



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İN-VİTRO FERTİLİZASYON UYGULANAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMU TANILI HASTALARDA, SERUM ANTİ-MÜLLERİAN
HORMON VE ANDROJEN DÜZEYLERİNİN MÜLLERİAN ANOMALİ
SIKLIĞI VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özge ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2022



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İN-VİTRO FERTİLİZASYON UYGULANAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMU TANILI HASTALARDA, SERUM ANTİ-MÜLLERİAN
HORMON VE ANDROJEN DÜZEYLERİNİN MÜLLERİAN ANOMALİ
SIKLIĞI VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özge ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

Bursa - 2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Tarihçe.....	3
PCOS Tanı Kriterleri ve Prevalansı.....	5
PCOS Patofizyolojisi	7
Nöroendokrin Perspektif.....	8
Ovarian Patofizyoloji.....	10
Transjenerasyonel Geçiş.....	11
PCOS ve Genetik.....	11
Anti-Müllerian Hormon ve Reprodüktif Sistem.....	12
PCOS'ta Unutulmuş Uterus.....	16
Obstetri Perspektifinden PCOS	18
Müllerian Sistem Embriyolojisi.....	19
Müllerian Diferansiasyonun Kronolojisi.....	20
Moleküler Temelleri.....	22
Müllerian Sistem Anomalilerinin Sınıflandırılması.....	26
Gereç - Yöntem.....	33
Araştırmanın Özellikleri ve Kronolojisi.....	33

Etik Kurul Onayı.....	33
Araştırma Protokolü ve Dahil Edilen Veriler.....	34
Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	34
Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması.....	34
Stimülasyon Protokolü.....	36
Sonuçların Takibi ve Kaydedilmesi.....	36
Verilerin Toplanması ve Analizi.....	37
Bulgular.....	38
Tartışma ve Sonuç.....	48
Kaynaklar.....	57
Ekler.....	66
Şekiller Dizini.....	66
Tablolar Dizini.....	66
Grafikler Dizini.....	67
Şemalar Dizini.....	67
Teşekkür.....	68
Özgeçmiş	69

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı in-vitro fertilizasyon uygulanan Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanılı hastalarda, serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeylerinin Müllerian anomali sıklığı ve gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamıza, 14/10/2020 tarihinden itibaren, Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'ne başvuran, PCOS ve açıklanamayan infertilite tanılı hastalara ait IVF siklusları dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, sistemik hastalık, hirsutizm, alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları, FSH, LH ve estradiol düzeyleri, serum AMH düzeyleri, transvajinal USG veya histerosalpingografi ile saptanmış uterin anomalileri, siklus verileri; buna ek olarak PCOS tanılı hastaların DHEA-S, Total Testosteron, Serbest Testosteron, Androstenedion ve 17-OH Progesteron düzeyleri kaydedildi. Hastaların gebelik sonuçları, perinatal sonuçları ve komplikasyonları, doğum şekilleri, yenidoğan APGAR skorları analiz edildi. Sonuçlar açıklanamayan infertilite tanılı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

SONUÇLAR: PCOS ve açıklanamayan infertilite grubu arasında uterin anomali insidansı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Subgrup analizine bakıldığında uterin anomali saptanan PCOS grubunda (n=6), yine uterin anomali saptanan açıklanamayan infertilite grubundaki hastalara (n=6) kıyasla serum AMH değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,002$). PCOS grubunda ortalama AMH değeri 8,39 (1,97- 23,47) ng/dl iken, kontrol grubunda 2,92 (1,1-8,59) ng/ dl olarak saptandı($p=0,002$). PCOS grubunda 33 hastanın 6'sında (%18,2)

hastada uterin anomali saptandı. Açıklanamayan inferilite grubunda ise 50 hastanın 6'sında (%12) uterin anomali saptandı.

PCOS grubunda klinik gebelik, abortus ve canlı doğum istatistiksel olarak anlamlı biçimde açıklanamayan infertilite grubuna oranla daha yüksek saptandı.

TARTIŞMA: Bu çalışma, PCOS hastalarında serum AMH ve androjen düzeylerinin Müllerian anomali sıklığı üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk prospektif çalışmadır. Uterin anomali saptanan PCOS grubunda, kontrol grubuna kıyasla AMH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. PCOS grubunda rezorpsiyon anomalisi oranı yüksek bulunmuştur. Serum androjen düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: CONUTA, PCOS, AMH, Uterin Anomali

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of our study is to investigate the effects of serum anti-müllerian hormone (AMH) levels on the frequency of Müllerian anomaly and pregnancy outcomes in patients with a diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) who underwent in-vitro fertilization.

MATERIALS-METHODS: As of 14/10/2020, IVF cycles of patients with PCOS and unexplained infertility who applied to Bursa Uludağ University Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Assisted Reproductive Treatments were included in our study. Demographic data of all patients, presence of signs of hyperandrogenism such as systemic disease, hirsutism, alopecia, FSH, LH and estradiol levels, serum AMH levels, uterine anomalies detected by transvaginal USG or hysterosalpingography, controlled ovarian hyperstimulation protocols and gonadotroin doses elaborated; In addition, DHEA-S, Free Testosterone, Total Testosterone and 17-OH Progesterone levels of patients with PCOS were recorded. Pregnancy results, perinatal outcomes and complications, delivery types, newborn APGAR scores were analysed. The results will be compared with patients in the control group diagnosed with unexplained infertility.

RESULTS: There was no statistically significant difference between PCOS and unexplained infertility groups in terms of uterine anomaly incidence.

When the subgroup analysis was examined, the serum AMH value was statistically higher in the PCOS group with uterine anomaly (n=6) compared to the patients in the unexplained infertility group (n=6) with uterine anomaly (p=0.002). The mean AMH value was 8.39 (1.97-23.47) ng/dl in the PCOS group, while it was 2.92 (1.1-8.59) ng/dl in the unexplained infertility

group ($p=0.002$). Uterine anomaly was detected in 6 (%18,2) of 33 patients in the PCOS group. In the unexplained infertility group, uterine anomaly was found in 6 (%12) of 50 patients. Clinical pregnancy, abortion and live birth were statistically significantly higher in the PCOS group than in the unexplained infertility group.

DISCUSSION: This is the first prospective study evaluating the effects of serum AMH and androgen levels on the frequency of Müllerian anomaly in PCOS patients. AMH levels were found statistically higher in the PCOS group with uterine anomaly compared to the control group. The rate of resorption anomaly was found to be high in the PCOS group. No correlation was found with serum androgen levels.

Keywords: CONUTA, PCOS, AMH, Uterine Anomaly

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS) üremeyi etkileyen ve sistemik komponentleri mevcut olan poligenik bir hastalıktır (1). Dünya çapında %10'a varan prevalans ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (2-3). Bu sendrom, ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over morfolojisinin bir kombinasyonu ile karakterizedir. PCOS'lu kadınların %80'inin endojen insülin direncine (IR) sahip olduğu bilinmektedir ve obezite ile birlikte IR, PCOS tanılı hastaları gebelik boyunca ve perinatal dönemde artan komplikasyonlarla karşı karşıya bırakabilir (4). PCOS'un artmış gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebeliğin hipertansif hastalıkları ve preeklamps (PE) için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bunların kötü neonatal ve obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni olan preterm doğumların, AMH düzeyi yüksek PCOS sendromlu hastalarda, fertil popülasyona göre yüksek olduğu gösterilmiştir (6). PCOS'lu kadınların sezaryen gereksinimi (C/S), erken doğum, SGA (gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı) ve doğum indüksiyonu gereksiniminde artış olduğu gösterilmiştir (7).

PCOS tanılı hastalarda granüloza hücrelerinden sekrete edilen ve intrauterin hayatta iç genital organların gelişmesinde etkisi olan Anti-Müllerian Hormon / Müllerian İnhibitör Faktör (AMH) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. AMH ilk olarak embriyolojik dönemde erkek fetüste Müllerian kanalın regrese olmasını sağlayan faktör olarak tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalar ise AMH'nın primer foliküller ve erken sekonder foliküller tarafından sentezlendiğini göstermiştir. AMH foliküler recruitmentın baskılanmasını engellemektedir ve günümüzde önemli bir over rezerv belirteci olarak kullanılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında uterus mezenşiminde AMH Reseptör Tip 2 saptanmıştır. İnsan çalışmaları da, erişkin uterusunda AMH Reseptör-2

ekspresyonunun olduğu ve bunun uterus gelişimi üzerine etkilerinin olabileceği doğrultusunda evrilmektedir (8).

Uterin anomali insidansı fertil hastalarda %6.7, infertil hastalarda %7.3 ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda %16.7 olarak bildirilmiştir. PCOS tanılı hastalarda artmış uterin anomali sıklığı göze çarpmakta ve gebelik sonuçlarına bakıldığında erken doğum sıklığının arttığı bildirilmektedir. Ege ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında değerlendirilen 3033 inferilite hastasından PCOS olan grupta 710 hastanın 57'sinde (%8) ve 2323 PCOS olmayan hastanın 74'ünde (%3) uterin anomali saptanmıştır. PCOS olan grupta diğer infertil popölasyona göre uterin anomali sıklığı artmıştır. Özellikle septat ve hipoplastik uterus sıklığının arttığı görölmüştür (9-11).

Biz de PCOS ve erkek faktör infertilitesi nedeni ile IVF uygulanan iki hasta grubunu AMH ve uterin anomali korelasyonu açısından karşılaştırdığımız retrospektif çalışmamız CONUTA'da normal uterin morfolojinin PCOS grubunda anlamlı derecede azaldığını saptadık (12).

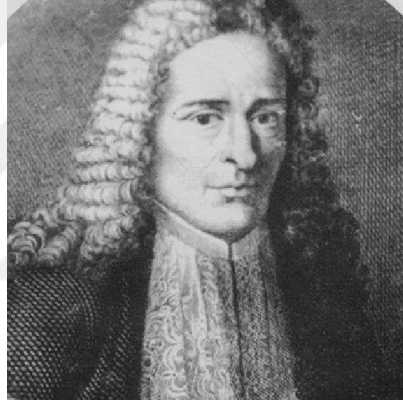
Literatürün işaret etmekte olduğu PCOS ve artmış uterin anomali perspektifi, neden-sonuç ilişkisinin araştırılması gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Temelde bakıldığında PCOS patofizyolojisinde rol oynayan androjenlerin ve AMH'nın sentezinde rol alan genlerin; Müllerian kanal gelişiminde rol oynayan HOX-10 ve WNT gibi genler ile ilişkili olduğu karşımıza çıkmaktadır (13). Yalnızca bununla da sınırlı olmayıp epigenetik düzleminde artmış testosteron maruziyeti, buna sebep olan plasental disfonksiyon, ilaç maruziyeti gibi faktörler de tabloya dahil olmaktadır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, PCOS tanılı hastalarda, yüksek serum AMH ve androjen düzeyleri ile uterin anomali sıklığı ve olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi prospektif olarak değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

I. Tarihçe

Stein ve Leventhal, polikistik over sendromunun ilk araştırmacıları olarak kabul edilmekle birlikte; polikistik overleri ilk kez tanımlayan bilim insanı İtalyan tıp bilimcisi, doktor ve doğa bilimci Antonio Vallisneri'dir. 1721 yılında evli ve infertil bir kadının güvercin yumurtalığı büyüklüğündeki, beyaz, parlak yüzeyli overlerini saptayarak tanımlamış ve dokümanete etmiştir. (14)



Şekil-1: Antonio Vallisneri, 1721.

Multikistik veya sklerokistik overler 18. Yüzyıl ortası gibi erken dönemlerde farkedilmiştir. 1844'te Chereau ve Rokitansky'nin hidropik folikülü olan dejeneratif bir karaktere sahip overlerde fibriller ve sklerotik lezyonları tanımladıkları bir rapor yayınlanmıştır (15). Sonrasında Bulius ve Kretschmar, hipertekozisi ilk kez tanımlamışlardır (16).

1879'da Lawson Tait, overlerin semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektomiye önermiştir ve 1902'de Von Kahlden, bu overlerin patolojisi ve klinik sonuçlarını yayınlamıştır (17). Bilateral ooferektomi ile ilgili birçok kritik eleştiri nedeniyle, 1915 yılında John A. McGlinn; ooferektomi yerine ovaryan drilling önermiştir.

İlk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından anovulasyon ile ilişkili semptomlar tanımlanmıştır. Chicago doğumlu, Rush Medical Collage'dan mezun olmuş ve tüm mesleki yaşamlarını Michael Reese Hastanesi'nde geçirmiş olan bu iki jinekolog, jinekoloji tarihinin en önemli belgelerinden birine imza atmışlardır.

Stein ve Leventhal amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overleri olan 7 hasta (4'ü obez) bildirmişlerdir. Araştırmacılar her iki overin $\frac{1}{2}$ ila $\frac{3}{4}$ 'ünün çıkarıldığı bilateral over wedge rezeksiyonu sonrasında 7 hastanın hepsinde regüler menstrüasyonun başladığını ve hatta iki hastanın gebelik elde ettiğini bildirmiştir (18). Bir diğer serilerinde ise bilateral over wedge rezeksiyonundan sonra, kadınların neredeyse %90'ında menstrüasyon geri dönmüş ve %65'inde gebelik elde edilmiştir (19).

PCOS, maskülenizasyon ve teka lüteinizasyon sendromu olarak tanımlanmış olup birçok bilim insanı kistik overlerin etiyolojisini açıklamaya çalışmıştır.

Fogue ve Massabuau 3 potansiyel mekanizma önermiş olup bu mekanizmalar enflamasyon, konjesyon ve distrofidir. Stein ve Leventhal ise bilateral kistik overlerin hormonal stimülasyondaki anormalliklerden kaynaklandığını düşünmüş olup ve bu durumu daha sonra teyit etmişlerdir.

1958'de Mcarthur, İngersoll ve Worcester bilateral kistik overli kadınlarda yükselmiş idrar LH ve 17-ketosteroid seviyelerini ortaya koymuşlardır. Böylelikle PCOS tanısında artmış LH ve testosteron düzeylerinin kilit öneme sahip olduğu düşünülmüştür (20).

1970 ve 1980'lerde yükselmiş LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980'li yıllarda LH ve FSH oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya konulmuştur (21).

Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg polikistik overlerin ilk ultrasonografik tanımlanmasını rapor ederlerken; tanı kriterleri bu dönemlerde yavaş yavaş şekillenmeye başlamıştır (22).

