 Pt 1):176–8.
56. Kar S. Current evidence supporting “letrozole” for ovulation induction. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Apr;6(2):93–8.
57. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Sep;33(9):1602–18.
58. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1768–74.
59. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 1986 Jun;45(5):685–98.
60. Josso N, Rey RA, Picard J-Y. Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674105.
61. Tuten A, Sahmay S, Oncul M, Acikgoz AS, Imamoglu M, Gurleyen HC, et al. Serum AMH levels in the differential diagnosis of hyperandrogenemic conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jun;177:121–5.
62. 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.
63. Lee MM, Misra M, Donahoe PK, MacLaughlin DT. MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol Cell Endocrinol*. 2003 Dec;211(1–2):91–8.
64. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):540–4.
65. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Müllerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4456–61.
66. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):644–8.

67. Li Y, Ma Y, Chen X, Wang W, Li Y, Zhang Q, et al. Different diagnostic power of anti-Müllerian hormone in evaluating women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Oct;29(10):1147–51.
68. Woo H-Y, Kim K-H, Rhee E-J, Park H, Lee M-K. Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2012;59(9):781–90.
69. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3123–9.
70. Lin Y-H, Chiu W-C, Wu C-H, Tzeng C-R, Hsu C-S, Hsu M-I. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011 Jul;96(1):230–5.
71. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2013 Feb;14(2):95–109.
72. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):1027–36.
73. Livadas S, Pappas C, Karachalios A, Marinakis E, Tolia N, Drakou M, et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2014 Nov;47(2):631–8.
74. Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev.* 2009 Oct;30(6):624–712.
75. Elvin JA, Clark AT, Wang P, Wolfman NM, Matzuk MM. Paracrine actions of growth differentiation factor-9 in the mammalian ovary. *Mol Endocrinol.* 1999 Jun;13(6):1035–48.
76. Nilsson EE, Skinner MK. Kit ligand and basic fibroblast growth factor interactions in the induction of ovarian primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol.* 2004 Feb;214(1–2):19–25.
77. Das D, Arur S. Conserved insulin signaling in the regulation of oocyte growth, development, and maturation. *Mol Reprod Dev.* 2017 Jun;84(6):444–59.
78. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1273–6.
79. Dabbaghmanesh MH, Naderi T, Akbarzadeh M, Tabatabaee H. Metabolic syndrome in Iranian adolescents with polycystic ovary syndrome. *Int J Adolesc Med Health.* 2017 Aug;31(4).
80. Akbarzadeh M, Naderi T, Dabbaghmanesh MH. The glucose metabolism disorder and dyslipidemia among girls with different phenotype polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2019;24:72.

81. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2004 Dec;270(4):205–10.
82. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update*. 2005;11(2):179–203.
83. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018 Sep;33(9):1586–601.
84. Artini PG, Battaglia C, D'Ambrogio G, Barreca A, Droghini F, Volpe A, et al. Relationship between human oocyte maturity, fertilization and follicular fluid growth factors. *Hum Reprod*. 1994 May;9(5):902–6.
85. Hammitt DG, Syrop CH, Van Voorhis BJ, Walker DL, Miller TM, Barud KM, et al. Prediction of nuclear maturity from cumulus-coronal morphology: influence of embryologist experience. *J Assist Reprod Genet*. 1992 Oct;9(5):439–46.
86. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):13–21.
87. 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;17(1):17–33.
88. Esinler I, Bayar U, Bozdog G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):932–7.
89. Dahan MH, Reaven G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2019 Jun;64(3):685–9.
90. Beydoun HA, Stadtmauer L, Beydoun MA, Russell H, Zhao Y, Oehninger S. Polycystic ovary syndrome, body mass index and outcomes of assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):856–63.
91. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2009 Jan;104(1):53–5.
92. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013 Jun;11:154.
93. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081–125.
94. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004 Feb;10(2):77–83.

95. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5957–62.
96. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, Stark J, Webber LJ, Flanagan AM, et al. Anti-müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5536–43.
97. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril*. 1997 May;67(5):962–5.
98. Kaya C, Pabuccu R, Satioglu H. Serum antimüllerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle are predictive of the fertilization, implantation, and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2202–7.
99. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jul;84(7):611–6.
100. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod*. 1991 Nov;6(10):1395–9.
101. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Dec;28(12):1197–203.
102. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep;38(9):1165–74.
103. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3236–42.
104. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari A-M, Hydén-Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod*. 2010 Apr;25(4):914–23.
105. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Aug;375(6):523–33.