II. PCOS Tanı Kriterleri ve Prevalansı

Polikistik over sendromu, kadınlarda en sık görülen endokrinolojik durumdur ve üreme çağındaki kadınların %8-13'ünü etkiler (23).

İrk, etnik köken, coğrafi özellikler, fenotipik varyasyonlar, eşlik eden bileşenler de göz önünde bulundurulduğunda PCOS tanısı için farklı tanı kriterleri, farklı prevalanslar ortaya koymuştur. Seçilen tanı kriterlerine bağlı olarak PCOS prevalansı %5 ile %15 arasında değişmektedir (24).

PCOS, spesifik bir endokrin hastalıktan ziyade birçok bulgu ve semptomdan oluşan; tek bir bulgu, semptom ya da test ile tanı konulamayan bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle PCOS için gerekli tanı kriterlerini belirlemek zorlayıcı ve tartışmalı olmuştur. Etkilenen hastaların maruz kaldığı riskler yalnızca reproduktif dönemle sınırlı olmayıp; yaşam boyu riskleri ve sağlık hizmeti gereksinimini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle PCOS'ye yaklaşım hem halk sağlığı hem de ekonomi açısından önemlidir. Ayrıca bilimsel çalışmalarda standardizasyonun sağlanması ve güvenilir veri elde edilmesi açısından da PCOS tanısının genelleştirilebilmesi önem arz etmektedir.

PCOS ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından, değişken bir şekilde hirsutizm, akne ve obezitenin eşlik ettiği bir oligo-amenore ve polikistik over sendromu olarak tanımlandı (25). Günümüzde ise otörler, PCOS tanılı kadınlar ve bakımlarını destekleyen sağlık profesyonelleri arasında yapılan tartışmalar ve anketler sonucunda PCOS'un "Metabolik Reprodüktif Sendrom" (MRS) olarak yeniden adlandırılacağı yönünde görüşler mevcuttur. İlk uluslararası tanı kriteri 1990 yılında

Çocuk Sağlığı ve Gelişimi (NICHD) Ulusal Enstitüsü tarafından desteklenen bir konferansta belirlenmiştir. NIH PCOS tanı kriterlerini; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, menstrüel disfonksiyon ve benzer tabloya neden olabilecek nedenlerin dışlanması olarak belirlemiştir (26).

İkinci adım ise Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Derneği (ASRM) tarafından atılmıştır. 2003 yılında toplanan konsensüs ile belirlenen Rotterdam Kriterleri'ne göre PCOS tanısı için majör kriterler belirlenmiştir. Tanı için bu kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir: oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü (ultrasonografi ile belirlenen over volümünün 10 ml ve üzerinde olması veya en az bir overde 2-9 mm çapında 12 ve üzeri follikül bulunması ve hiperandrojenizme neden olabilecek diğer nedenlerin ekartasyonu) (27).

2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği (Androgen Excess Society) tarafından yayınlanan kriterler ise; hiperandrojenizm, over disfonksiyonu ve androjen fazlalığı ile ilişkili diğer nedenlerin dışlanması şeklindedir. (28)

2018'de yayınlanan Uluslararası PCOS Klavuzu'nda ise PCOS kriterleri anovulasyon, klinik hiperandrojenizm veya ultrasonografik olarak PCO (her iki overde, over başına folikül sayısı ≥ 20 ve/veya over hacmi ≥ 10 ml) morfolojisi kriterlerinden herhangi ikisinin varlığı olarak tanımlandı.

1990 yılında tanımlanan National Institutes of Health (NIH) kriterleri ile yapılan ilk prevalans çalışması ABD'nin güneydoğusunda yaşayan popülasyonda random olarak üreme çağındaki kadınlar arasında yapılmıştır (29). Bu çalışmalarda siyah ve beyaz kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha sonra bir dizi epidemiyolojik çalışma, birden fazla PCOS tanımı kullanarak çeşitli popülasyonlarda PCOS prevalansı bildirmiştir.

Son olarak 2016 yılında Bozdağ ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında ise NIH kriterleri kullanıldığında %6, Rotterdam

kriterleri kullanıldığında %10 ve AE-PCOS kriterleri kullanıldığında ise %10'luk PCOS prevalansı saptanmıştır (30).

	Çalışma Sayısı	Prevalans (%95 CI)
NIH	18	%6 (5-8)
Rotterdam	15	%10 (8-13)
AE-PCOS	10	%10 (7-13)
Hirşutizm	14	%13 (8-20)
Hiperandrojenemi	9	%11 (8-15)
PCO	12	%28 (22-35)
Oligo/Anovulasyon	19	%15 (12-18)

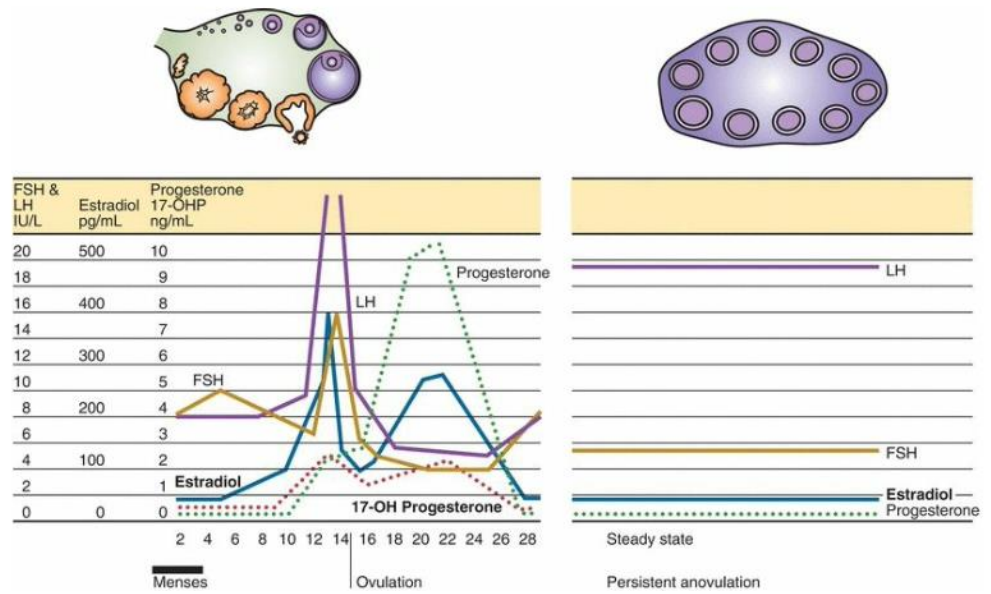
Şekil -2: Tanı Kriterlerine Göre Global PCOS Prevalansı (30).

III. PCOS Patofizyolojisi

PCOS patofizyolojisi, endokrin, metabolik, genetik, çevresel ve transjenerasyonel bileşenleri içeren karmaşık ve multifaktöriyel bir dizayndır.

Normalde menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve böylece hipofizden FSH sekresyonu artar. Bu artış foliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan foliküler duyarlılığı devam ettirir. Bu da foliküler mikro çevredeki androjenik üstünlüğün östrojenik üstünlüğe dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivinin birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol (E2) seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde

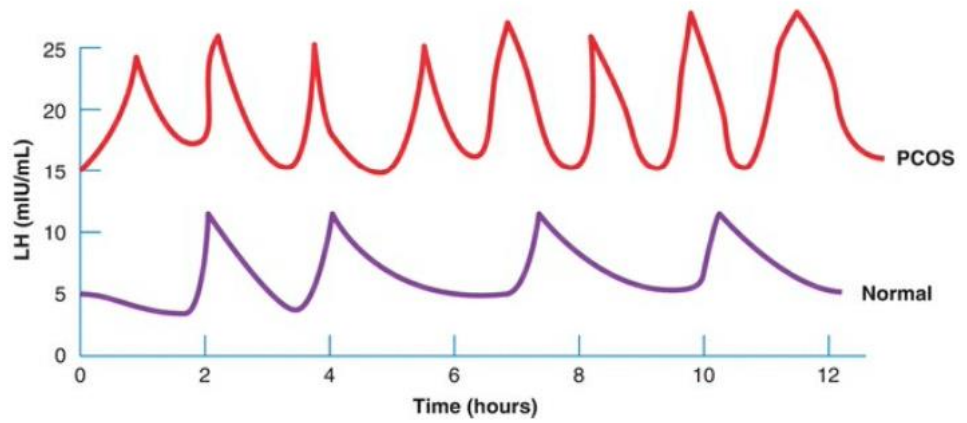
oluşturulan bir pozitif feedback etki ile de siklus ortasında LH salınımı, oositin ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte E2 düzeylerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH düzeyleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon düzeyleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur (31).



Şekil-3: Normal Menstrüel Siklus ve PCOS'ta Menstrüel Siklus.

III.A. Nöroendokrin Perspektif

PCOS, GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) nöronal network disfonksiyonu nedeni ile artmış GnRH pulsatilitesine sekonder, artmış LH pulsatilitesi ve artmış ovarian hiperandrojenik yanıt ile karakterizedir (32). PCOS'ta LH salınım frekansı normal siklik değişkenlik göstermez. Neredeyse saatlik salınmaktadır ve göreceli olarak sabittir. Bu patern LH sekresyonunun FSH'a göre daha fazla olmasına neden olan GnRH pulsatilite frekansındaki farklılık ile benzerlik göstermektedir. (**Şekil-3**)



Şekil-4: PCOS Hastalarında ve Normal Popülasyonda LH Pulsatilitesi (31).

Bu farklılığın sonucu olarak normal menstrüasyonu olan kadınlarla karşılaştırıldığında, PCOS'lu kadınlar genellikle artmış serum LH konsantrasyonları, düşük-normal FSH seviyeleri ve artmış LH/FSH oranları sergilerler.

FSH seviyelerindeki azalma, GnRH pulsatilite frekansındaki artıştan, kronik olarak yükselen östrojen konsantrasyonlarının negatif feed-back etkilerinden (artmış androstenedionun periferik aromatisasyonundan kaynaklanır) ve normal veya orta derecede artan inhibin B seviyelerinden kaynaklanır (küçük antral foliküllerden türetilen).

Androjenler PCOS'lu kadınlarda anormal gonadotropin sekresyon paternine daha doğrudan katkıda bulunabilir. Sıçanlarda, koyunlarda, maymunlarda ve kadınlarda yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, doğum öncesi artan androjen konsantrasyonlarına maruz kalmanın GnRH pulsatilite programlamasını etkileyebileceğini, artmış pulsatilite frekansına ve LH salgılanmasına yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir.

Kemirgenlerde, doğum öncesi androjen tedavisi ayrıca bazal ve östrojen kaynaklı hipotalamik progesteron reseptör konsantrasyonlarını azaltır, androjenlerin progesteron geri beslemesine hipotalamik duyarlılığı nasıl azaltılabileceğine dair mekanik bir açıklama sunar ve PCOS'un nöroendokrin kökenine destek sağlar.

Fetal yaşamda (maternal hiperandrojenizm, klasik konjenital adrenal hiperplazi), adölesan dönemde (prematüre adrenarş, klasik olmayan KAH) veya erişkinlikte (obezite, hiperinsülinemi) ortaya çıkan herhangi bir nedenden kaynaklanan hiperandrojenemi, pulsatil GnRH sekresyonu, kendi kendine devam eden bir döngüde artan ovarian androjen üretimini uyaran artan LH sekresyonu ile sonuçlanarak feed-back kontrolünde anormalliklere neden olabilir (31).

III.B. Ovarian Patofizyoloji

İnsanlarda foliküler büyümeyi etkileyen faktörler, genellikle ovulasyon için sıralı bir şekilde seçilen tek bir folikül olacak şekilde koordine edilir. Ortalama folikül sayısı, başlangıçta yaklaşık 6-7 milyon olup doğumda kabaca 2-3 milyon primordial foliküle indirgenmektedir (33). Daha sonra, primordial foliküller sürekli olarak bu havuzdan alınır. Primordial foliküllerin büyüyen havuza giriş oranını kontrol eden mekanizmalar, fertilitiyi ve over rezervini korumak için gereklidir. Foliküler büyümenin bu iyi anlaşılmayan ilk aşamaları gonadotropinden bağımsızdır ve otokrin, parakrin ve lokal endokrin faktörlerden etkilenir.

Büyüyen ve dormant foliküller arasında dinamik bir denge vardır. PCOS'ta androjenler, AMH ve FSH arasındaki denge bozulur ve foliküler arrest ortaya çıkar. Yüksek miktarda LH, teka hücrelerini androjen üretmeye iter, ancak FSH konsantrasyonları ve androjenlerin östradiole dönüşümü yetersizdir, bu da dominant bir folikülün seçilememesine, dolayısı ile sonuçta kronik anovulasyona neden olur. Granüloza hücreleri tarafından salgılanan AMH, bu dengeyi yönetmede önemli bir rol oynar çünkü primordial folikülden primer foliküllere geçişi engeller. Bu nedenle, PCOS, küçük boyuttaki antral foliküllerin büyümeye çalışması ancak daha sonra tipik polikistik morfolojiye yol açan folliküler arrest ile karakterizedir. PCOS'taki foliküllerin sağlıklı bir bireydeki foliküllerden fizyolojik olarak farklı olduğu ileri sürülmüştür (34).

III.C. Transjenerasyonel Geçiş

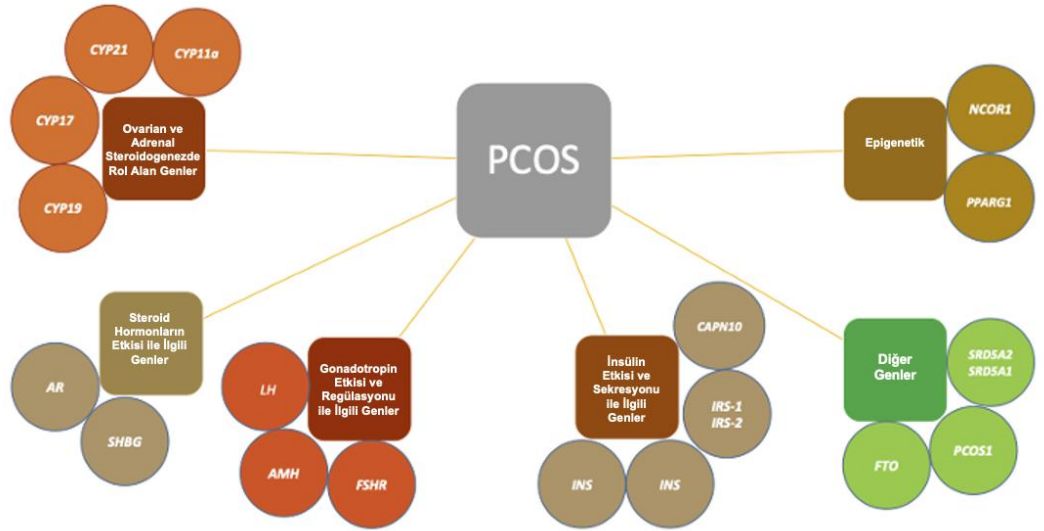
Hayvan alışmaları ve insan verileri, PCOS'lu anneden doğan kız ocuklarında PCOS sıklığının 5 kat arttığını göstermektedir (35).

Bir fare modelinde, prenatal artmış androjen maruziyeti nedeni ile yavruların PCOS fenotipi sergilediğini göstermiş ve tek başına PCOS'un transjenerasyonel artmış duyarlılığa yol açabileceğini ortaya koymuştur (36). Bir diğer çalışmada ise PCOS'lu annelerin kız bebeklerinde daha uzun anogenital mesafe (AGD) saptanmıştır. AGD artışının PCOS'lu annelerin kızlarında metabolik ve androjenik maruziyetin bir göstergesi olduğu bulunmuştur (37).

AMH bu intrauterin hiperandrojenemik çevrenin temel oyuncularından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada, gebeliğin sonlarında yüksek seviyelerde AMH maruziyeti farelerin, yüksek LH pulsatilitesi ve artan androjen seviyeleri ile PCOS fenotipinde yavrulara sahip olduğunu göstermiştir (38). Bu bulgular transjenerasyonel duyarlılık açısından AMH'nin henüz kanıtlanmamış olsa da rolü olduğunu öne sürmektedir.

III.D. PCOS ve Genetik

PCOS, provakatif bir çevresel faktöre ("ikinci vuruş") maruz kalındığında ortaya çıkan, doğuştan programlanmış bir yatkınlık ("ilk vuruş") olarak değerlendirilmektedir. İlk vuruş genetik faktörleri içermektedir (39).



Şekil-5: PCOS Patofizyolojisinde Yer Alan Genler (40).

PCOS gibi karmaşık bir hastalıkta aday gen aramak için genom taraması gerçekçi değildir. Bu tür ailelerde bağlantı analizi her zaman olumsuz sonuçlarla karşımıza çıkar. Böyle bir hastalıkta, daha büyük popülasyon büyüklüğünde vaka kontrol çalışmaları ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) olası ilişkileri bulmak için yardımcı olur (41).

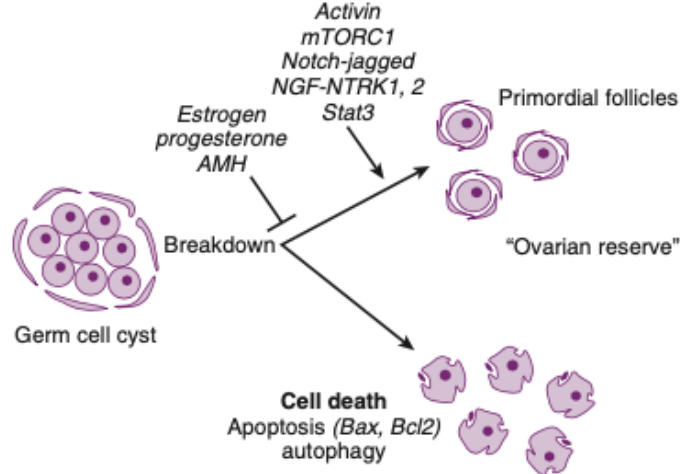
PCOS patofizyolojisinde yer alan genler işlevlerine göre Şekil-5'te klasifiye edilmiştir.

IV. Anti-Müllerian Hormon ve Reprodüktif Sistem

Anti-Müllerian Hormon (AMH), preantral ve 2-8 mm arasındaki küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden sekrete edilen; TGF-beta ailesine ait 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden, homodimerik bir glikoproteindir (42).

AMH geni, sitogenetik konum 13.3'te kromozom 19'un uzun kolunda bulunur. Gen beş ekzondan oluşur. AMH genindeki varyasyon PCOS ile ilişkilidir. Tüm ekzom dizilimi ve GWAS, AMH geninin çeşitli varyantlarını PCOS'un güçlü prediktörü olarak bildirdi (43).

AMH ilk olarak reproduktif embriyolojide Müllerian kanal gelişiminin inhibisyonunda rol almasıyla keşfedilmiştir. Sonraki çalışmalar dişi genital sisteminde de granüloza hücreleri tarafından sekrete edildiğini ortaya koymuştur.

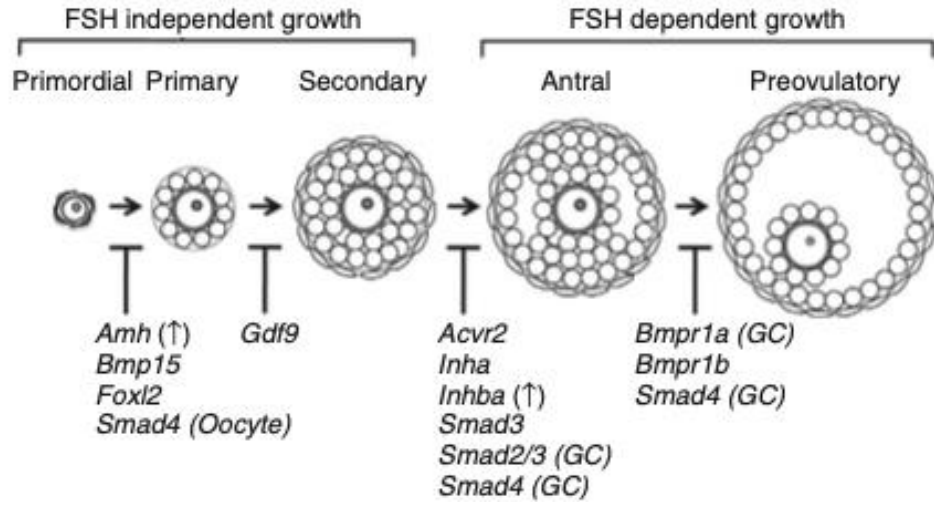


Şekil-6 : AMH'nin Pimordiyal Folikül Havuzuna Etkisi.

Gelişmekte olan overdeki germ hücre kistlerindeki (solda) oositler, ya primordial foliküller oluşturmak (üst yol) ya da apoptozis (alt yol) için programlanır. Dormant primordial foliküllerin sayısı, gerçek "over rezervini" oluşturur. Bu süreçteki anahtar sinyal yollarından biri AMH'dır. AMH primordial folikül aktivasyonunun inhibisyonunda rol almaktadır. (Şekil-6)

AMH'nin folikülogenezdeki rolü, çeşitli yaşlarda AMH eksikliği olan farelerin overlerindeki folikül havuzunun analizi ile ortaya çıkarılmıştır. AMH yokluğunda, primordial foliküller recruitment hızlanır, bu da daha genç yaşta tükenmiş bir primordial folikül havuzuna neden olur. (34)

Primordial folikül aktivasyonunu takiben, pregranüloza hücreleri küboidal geçişe uğrar ve "primer folikülleri" oluşturur.



Şekil-7: Folikülogenezde FSH Bağımlı Ve Bağımsız Evrede Etkili Faktörler.

AMH, preantral ve küçük antral foliküllerden salgılanan primer folikül gelişimi üzerine negatif bir regülatördür. AMH, foliküler büyümenin FSH'ye bağlı evreleri sırasında mural granüloza hücrelerinden ve atretik foliküllerden eksprese edilmez (44).

PCOS kadınlarda artmış AMH düzeyleri ilk kez 1997'de Fallat ve arkadaşları tarafından rapor edildi (45). Sonrasında yapılan bir çok klinik çalışma da özellikle anovulatuvar PCOS tanılı hastalarda serum AMH düzeylerinin 2 ila 3 kat arttığını gösterdi. Normo-ovulatuvar PCOS hastalarının granüloza hücrelerinde ise bu artmışın 2 kat civarında olduğu gösterildi. (46)

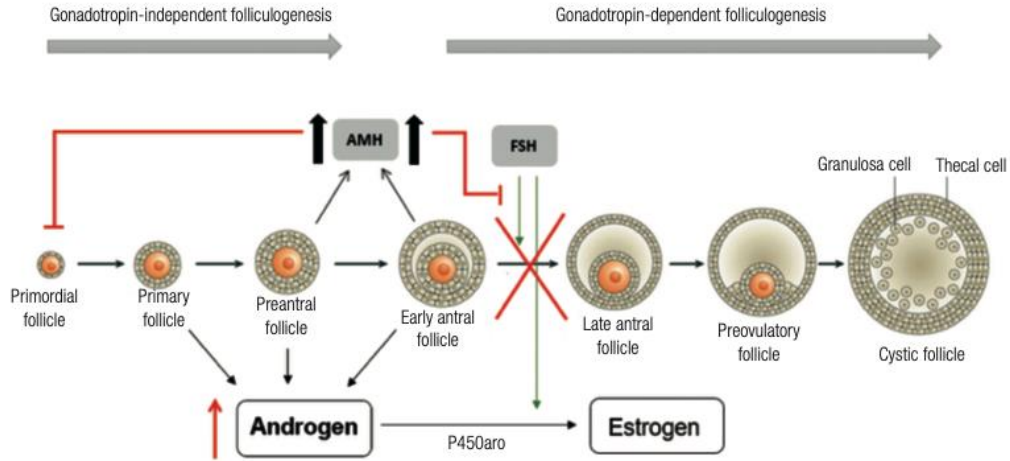
PCOS'ta artmış AMH düzeylerinin olası sonuçlarını anlamak karmaşıktır çünkü AMH'nin normal overdeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Birçok çalışma, AMH'nin antral folikül gelişimi üzerinde engelleyici bir role sahip olduğuna işaret etmiştir. Örneğin, kültürlenmiş sıçan granüloza hücrelerinde AMH tedavisi, FSH ile uyarılan aromataz haberci RNA (mRNA) ekspresyonunu ve aktivitesini önemli ölçüde azalttı (47). Aromataz mRNA ekspresyonu üzerinde de benzer bir etki insan granüloza luteal hücrelerinde rapor edilmiştir, ancak bu hücreler normalde invivo olarak yüksek seviyelerde AMH'ye maruz kalmazlar.

Domuz hücrelerinde, AMH tedavisi ile LH reseptör sayısı da azalmıştır. Ayrıca AMH, insan GLC'lerinde epidermal büyüme faktörü (EGF) uyarısına yanıt olarak progesteron üretimini ve hücre büyümesini azaltmıştır. Tüm bu etkilerin folikülogenezi inhibe ettiği varsayılabilir.

Normal folikül gelişimi sırasında, AMH seviyeleri küçük antral foliküllerde en yüksektir ve folikül boyutu arttıkça kademeli olarak azalır, 10 mm'den büyük foliküllerde AMH üretimi çok düşük veya saptanamaz hale gelir. Aromataz üzerindeki inhibitör etki göz önüne alındığında, bu küçük antral foliküllerde yüksek AMH konsantrasyonlarına maruz kalmanın, erken olgunlaşmayı engelleyerek folikül gelişimini düzenlediği varsayılabilir. Daha sonra folikül boyutu arttıkça ve AMH üretimi azaldıkça, foliküller FSH'ye duyarlı hale gelir ve seleksiyon meydana gelebilir. AMH'nin, FSH'ye karşı folikül duyarlılığını etkilediği düşünülmektedir. Bu, aromataz üzerinde transkripsiyonunu veya translasyonunu inhibe etmek için doğrudan bir etki yoluyla veya FSH sinyalini değiştirerek olabilir. (48)

Özetle AMH, primer foliküllerin oluşumunda, FSH bağımlı foliküler olgunlaşma ve dominant folikülün seçimi üzerinde; granüloza hücrelerinde ise FSH'nin indüklediği aromataz ekspresyonu üzerinde (testosteronun estradiole dönüşümünü azaltarak) inhibe edici bir etkiye sahiptir (49).

PCOS hastalarında daha yüksek AMH seviyeleri, folikülleri FSH etkisine daha dirençli hale getirir, foliküler arrest, ovülasyon inhibisyonu ve aromataz ekspresyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. PCOS hastalarında infertilitenin temelinde de bu mekanizmalardan söz edilebilir (50).



Şekil-8: AMH'nin Folikülogenezdeki Rolü.

Son zamanlarda AMH'nin ekstraponadal fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir: AMH Reseptör-2'nin (AMHR2) GnRH nöron aktivitesini ve LH pulsatilitesini düzenlediği, farelerde yüksek LH seviyelerine, yumurtalık kistlerine ve yüksek androjen seviyelerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

AMHR2 Müllerian kanal gelişiminde, embriyolojik dönemde önemli fonksiyon gösteren bir reseptördür. Müllerian kanalda WNT7A'nın ekspresyonu, AMHR2 üretimini indükler ve Müllerian kanalı AMH'ye duyarlı hale getirir.

Artmış AMH düzeylerinin, farelerde bozulmuş LH pulsatilitesi ve artmış androjen düzeyleri ile sonraki nesillerde yetişken formlarda PCOS fenotipinin oluşumuna neden olduğunu gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur.

V. PCOS'ta Unutulmuş Uterus

PCOS'lu kadınların bir kısmı yardımcı üreme teknolojilerine veya ovülasyon indüksiyonuna gereksinim olmaksızın gebe kalabilse de büyük çoğunluğu anovulatuvar infertilite gösterir (51).

Ovulasyon indüksiyonu, obezitesi olmayan veya farmakolojik olmayan bir yaklaşımın başarısız olduğu hastalarda ilk seçenek tedavidir. 2 yıl içinde tedavi gören PCOS'lu kadınlarda yaklaşık %80 oranında canlı doğum sağlanır (52).

PCOS infertilitesine yalnızca anovülasyon perspektifinden yaklaşmak, tedavi başarısızlığını ve obstetrik komplikasyonları öngörmeye, Hosseinzadeh ve arkadaşlarının da söylediği gibi bir “Unutulmuş Uterus” kompleksi yaratmaktadır. PCOS hastalarında yapılan çalışmalarda menstrüel siklus disfonksiyonuna yol açan artmış östrojen ve östrojen reseptör-alfa (ER- α) aktivitesi, azalmış progesteron reseptör (PR) ekspresyonu, artmış androjen reseptörleri; implantasyon ve uterin reseptivite anormalliklerine neden olan azalmış HOXA10 ekspresyonu, stromal fibroblastlarda IGFBP-1 ekspresyonunun inhibisyonu, artmış heparan sülfat düzeyleri, inflamasyonun önemli mediatörlerinden IL-6 ve matriks metalloproteinazlarının artışı saptanmıştır (53).

İmplantasyon ovülasyondan sonraki yaklaşık 6 gün -implantasyon penceresi- içerisinde gerçekleşir. Progesteron etkisi, endometrial stromal hücrelerin desidualizasyonunu destekler. Endometrial stromada desidualize fibroblastlar, plasental gelişimden önce gelişmekte olan embriyo için bir beslenme kaynağı sağlayarak, sitoplazmada glikojen ve lipidlerin birikmesiyle sonuçlanan morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere uğrarlar. Progesteronun desidualizasyon üzerindeki etkisi, diğer sinyal yollarının ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna da bağlıdır. Etkileşen transkripsiyon faktörleri arasında forkhead box class O protein ailesi (FOXO1) ve Homeobox A ailesinin (HOXA10) bir üyesi bulunur. Bu transkripsiyon faktörleri, endometrium ve endometrial reseptivitenin farklılaşmasında hayati bir rol oynar. HOX genleri, seks hormonunun işlevine aracılık etmekten sorumludur ve her siklus sırasında stromal hücrelerin çoğalması, farklılaşması için gereklidir. HOX genleri aynı zamanda Müllerian kanalın gelişiminde de anahtar rol oynamaktadır.

Cermik ve arkadaşları, kontrollere kıyasla oligo-anovulatuvar PCOS hastalarının endometriyumunda HOXA10 ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir. Aynı çalışma, yüksek testosteronu, PCOS hastalarının endometriyumunda HOXA10 ekspresyonunun negatif düzenleyicisi olarak tanımladı, çünkü in-vitro testosteron ile tedavi edilen kültürlenmiş endometrial hücrelerde HOXA10 ekspresyonunun down-regülasyonu kaydedildi (54).

PCOS'un endometrium üzerine etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma olmasına rağmen, uterus morfolojisini ve işlevini nasıl etkilediğine ilişkin veriler kısıtlıdır. Leonhardt ve arkadaşları, PCOS ve kontroller arasında myometriyal morfolojide hiçbir farklılık olmadığını saptadılar (55). 2018'de yayınlanan bir çalışmada ise günlük DHEA-S enjeksiyonu ile suprafizyolojik androjene maruz bırakılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada hücre proliferasyonu, kollajen organizasyonu ve su absorpsiyonundaki değişikliklerin bir sonucu olarak endometrial, subendometrial ve myometrial alanlarda kalınlaşma saptanmıştır (56). Bu veriler PCOS'de artan abortus ve preterm eylemi açıklamaya yardımcı olabilir.

VI. Obstetri Perspektifinden PCOS

PCOS'un beraberinde getirdiği; obezite, insülin direnci /hiperinsülinemi, yüksek "LH", anormal progesteron üretimi, artmış "plasminogen activator inhibitor-1" aktivitesi, yüksek androjen seviyesi, azalmış "glycodelin ve IGFBG-1 ve hiperhemosisteinemi gebelik komplikasyonlarını da beraberinde getirmektedir. PCOS'ta ortaya çıkan kötü oosit kalitesi ve kötü embriyo katastrofik kaskadın ilk basamağını oluşturmaktadır. Buna hem artmış androjen düzeyleri, hem de insülin rezistansı sebep olmaktadır. İmplantasyon aşamasına gelindiğinde ise azalmış "glycodelin ve IGFBG-1" (57), artmış endometrial progesteron direnci lokal inflamasyonun tetiğini çeker. PCOS'ta azalmış HOXA10 ekspresyonu da pinopodların gelişim ve fonksiyonunu bozar. Bu kaskad anormal erken trofoblast invazyonu ve anormal plasantasyonla sonuçlanır. PCOS hastalarında oosit kalitesi, fertilizasyon ve implantasyon oranları normal olsa bile: fetal hiperandrojenizm, özellikle üreme ve metabolizma ile ilgili genleri etkileyerek epigenetik programlamayı bozabilir (Barker hipotezi).

Palomba ve arkadaşlarının çalışmasında PCOS ve non-PCOS hastalara ait trofoblastik ve desidual dokunun histolojik analizi ve plasentaların makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesi yapıldığında; mikroskopik

plasental lezyonların, koryonvillit ve intervillözitin hiperandrojenemik PCOS grubunda fazla olduğu gösterilmiştir (58).

PCOS hastalarında % 40'lara varan oranlarda erken gebelik kayıpları bildirilmiştir (59). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda, PCOS daha yüksek oranlarda saptanmaktadır (60). 2020'de yayınlanan 11182 PCOS nedeni ile IVF uygulanan hasta dahil edildiği literatürün bir derleme ve meta-analizinde, yüksek BMI ve insülin direncinin artmış spontan abortus riski ile ilişkili olduğu; anormal kromozom veya hiperandrojeneminin ilişkili olmadığı gösterilmiştir (61).

Anormal plasentasyonun yanı sıra, metabolik sendrom, insülin direnci ve uterin faktörler de gebeliğin prognozunu belirleyen önemli faktörlerdir. Lucinda ve arkadaşlarının 1966-2010 yılları arasında yayınlanan tüm çalışmaları inceledikleri ve 23 çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde gebelikte PCOS'un daha yüksek gestasyonel diyabetes mellitus, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, erken doğum, sezaryen doğum, operatif vajinal doğum, SGA ve LGA ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Sadece gestasyonel diyabetes mellitus, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, erken doğum ve SGA bebekler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (62).

VII. Müllerian Sistem Embriyolojisi

Kadın ve erkek üreme sisteminin gelişimi postnatal aşamada tamamlansada temelleri intrauterin hayatta atılmaktadır. Dış genitalya, gonadlar ve iç duktal komponentin kusursuz işlemesi ve bileşimi karşımıza normal reproduktif gelişim olarak çıkmaktadır.

Üreme sisteminin gelişiminde ilk dönem olan indifferent veya ambisexual dönemde gerek erkek ve gerekse dişi üreme sisteminin embriyolojik gelişim özellikleri tamamen aynıdır. Embriyonun geliştiği ilk 6 haftayı içine alan bu dönemde embriyonun cinsiyeti morfolojik olarak henüz belirlenmemiş durumdadır.

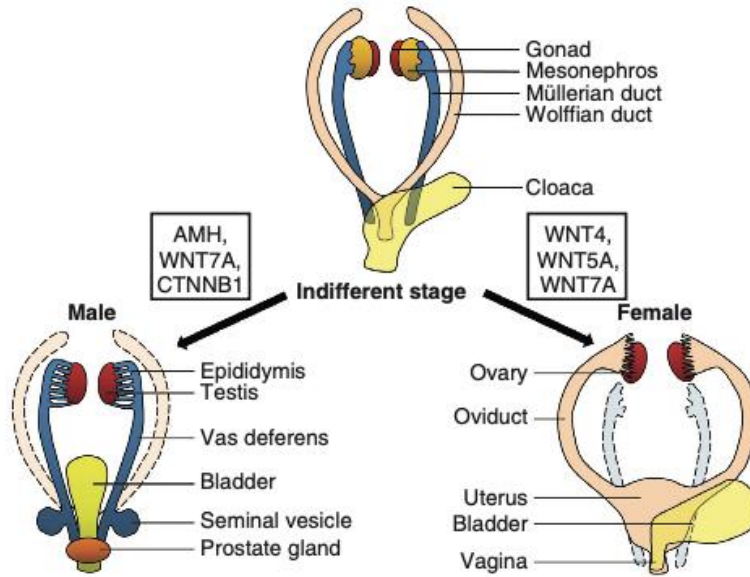
Embriyonun incelenmesinde, gerek erkek ve gerekse dişi genital sistemin iletili yollarını oluşturacak olan her iki kanal da (Mezonefrik- Wolffian

ve Paramezonefrik-Müllerian kanallar) embriyoda ilk 6 haftada bir arada bulunurlar.

Embriyo kural olarak öncelikle dişi geliştirmek üzere programlanmıştır. Bu nedenle ilerleyen dönemde paramezonefrik kanalların gelişim yönü cinsiyet hakkında belirleyici rol oynamaya başlar.

Gelişim sürecinde eğer embriyonun cinsiyeti erkek ise Y kromozomu üzerinde yer alan SRY (Yp11.3) geni aktivasyonu sonucu salınan TDF (Testis Determining Factor=Testis Belirleyici Faktör) embriyodaki dişiye ait yapıları oluşturacak Paramezonefrik (Müllerian) kanalların gerilemesine neden olur. TDF yanında Sertoli hücrelerinden salınan AMH ve Leydig hücrelerinde salınan Testosteron ile paramezonefrik kanalların regresyonu sağlanır.

Sonuç olarak embriyoda Y kromozomunun varlığına bağlı olarak erkek ya da dişi yönde fenotipik gelişim görülür.



Şekil-9: İndifferent Dönem.

Müllerian kanalda WNT7A'nın ekspresyonu, AMHR2 üretimini indükler ve Müllerian kanal AMH'ye duyarlı hale getirir. SRY eksprese edildiğinde, farklılaşmamış gonad, AMH üreten ve Müllerian kanalın regresyonuna neden olan testis haline gelir. Testis ayrıca testosteron üretimi yoluyla Wolffian kanalının korunmasına da izin verir. SRY ifade edilmediğinde, Müllerian kanal

korunur ve dişi üreme sistemine dönüşür; bu süreç, Wnt sinyal yolunun farklı üyelerinin ekspresyonunu gerektirir. Aynı zamanda farklılaşmamış gonad over olduğu için testosteron üretilmez ve Wolffian kanal korunmaz.

VII.A. Müllerian Diferansiasyonun Kronolojisi

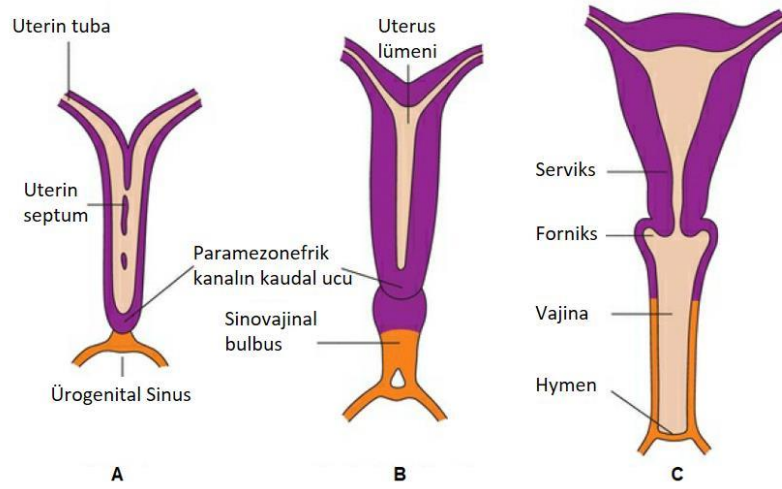
Müllerian kanallar simetrik çift yapılardır. Bu kanalların embriyolojik biçimlenme süreci 3 evrede incelenebilir; organogenez, duktal füzyon ve septal rezorpsiyon.

Bir çift Müllerian kanalın oluşumu ve gelişimi, gestasyonun 6. haftasından sonra başlar. Bu evrede sürecin kesintiye uğraması, uterin agenezi/aplazi/hipoplazi veya unikornuat uterus ile sonuçlanır.

Intrauterin 8. haftada Müller kanalları pelvise uzanır, wolf kanallarını çaprazlayarak önüne geçer ve uterovajinal primordiyumu oluşturmak üzere birleşirler. Sekizinci haftaya kadar Wolffian ve Müllerian kanallar birlikte bulunur. Bu haftadan sonra normal embriyonel gelişimde sadece bir kanal kalır, diğeri fetal dönemin üçüncü ayında kaybolur.

Füzyonun sekteye uğraması, bikornuat uterus veya uterus didelfise neden olur. Müllerian kanallar birleştiğinde meydana gelen uterovajinal primordiyum içinde kalan septum, gestasyonun 9-12.haftalarında rezorbe olur. Septum kaybolmadığı takdirde, septat veya arkuat uterus anomaliği görülür.

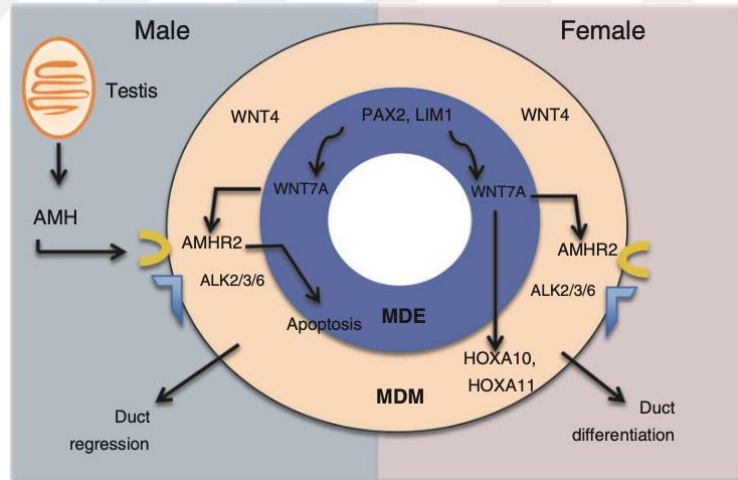
AMH yokluğunda, paramezonefrik kanallar (Müllerian kanal) orta hatta birleşerek fallop tüplerini, uterus ve vaginanın 1/3 üst kısmını geliştirecektir. Kranial kısımdan tubalar gelişir. Kaudal uçlar ise birbiriyle birleşir ve birleşmiş Müllerian kanalların kaudal ucu 10. haftaya kadar ürogenital sinüse ulaşır. Daha sonra Müllerian duktusun internal kanalizasyonu sonucu septum ile bölünmüş iki kanal oluşur. Septum kaudalden sefale rezorbe olur ve bu işlem 20. haftada tamamlanır. Gebeliğin yirminci haftasına kadar uterus mukozası tamamen endometriuma farklılaşacaktır (63).



Şekil-10: Müllerian Kanal Gelişiminin Aşamaları

A.9. Hafta, Uterus septumunun kaybolması. B. Üçüncü ayın sonu, Sinovajinal bulbus C. Yenidoğan.

VII.B. Moleküler Temelleri



Şekil-11 : "Fate".

Her iki cinsiyette de PAX2 ve LIM1, kanal spesifikasyonu ve elongasyonu sırasında ifade edilir. Bu genler, Müllerian kanal epitelinde WNT7A'nın ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak düzenler.

WNT7A, Müllerian kanal mezenşiminde AMHR2'nin ekspresyonunu aktive edebilir. WNT4, Müllerian kanal mezenşiminde de eksprese edilir. AMH tip I reseptörleri (ALK2/3/6), AMH sinyalleşmesinde de rol oynar. Sadece

erkeklerde, gelişmekte olan testis tarafından salgılanan AMH, tip I reseptörleri almak için AMHR2'ye bağlanır ve hücre içi Smad sinyalini başlatarak metaloproteazların aktivasyonuna, apoptozise ve Müllerian kanal regresyonuna yol açar. Dişilerde ise fetal AMH eksikliği, regresyondan ziyade daha fazla kanal gelişimine izin verir. WNT7A, kanal farklılaşmasında yer alan Hox genlerini aktive edebilir (64).

AMH sinyalinin, Müllerian kanallarının regresyonunu düzenlemek için WNT yolu ile etkileşime girdiği hipotezini destekleyen birkaç veri üretilmiştir. Özellikle Müllerian kanalların gelişiminde rol oynayan WNT7A, Müllerian kanalı çevreleyen mezenşimde AMHR2 ekspresyonu için kanal epitelinde gereklidir. Böylece WNT7A, Müllerian kanalı AMH'ye duyarlı hale getirir; buna göre, WNT7A geninde boş bir mutasyon taşıyan erkek farelerde Müllerian kanal regresyonu başarısız olur.

Kanonik WNT yolunda, Wnt ligandlarının aynı kökenli reseptörlere bağlanması β -katenin (CTNNB1) nükleer birikimine neden olur; β -katenin, upstream hedef genlerin aktivasyonunu teşvik etmek için kofaktörlerle bir kompleks oluşturur. CTNNB1, erkek farelerin Müllerian kanallarının mezenşiminde şartlı olarak ablasyona uğratıldığında, kanal regrese olmaz.

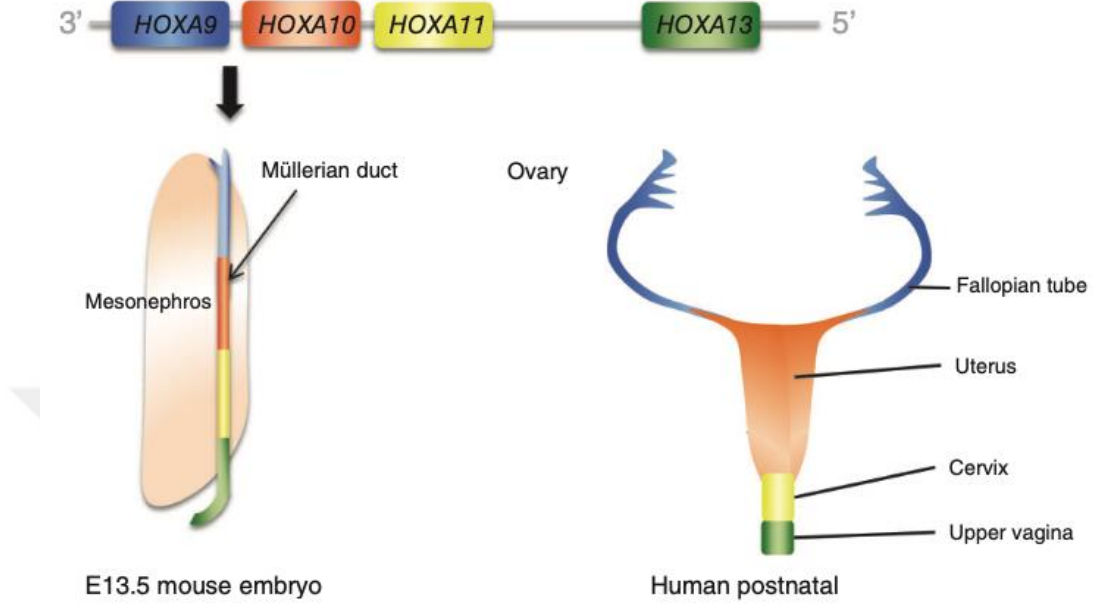
Mezenkimde CTNNB1'in olmaması, bu hücrelerde AMHR2 ekspresyonunu etkilemez; bu da WNT7A sinyalinin etkilenmediğini ve kanal regresyonu sırasında mezenşimde CTNNB1 aktivasyonundan başka bir WNT'nin sorumlu olduğunu gösterir.

WNT4 iyi bir adaydır, çünkü AMH'nin, gerilemesi sırasında erkek farelerin kanal mezenşiminde WNT4'ün ekspresyonu için gerekli ve yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak Müllerian kanalların mezenşiminde WNT4 bulunmayan erkeklerde kanal regresyonunda herhangi bir kusur görülmez.

Bu sonuçların, WNT4 floxed alelini verimli bir şekilde yeniden birleştirmek için yeterince yüksek olmayan bir cre aktivitesine sahip olabilecek bir koşullu yıkım modeli (AMHR2-Cre) kullanılarak elde edilmiş olması dikkat çekicidir.

Ayrıca, çalışmalar AMH'nin Müllerian kanalı çevreleyen mezenşimde WNT/ β -katenin sinyallemesinin bir inhibitörü olan Wif1 ekspresyonunu

indüklediğini göstermiştir. Wif1'in yıkılması, in-vitro olarak ürogenital traktta Müllerian kanal regresyonunu bozmaktadır.



Şekil-12 : HOXA Gen Ekspresyonunun Fare ve İnsanda Şematizasyonu.

Dişilerde Müllerian kanal gelişimi için Hox ve Wnt genlerinin önemi göz önüne alındığında, bu moleküler düzenleyiciler MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster- Hauser) bağlamında incelenmiştir.

HOXA10, HOXA11 ve HOXA13'ün fare Müllerian kanal gelişiminde gösterilen rolüne rağmen, insanlarda MRKH ile bağlantılı hiçbir HOX gen mutasyonu yoktur. Bununla birlikte, HOXA13 mutasyonları, erkeklerde hipospadias ve kısa parmaklar; çift vajina veya çift uterus-serviks gibi kadın reproduktif sistemi kusurları ile karakterize otozomal dominant bir durum olan HFG (Hand-Food- Genital) ile bağlantılıdır.

Bu anormallikler, insanlarda embriyogenez sırasında uygun Müllerian kanal füzyonunun başarısızlığına bağlanabilir. Kemirgenlerdeki durumun aksine (**Şekil-12**), insanlarda kaudal olarak birleşerek tek (simpleks) uterus, vajina ve serviks oluşturur. HOXA13'ün çoğaltılması ve poli-alanin ekspresyonları da HFG ile bağlantılıdır.

Dişi reproduktif sisteminin çoğu anomalisi aslında bilinen genlerdeki mutasyonlarla açıklanamaz, bu da diğer nedensel genlerin varlığına, düzenleyici bölgelerdeki mutasyonlara ve/veya ksenoöstrojenler (örn., nonsteroidal östrojen, DES) gibi çevresel faktörlerin rolüne işaret eder.

Gene name	Molecule encoded	Animal model (mouse or chicken)	Human phenotype when mutated	Reference
Formation				
<i>Pax2</i>	Paired box Transcription factor	Müllerian agenesis	NA	(Atsuta & Takahashi, 2016; Torres et al., 1995)
<i>Lim1 (Lhx1)</i>	Homeodomain Transcription factor	Müllerian agenesis	MRKH	(Kobayashi et al., 2004; Ledig et al., 2011; Ledig et al., 2012; Sandbacka et al., 2013)
<i>Emx2</i>	Homeodomain Transcription factor	Müllerian agenesis	NA	(Liu et al., 2015; Miyamoto, Yoshida, Kuratani, Matsuo, & Aizawa, 1997)
<i>Fgf signaling /Fgfr2</i>	Fibroblast growth factor	Impaired specification (chicken)	NA	(Atsuta & Takahashi, 2016)
<i>Bmp's (Bmp2, Bmp4)</i>	Secreted TGF- β family member	Impaired specification (chicken)	NA	(Atsuta & Takahashi, 2016)
<i>Wnt4</i>	Secreted Wnt growth factor	Müllerian agenesis, reduced uterine glands	MRKH	(Biaison-Lauber et al., 2007; A. B.-L. Philibert et al., 2008; P. Philibert et al., 2011; Vainio et al., 1999)
<i>Wnt9b</i>	Secreted Wnt growth factor	Müllerian agenesis	MRKH	(Carroll et al., 2005; W. Ma et al., 2015)
<i>Ctnnb1</i>	Encodes β -catenin, a Wnt signal transduction factor; Cell adhesion	Hypotrophic uterine horns, coiled oviducts, uterine metaplasia	NA	(Arango et al., 2005; Deutscher & Hung-Chang Yao, 2007; Jeong et al., 2009)
Retinoic acid Receptors (<i>Rara</i> , <i>Rarb</i>)	Nuclear receptor	Mouse compound mutants show varying degrees of Müllerian agenesis or hypoplasia	NA	(Mendelsohn et al., 1994)
Regression				
<i>AMH (Anti-Müllerian Hormone)</i>	Hormone; Secreted TGF- β family member	Persistent Müllerian duct	PMDS; ectopic FRT in males	(Behringer et al., 1994; Belville, Josso, & Picard, 1999; Belville et al., 2009; di Clemente, Josso, Gouedard, & Belville, 2003; W. Ma et al., 2015; Mishina et al., 1996; Salehi et al., 2012)
<i>AMH-R type2 (Amhr2)</i>	Secreted TGF-B family type II; Ser/Thr transmembrane receptor	ectopic FRT in males	PMDS	(Belville et al., 1999; Belville et al., 2009; di Clemente & Belville, 2006; Mishina et al., 1996; Salehi et al., 2012)
<i>Wnt7a</i>	Secreted Wnt growth factor	Ectopic FRT in males (mouse)	NA	(Parr & McMahon, 1998)
Differentiation				
<i>Wnt7a</i>	Secreted Wnt growth factor	Transformation of fallopian tube to uterus and uterus to vagina in females	NA	(Miller & Sassoon, 1998; Parr & McMahon, 1998)
<i>Hoxa10</i>	Homeodomain Transcription factor	Homeotic transformation of uterus to fallopian tube (mouse)	Defects in MD fusion	(Benson et al., 1996; Cheng et al., 2011; Ekici et al., 2013)
<i>Hoxa11</i>	Homeodomain Transcription factor	Partial homeotic transformation of uterus to Fallopian tube	NA	(Branford, Benson, Ma, Maas, & Potter, 2000; Gendron et al., 1997)
<i>Hoxa13</i>	Homeodomain Transcription factor	Homeotic transformation of cervix to uterus; agenesis of caudal MD	HFG	(Post, Margulies, Kuo, & Innis, 2000; Warot, Fromental-Ramain, Fraulob, Chambon, & Dolle, 1997)
<i>Estrogen receptor-alpha (ER-α)</i>	Steroid nuclear receptor	MD development impaired (chicken)	Abnormalities of MD development (DES exposure)	(Laronda et al., 2013; Mattsson, Olsson, & Brunstrom, 2011; Stoll, Ichas, Fauconau, & Maraud, 1993a, 1993b)

DES = Diethylstilbestrol; FRT = Female Reproductive Tract; HFG = Hand-Foot-Genital; MRKH = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (dysplasia or absence of vagina and uterus); NA = not available; PMDS = Persistent Müllerian Duct Syndrome.

Şekil-13: Reprodüktif Sistem Gelişiminde Rol Alan Genler.

VII.C. Müllerian Sistem Anomalilerinin Sınıflandırılması

Müllerian sistem anomalilerini embriyolojik gelişim süreçlerine göre sınıflandırılacak olur ise 3 ana gruba ayrılırlar.

- 1. Organogenez Defekti:** Müllerian kanalların gelişimindeki kusurlar ageneziye veya hipoplaziye yol açar.
- 2. Füzyon Defektleri:** Uterus ve üst vajen oluşumunu sağlar.
 1. Horizontal füzyon veya birleşme defekti: Parsiyel horizontal füzyon defekti bikornuat uterusu ve komplet horizontal füzyon defekti uterus didelfise neden olur.
 2. Vertikal füzyon veya birleşme defekti: Vertikal füzyon defekti imperfore hymen ve transvers vajinal septuma neden olur.
- 3. Septal Rezorpsiyon ve Kanalizasyon Defektleri:** Septal rezorpsiyon defekti; defektin derecesine bağlı olarak komplet septat uterus, parsiyel septat uterus veya arkuat uterus şeklinde değişiklik gösterir.

Bilimsel araştırmaların güvenilirliği ve sürdürülebilirliğinin yanı sıra, vaka yönetiminde de standardizasyonun ve kolaylaştırılmanın sağlanması amacı ile uluslararası klasifikasyon sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemler sık görülen anomalilerin ortak isimlendirilmesi, basitçe klasifiye edilmesi ve yönetilmesi prensibine dayanmaktadır. Ancak unutulmaması gereken nokta; uterin anomalilerin “unique” olduğudur. Genetik ve epigenetik nedenler gözönünde bulundurulduğunda eşlik eden pek çok ürogenital trakt ve üriner sistem anomalisinin yanı sıra ek Müllerian anomalilerin de olabileceği unutulmamalıdır.

2013'te yayınlanan ESHRE/ESGE konsensüsü da bu prensiplere dayanmaktadır. Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu/ Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu (European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynecological Endoscopy-ESHRE/ESGE) ortak çalışmasıyla ‘Konjenital Uterin Anomaliler’ (CONUTA) adını verdikleri yeni bir klasifikasyon yayınlanmıştır.

ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemi anatomiye dayalıdır. Anomaliler, aynı embriyolojik orijinden kaynaklanan uterus anatomik deviasyonlarını ifade eden ana sınıflara ayrılır:

U0: Normal uterus.

U1: Dismorfik uterus (a:T-Shape b:İnfantil c:Diğerleri).

U2: Septat uterus (a:Parsiyel b:Komplet) - Uterin kavite fibromüsküler septum ile bölünmüştür, ancak uterus normal dış kontüre sahiptir.

U3: Bikorporeal uterus (Uterus iki ayrı uterin horn bulundurur ve her iki uterin horn da tuba ve overlerle bağlantılıdır. Tek ya da çift serviks bulunur. Nadiren de çift vajen bulunur.)

U4: Hemi-uterus (Unicorn)–Tek bir fallop tüpüne bağlı sadece bir uterin horn mevcuttur ve diğer uterin horn ve tuba yoktur ya da gelişmemiştir.

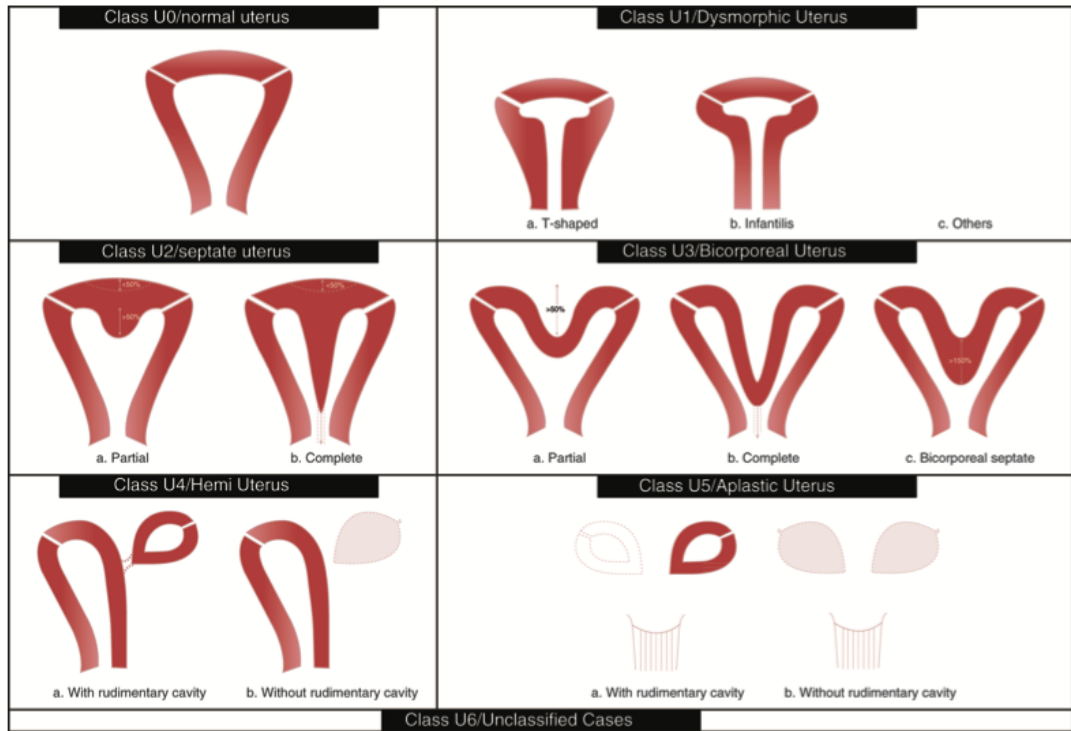
U5: Aplastik/ Displastik Uterus

U6: Sınıflandırılmamış Malformasyonlar

Servikal ve vajinal anomaliler birbirinden bağımsız olarak klinik önemi olan alt sınıflara ayrılır (65).

	Main class Uterine anomaly	Main sub-class	Co-existent sub-class Cervical/vaginal anomaly
Class 0	Normal uterus		Cervix
Class I	Dysmorphic uterus	a. T-shaped b. Infantilis	C0: Normal C1: Septate C2: Double 'normal'
Class II	Septate uterus	a. Partial b. Complete	C3: Unilateral aplasia/dysplasia C4: Aplasia/dysplasia
Class III	Dysfused uterus (including dysfused 'septate')	a. Partial b. Complete	Vagina
Class IV	Unilaterally formed uterus	a. Rudimentary horn with cavity (communicating or not) b. Rudimentary horn without cavity/aplasia (no horn)	V0: Normal vagina V1: Longitudinal non-obstructing vaginal septum V2: Longitudinal obstructing vaginal septum V3: Transverse vaginal septum/imperforate hymen V4: Vaginal aplasia
Class V	Aplastic/dysplastic	a. Rudimentary horn with cavity (bi- or unilateral) b. Rudimentary horn without cavity (bi- or unilateral)/aplasia	
Class VI	Unclassified malformations		

Şema-1: ESHRE/ ESGE Konjenital Anomaliler Klasifikasyonu ve Subklasifikasyonu



Şema-2: Uterus Anomalilerinin ESHRE/ESGE Sınıflandırması
(Sınıf U2: uterus duvarı kalınlığının %0,50'si internal indentasyon ve düz veya girintili dış kontur ,%50'si, Sınıf U3: eksternal indentasyon uterus duvarı kalınlığının %0,50'si , Sınıf U3b: orta hattaki fundal indentasyon genişliği uterin duvar kalınlığının %150'si).



ESHRE/ESGE classification
Female genital tract anomalies



Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly	
Main class	Sub-class	Co-existent class	
U0	Normal uterus	C0	Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others	C1	Septate cervix
		C2	Double 'normal' cervix
		C3	Unilateral cervical aplasia
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C4	Cervical aplasia
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	V0	Normal vagina
		V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)	V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
		V4	Vaginal aplasia
U6	Unclassified malformations		
U		C	V

Associated anomalies of non-Müllerian origin:

Drawing of the anomaly

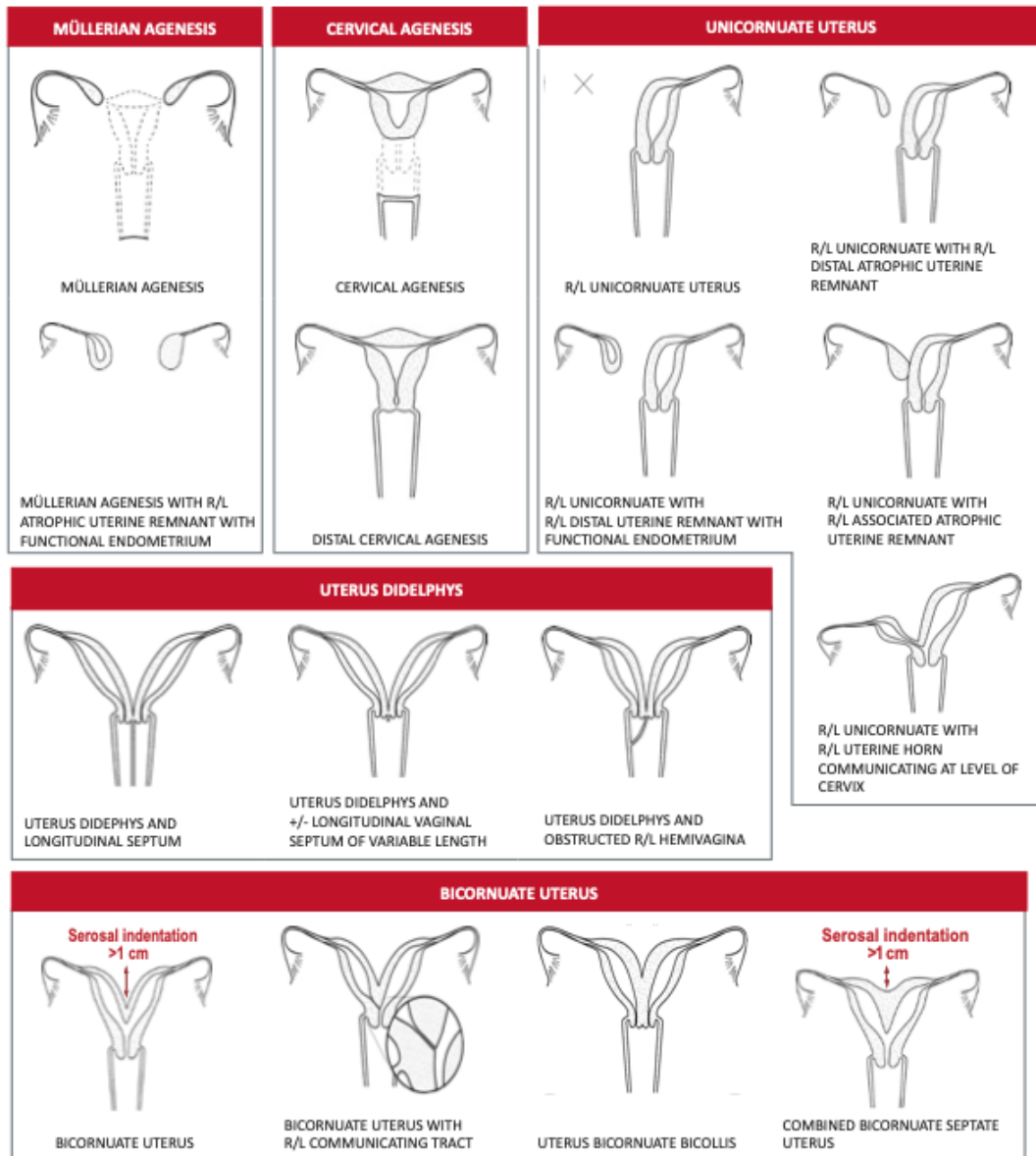
Şema 3: Yeni ESHRE/ESGE Sınıflandırma Sistemine Göre Kadın Genital Sistem Anomalilerinin Sınıflandırılması

2021’de ise ASRM Müllerian Anomali Sınıflandırması 2021 (MAC2021), birkaç hedef göz önünde bulundurularak oluşturulmuştur:

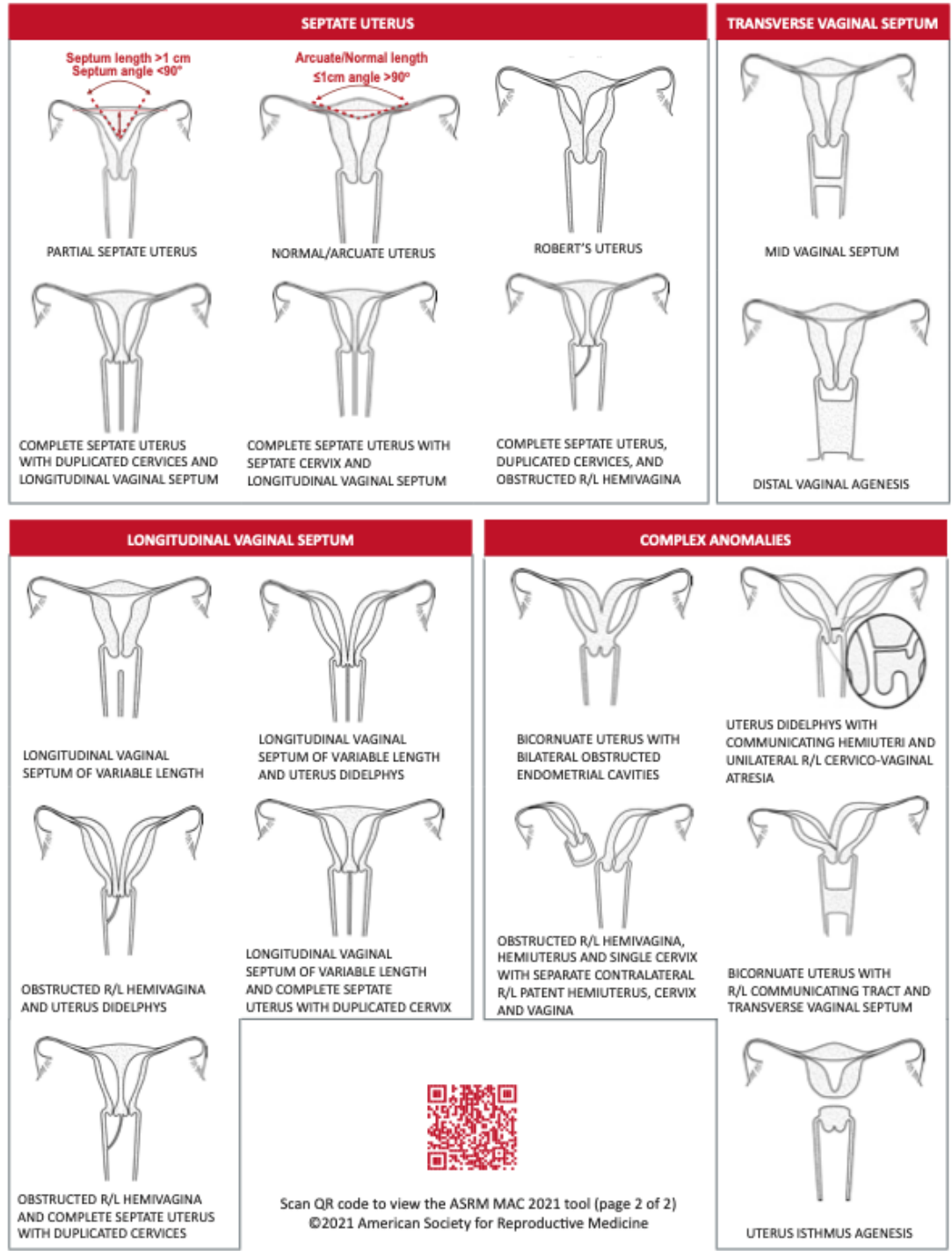
- I. 1988 AFS Sınıflandırma Güncellemesinin bilinen güçlü yönleri, basitliği ve tanınabilirliği üzerine inşa etmek ve etkileşimli bir format kullanarak servikal ve vajinal anomalileri içerecek şekilde sınıflandırmayı genişletmek
- II. Sayısız ve çeşitli Müllerian anomaliler hakkında farkındalığı artırmak
- III. İletişimi basitleştirmek ve bilimsel veri tabanlarında aramaları kolaylaştırmak için terminolojiyi standardize etmek
- IV. Sunum, teşhis ve tedavi ile ilgili bilgileri içeren bir eğitim aracı oluşturun
- V. Tıbbi uzmanlık alanlarındaki her düzeydeki sağlayıcılara, kursiyerlere ve öğrencilerin kullanabilirliği
- VI. Hasta farkındalığını teşvik etmek

MAC2021, Müllerian anomalileri görünüm, sunum ve tedavideki benzer unsurlara dayalı olarak 9 kategoride sınıflandırır. Müllerian anomaliler bir gelişim sürekliliğini temsil ettiğinden ve birçoğunun birleşik unsurları olduğundan, bazı anomaliler birden fazla kategoride görünebilir:

1. Müllerian Agenezi
2. Servikal Agenezi
3. Unicornuate Uterus
4. Uterus Didelphys
5. Bicornuate Uterus
6. Septate Uterus
7. Longitudinal Vaginal Septum
8. Transvers Vaginal Septum
9. Kompleks Anomaliler



Şema- 4: MAC2021 Aracı. (78)



Şema-5: MAC2021 Aracı. (78) (devamı)

ASRM, MAC2021 Klasifikasyonu'nun kolay kullanımı için bir veritabanı oluşturmuş ve çevrimiçi olarak vaka tanı ve yönetimin algoritmalarına ulaşma olarak sağlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Araştırmanın Özellikleri ve Kronolojisi

Prospektif tasarlanan çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'nde 14/10/2020 tarihi itibarı ile; PCOS veya açıklanamayan infertilite endikasyonları ile IVF uygulanan hastalar dahil edildi. Tüm hastalar çalışmanın amacı, kaydedilecek veriler, elde edilecek verilerin bilime ve klinik yönetime katkısı açısından ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Laboratuvar tetkiklerinin infertilite tanılı hastalarda rutin olarak istenen tetkikler olduğu, kanıta dayalı tıp perspektifinde gerekli olan doğru klinik uygulamalar dışında ek tanı ve tedavi girişimi yapılmayacağı anlatıldı. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınarak prospektif kohorta dahil edildi.

PCOS tanısı 2018 Uluslararası PCOS Klavuzu (Monash) kriterlerine; açıklanamayan infertilite tanısı infertilite nedenlerinin ekartasyonuna dayalı olarak konuldu. PCOS grubuna 33, Açıklanamayan İnfertilite grubuna 50 hasta dahil edildi.

II. Etik Kurul Onayı

Etik kurul onayı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14/10/2020 tarihli ve 2020-18/17 nolu toplantısında alınan kararı ile alındı. Çalışmamızın verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanıldı ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler araştırma raporu da dahil olmak üzere kesinlikle üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmadı. Çalışmanın tasarım, uygulama ve analiz aşamalarında herhangi bir kurum ya da kuruluş ile çıkar ilişkisi kurulmadı.

III. Araştırma Protokolü ve Dahil Edilen Veriler

Çalışma prospektif olarak tasarlandı. 14/10/2020 ile 01/02/2022 tarihleri arasında aydınlatılmış onam vererek çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden hastalar, tanı anından itibaren hasta takip listesine eklendi.

III.A. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 20-40 yaş arasında, PCOS veya açıklanamayan infertilite tanısı alan ve IVF uygulanan hastalar dahil edildi. <20 yaş ve >40 yaş olan veya başka bir infertilite nedeni saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

III.B. Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması

Hasta takip listesine kaydedilen tüm hastaların verileri çalışma öncesi hasta spesifik olarak oluşturulan şablonlara kaydedildi.

Tedavi öncesi hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKI), sigara kullanımı ve sistemik hastalık verileri kaydedildi. Klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak hirsütizm varlığı Ferriman Gallwey (mFG) skoru ile, alopesi varlığı ise Ludwig Klasifikasyonu'na göre derecelendirildi. mFG skorunda 9 anatomik bölge 0-4 arasında puanlandı ve >8 hirsütizm olarak kabul edildi.

Tüm hastaların menstrüel siklusun 3. günündeki FSH, LH ve estradiol düzeyleri, midluteal (menstrüasyonun 21. günü) progesteron düzeyleri ve siklus bağımsız AMH düzeyleri kaydedildi. Midluteal progesteron değeri <3 ng/ml olan hastalar anovulatuvar olarak değerlendirildi.

Hipotalamo-hipofizer aksa ait diğer patolojilerin ve anovulasyon nedenlerinin ekartasyonu açısından tüm hastaların prolaktin ve TSH değerlendirmesi yapıldı.

PCOS tanısı 2018'de yayınlanan Uluslararası PCOS Klavuzu'na dayanarak konuldu. Anovulasyon, klinik hiperandrojenizm veya ultrasonografik olarak PCO (her iki overde, over başına folikül sayısı ≥ 20 ve/veya over hacmi ≥ 10 ml) morfolojisi kriterlerinden herhangi ikisine sahip olan ve PCOS tanısı alan hastaların IR açısından HbA1c ve OGTT sonuçları; biyokimyasal hiperandrojenizm açısından total testoteron, serbest testosteron,

DHEA-S, androstenedion ve 17-OH Progesteron değerleri saptandı. Rastgele androjen monitörizasyonu yapılmadı.

Laboratuvar tetkikleri için hastalardan EDTA'lı tüpe 5 cc periferik kan alındı. Örnekler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Laboratuvarı'nda endikasyon dahilinde analizler edilerek, çevrimiçi hastane sistemine yansıtıldı. Serum AMH analizinde ultrasensitif ELISA kiti kullanıldı.

Over rezerv değerlendirilmesi 2 boyutlu TV-USG ile jinekolojik masada litotomi pozisyonunda gerçekleştirildi. Menstrüel siklusun 2. gününde yapılan TV-USG ile her iki over için antral follikül sayısı kaydedildi.

Uterin kompartmana ait polip, myom vb patolojiler menstrüel siklusun 2. gününde yapılan TV-USG ile ekarte edildi. Uterin anomali açısından coronal ve sagittal planda her sekans taranarak ultrasonografi bir senior kontrolünde gerçekleştirildi. Endometrial kavitenin ekspansiyonunundan da faydalanılarak daha iyi vizüelizasyon sağlanması avantajı düşünülerek şüpheli hastalarda menstrüel siklusun 21. gününde yeniden ultrasonografi gerçekleştirildi. Adenomyozis (MUSA kriterlerine göre) varlığında hastalar endometriozis perspektifinde değerlendirilerek açıklanamayan infertilite grubundan dışlandı.

Tubal patensinin ve uterin anomali varlığının değerlendirilmesi açısından hastalara histerosalpingografi (HSG) uygulandı. Bilateral tubal oklüzyon varlığında, cornual spazm ofis histeroskopi yapılarak ekarte edilemedi ise hastalar tubal faktör infertilitesi olarak kabul edilerek çalışmadan çıkarıldı.

TV-USG veya HSG ile saptanan uterin anomali varlığında; 2013 ESHRE/ ESGE Klasifikasyonuna göre sınıflandırma gerçekleştirildi. Uterin anomalinin yönetimi bireyselleştirildi.

Erkek faktör açısından semen analizi 3 günlük cinsel abtinens sonrası yapıldı ve WHO semen kriterleri baz alınarak değerlendirildi. Anormal semen parametresi ya da morfolojisi varlığında hastalar çalışmadan dışlandı.

Kadın ve erkek infertilitesine dair bilinen tüm faktörler dışlandığında hastalar açıklanamayan infertilite olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi.

III.C. Stimölasyon Protokolü

Hastalar PCOS ve açıklanamayan infertilite olarak randomize edildikten sonra siklusun 21. günü TV-USG ile değerlendirildi ve hastalara antral folikül kohortunun senkronize gelişimi açısından 2 mg oral estradiol ile östrojen priming uygulandı.

Siklusun 2. gününde yaş, AFC, bazal FSH, estradiol değerleri, önceki siklus verileri (var ise) ve VKI baz alınarak hastalara gonadotropin ile stimölasyon başlandı. Önde giden folikül >12 mm olduğunda tedaviye gonadotropin antagonisti (Cetrorelix 0.25 mg) eklendi.

PCOS grubunda analog trigger, açıklanamayan infertilite grubunda hcg trigger uygulandı. Trigger sonrası 36. saatte oosit pick-up (OPU) işlemi gerçekleştirildi. PCOS grubunda yalnızca 2 hastaya fresh embriyo transferi yapılırken, 31 hastada freeze all prosedürü uygulandı ve 5. gün dondurulmuş embriyo transferi gerçekleştirildi. OHSS açısından ultrasonografi verilerine ve estradiol monitörizasyonuna dikkat edildi.

III.D. Sonuçların Takibi ve Kaydedilmesi

Transfer sonrası gebelik sonuçları negatif, biyokimyasal gebelik, ektopik gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum olarak kaydedildi.

Klinik gebelik ultrasonografik olarak intrauterin, fetal kardiyak aktivitenin (FKA+) saptandığı fetal nodun varlığı olarak kabul edildi. Canlı doğum tanımı, 24. haftanın üzerindeki canlı doğumlar olarak yapıldı.

Devam eden gebelikler ve gebeliğe dair komplikasyonlar takiplerine merkezimizde devam eden hastalarda IVF Gebe Polikliniği takiplerinde saptandı ve kaydedildi. Dış merkez takipli olmak isteyen hastalar her trimester aranarak gebeliğe dair bilgileri alındı. Hasta alımı 01/02/2022'de sonlandırıldığında FKA(+) olan fetüsler devam eden gebelik olarak kabul edildi ve kaydedildi.

Canlı doğum verileri yine merkezimizde direkt olarak veya dış merkezde doğumu gerçekleştiren hastalar için telefon aracılığı ile alındı. Doğum haftası, ağırlığı, doğum şekli, endikasyonu, yenidoğan APGAR skoru ve neonatal komplikasyonları kaydedildi.

III.E. Verilerin Toplanması ve Analizi

Hasta verileri çevrimiçi veritabanı ve manuel siklus takip dosyaları üzerinden çift kontrol yapılarak veri tabanına aktarıldı. İstatistiksel analiz için ".sav" uzantılı Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0 dosyaları haline getirildi.

Çalışmada verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı. Hastalar PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite olmak üzere iki gruba ayrıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için T-testi, göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 83 hasta dahil edildi. Açıklanamayan infertilite grubunda 50, PCOS grubunda ise 33 hasta mevcuttu. PCOS grubunun yaş ortalaması $31,61 \pm 4,76$; açıklanamayan infertilite grubunun yaş ortalaması $32,18 \pm 3,67$ olarak saptandı. Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,538$).

PCOS grubunda ortalama BMI $27,39 \pm 5,32$ kg/m² iken, açıklanamayan infertilite grubunda $24,88 \pm 3,60$ kg/m² ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı ($p= 0,012$).

PCOS grubunda mFG skoru 5,45 (0-22) iken açıklanamayan infertilite grubunda ise 1,27 (0-14) ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (**Tablo 1**).

	PCOS (n=33)	Açıklanamayan (n=50)	p değeri
YAŞ	$31,61 \pm 4,76$	$32,18 \pm 3,67$	0,538
BMI (kg/m ²)	$27,39 \pm 5,32$	$24,88 \pm 3,60$	0,012
mFG	5,45 (0-22)	1,27 (0-14)	<0,05

Tablo – 1: Grupların Yaş, BMI ve mFG Değerlerinin Karşılaştırılması.

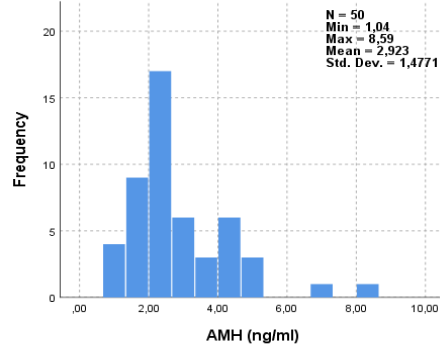
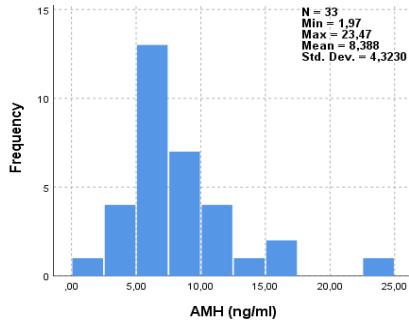
Klinik hiperandrojenizm açısından sorgulanan alopesi hiçbir hastada saptanmadı.

PCOS ve açıklanamayan infertilite grupları için bakıldığında prolaktin, TSH, FSH, Estradiol, total testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S, androstenedion, açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Serum AMH ve LH değerleri, PCOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Midluteal progesteron değeri ise anovulasyonu dökümente edecek biçimde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. LH/FSH oranı PCOS grubunda artmış olarak bulundu(**Tablo 2**).

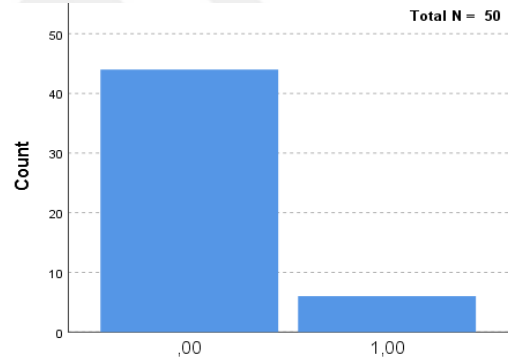
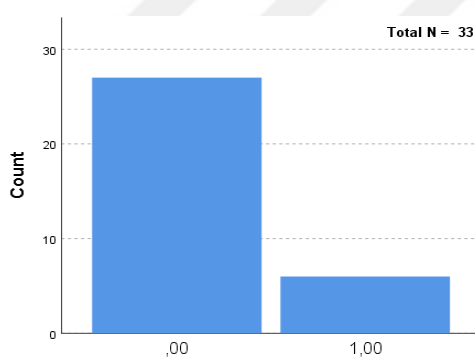
	PCOS	Açıklanamayan	p değeri
Prolaktin(μ g/L)	14,64 $\pm$ 6,1	14,50 $\pm$ 6,8	0,931
TSH	1,95 (0,4-5,9)	1,76 (0,42-4,47)	0,686
FSH (IU/L)	4,32 $\pm$ 1,5	4,62 $\pm$ 2,1	0,448
LH (IU/L)	5,44(0,9-15,3)	3,76(0,71-13)	0,045
LH/FSH Oranı	1,25	0,81	
Estradiol (ng/L)	76,15(22-273)	79,5(23-252)	0,838
Midluteal Progesteron (μ g/L)	1,04 (0,1-12,2)	7,86 (3-31,2)	<0,05
AMH (ng/ml)	8,39 (1,97- 23,47)	2,92 (1,1-8,59)	0,002
Total Testosteron (ng/dl)	0,64 (0,18-2,6)	0,38 (0,21-0,81)	0,055
17-OH Progesteron	1,62(0,06-4,89)	1,39 (0,4-3,4)	0,494
DHEA-S (μ g/dl)	254,78 $\pm$ 99	240,21 $\pm$ 86	0,733
Androstenedion (ng/ml)	3,10 (1,05-6,80)	3,86 (1,18-7,70)	0,846
Serbest Testosteron (ng/dl)	3,97 (1,14-12,8)		
Açlık Kan şekeri (mg/dl)	94,07 $\pm$ 13,9	93,90 $\pm$ 14	0,968
HbA1c (%)	5,34(4-7)	5,39(4,9-6,45)	0,839

Tablo – 2: Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.



Grafik – 1: PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite Gruplarının AMH Dağılımı.

PCOS grubunda ortalama AMH değeri 8,39 (1,97- 23,47) ng/dl iken, açıklanamayan infertilite grubunda 2,92 (1,1-8,59) ng / dl olarak saptandı(p=0,002). Her iki grubun AMH dağılımları Grafik-1’de gösterilmiştir.



Grafik – 2: PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite Grubunun HSG dağılımı (0: Normal HSG, 1: Uterin Anomali).

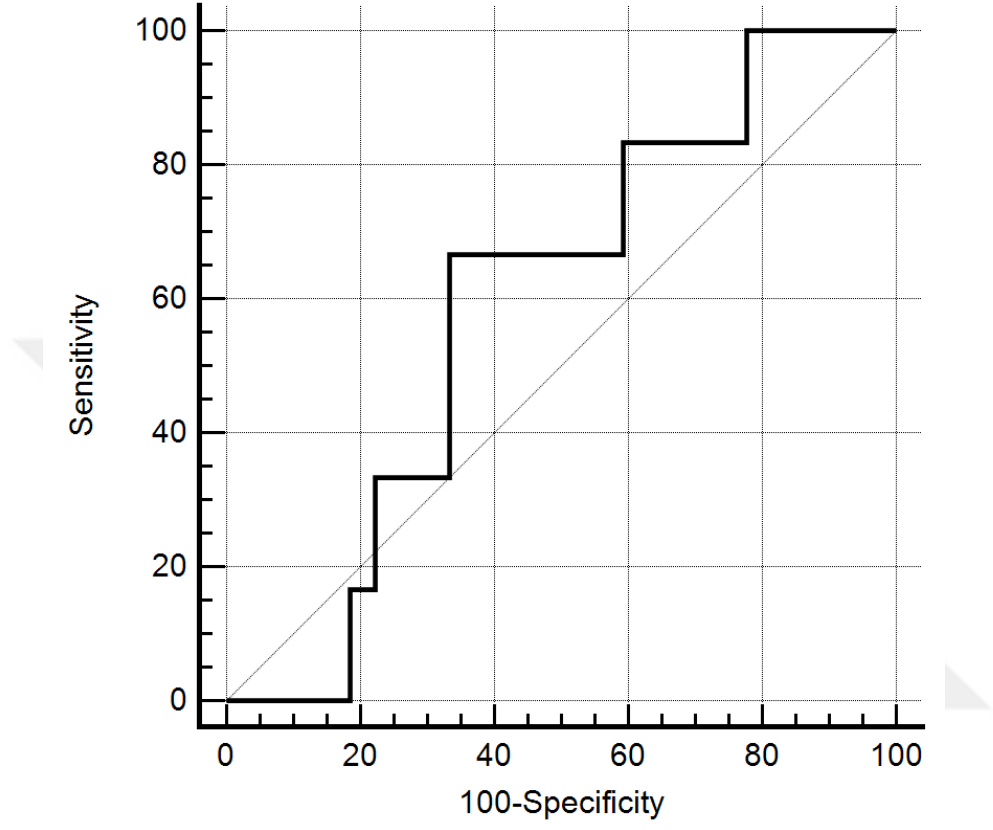
PCOS grubunda % 81,8 oranında normal uterin morfoloji saptanırken, açıklanamayan infertilite grubunda bu oran % 88,0 olarak saptandı. PCOS grubunda uterin anomali prevalansı, açıklanamayan infertilite grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,209)

	ESHRE/ ESGE KLASİFİKASYONU	PCOS (n=33)	AÇIKLANAMAYAN (n=50)
NORMAL	U0 Class U0/normal uterus 	%81,8 (n=27)	%88,0 (n=44)
SUBSEPTUM	U2a Class U2/septate uterus 	0	%2 (n=1)
SEPTUM	U2b Class U2/septate uterus 	%9,1 (n=3)	0
DİSMORFİK UTERUS	U1c Class U1/Dysmorphic Uterus 	%3 (n=1)	%2 (n=1)
	U1a Class U1/Dysmorphic Uterus 	%6,1 (n=2)	%8 (n=4)

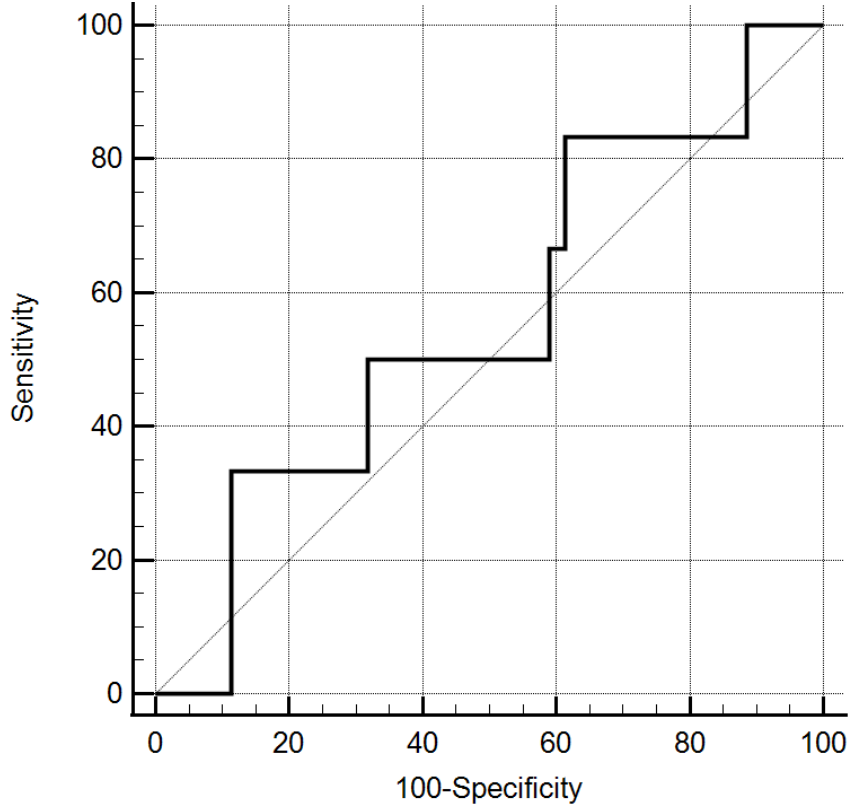
Tablo – 3: PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite Gruplarında Uterin Anomali Sınıflandırması ve Sıklığı.

PCOS grubunda 33 hastanın 6'sında uterin anomali saptandı. Bunlar ESHRE / ESGE'ye göre klasifiye edildiğinde 3 uterin septum (U2b) ve 3 dismorfik uterus (U1a n=2 ve U1c n=1) mevcuttu. Toplam uterin anomali insidansı PCOS grubu için %18,2 idi. Açıklanamayan inferilite grubunda ise 50 hastanın 6 hastada uterin anomali saptandı. Bunlar ESHRE/ ESGE'ye göre klasifiye edildiğinde 1 subseptum (U2a) ve 5 dismorfik uterus (U1a n=4 ve U1c

n=1) saptandı. Toplam uterin anomali insidansı açıklanamayan infertilite grubu için %12 idi.(Tablo 3)



Grafik- 3: PCOS Grubu İçin AMH ROC Eğrisi.



Grafik- 4: Açıklanamayan İnfertilite Subgrubu İçin AMH ROC Eğrisi.

PCOS ve açıklanamayan infertilite grubu arasında uterin anomali sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Serum AMH değeri, PCOS grubunda, açıklanamayan infertilite grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. (**Grafik 1-2**)

Subgrup analizine bakıldığında uterin anomali saptanan PCOS grubunda (n=6), yine uterin anomali saptanan açıklanamayan infertilite grubundaki hastalara (n=6) kıyasla serum AMH değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. (p=0,002) (**Tablo 4**)

	Hasta Sayısı	Ortalama AMH	p değeri
PCOS	6	7,26 ± 2,21	0,002
Açıklanamayan İnfertilite	6	2,56 ± 1,11	

Tablo- 4: Uterin Anomali Saptanan Grupta AMH Dağılımı.

Uterin anomali saptanan PCOS grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı AMH düzeyinin uterin anomali tipine etkisinin araştırılması amacı ile anormal uterin morfolojideki hastalar anomalinin tipine göre değerlendirildi.

PCOS grubunda rezorpsiyon anomalisi insidansı % 9,1 iken, açıklanamayan infertilite grubunda % 2 olarak saptandı. Prevalans açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Rezorpsiyon anomalisi açısından her iki grubun AMH değerleri örneklem küçüklüğü nedeni ile istatistiki olarak analiz edilemedi.

PCOS grubunda serum androjen düzeyleri ve uterin anomali sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, androstenedion ve 17-OH Progesteron değerleri ile uterin anomali varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

	Başlangıç AFC	Başlangıç GnRH Dozu	Toplam GnRH Dozu	MII Oosit	MI Oosit	GV	2PN	Blast	Embriyo
PCOS	30,97 (20-42)	203,03 (150-300)	2473,48 (1350-4775)	17,91 (5-33)	0,77 (0-3)	2 (0-2)	11 (0-24)	5,72 (1-12)	5,15 (1-11)
Açıklanamayan	14,36 (9-27)	255,5 200-300)	2951,0 1575-5125)	10,0 (2-29)	0,78 (0-7)	1 (0-6)	7 (0-23)	4,72 (1-23)	4,02 (1-12)
p değeri	<0,05	<0,05	0,002	<0,05	0,71	0,007	<0,05	0,006	0,010

Tablo- 5: Siklus Verileri.

Siklus verileri değerlendirildiğinde; başlangıç AFC sayısı PCOS grubu için 30,97, açıklanamayan infertilite grubu için 14,36 olarak saptandı. Başlangıç GnRH dozu PCOS grubu için ortalama 203,03; açıklanamayan infertilite grubu için 255,5 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı biçimde açıklanamayan infertilite grubunda daha yüksekti.

PCOS grubundaki 33 hastadan 22'sinde (%66). GnRH doz artımı gereksinimi ortaya çıkarken; açıklanamayan infertilite grubunda yalnızca 13 hastada GnRH dozunda artış gereksinimi mevcuttu (%26). İstatistiksel olarak anlamlı biçimde PCOS grubunda doz artımı gereksinimi meydana geldi.

Germinal vezikül (GV), Pronükleus-2, MII oosit, elde edilen blast ve embriyo sayıları PCOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti. MI Oosit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

(Tablo 5)

	PCOS (n=33)	Açıklanamayan(n=50)	p değeri
Negatif	% 18,2 (n=6)	%56 (n=28)	0,001
Biyokimyasal Gebelik	% 6,1 (n=2)	%10 (n=5)	0,697
Klinik Gebelik	% %75,75 (n=25)	%32(n=16)	<0,001
Devam Eden Gebelik	% 12 (n=4)	%14 (n=7)	1,000
Abortus	%30,3 (n=10)	% 10 (n=5)	0,019
Canlı Doğum	%33,3 (n=11)	% 8 (n=4)	0,003
Ektopik Gebelik	0	%2 (n=1)	1,000

Tablo- 6: Gebelik Sonuçları.

PCOS grubunda klinik gebelik, abortus ve canlı doğum istatistiksel olarak anlamlı biçimde açıklanamayan infertilite grubuna oranla daha yüksek saptandı. **(Tablo 6)**

PCOS grubunda tüm abortuslar ilk trimesterde gerçekleşti. Ortalama abortus haftası 8 (7-12) olarak saptandı. Abort eden 10 hastanın 2'sinde uterin anomali mevcuttu (T-Shape, Septum).

Embriyo transferi sonrası negatif gebelik testi, PCOS grubunda %18,2 iken, açıklanamayan infertilite grubunda %56 ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek olarak saptandı(p=0,001).

Biyokimyasal gebelik açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Açıklanamayan infertilite grubunda 1 hastada ektopik gebelik saptandı. Bunun dışında siklusa veya transfere bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

PCOS grubunda canlı doğum oranı %33,3 (n=11) olarak saptandı(p=0,003). 4 hasta (%36,36) vajinal doğum ile doğurdu. 7 hastaya (%63,63) ise çeşitli endikasyonlar ile sezaryen uygulandı.

PCOS Grubu C/S Endikasyonları	Sayı
Malprezentasyon	1
CPD	2
Maternal Anksiyete	2
AFD	1
Makrozomi	1

Tablo- 7: PCOS Grubu Sezaryen Endikasyonları.

Açıklanamayan infertilite grubunda canlı doğum oranı %8 (n=4) olarak saptandı.1(%25) hasta vajinal doğum yaparken, 3(%75) hastaya sezaryen uygulandı.

Açıklanamayan İnfertilite – C/S Endikasyonları	Sayı
Makrozomi	1
Maternal Anksiyete	1
İndüksiyona Yanıtsızlık	1

Tablo- 8: Açıklanamayan İnfertilite Grubu Sezaryen Endikasyonları.

PCOS grubunda ortalama doğum haftası 38 hafta olarak saptandı. Yalnızca bir hasta 36. gestasyonel haftada preterm doğum yaptı. Açıklanamayan infertilite grubunda ortalama doğum haftası 38 hafta idi. Preterm doğum meydana gelmedi. PCOS grubunda 1 hastada 34 haftada erken doğum tehdidi ve GDM saptandı. Tokolitik tedavi aldı. 37. Haftada doğum yaptı.

Septum tanısı konulan 2 hastaya transfer öncesi metroplasti uygulanması preterm doğum açısından biasa neden olabilir. Miadında doğum sezaryen ile yapan hastalardan birinde siklus öncesi septum saptanmış, ancak

düzeltilmemiştir. Perop septum varlığı konfirme edilen hastada preterm doğum meydana gelmemiştir.

PCOS grubunda ortalama doğum ağırlığı 3453 gr (3400-4060), açıklanamayan infertilite grubunda ise 3325 gr (3200-4315) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,839$)

PCOS grubundaki 11 canlı doğumda yenidoğanların 6'sı kız, 5'i erkekti. Yenidoğan muayenesinde 6 kız bebekten 2'sinde virilizasyon bulguları saptandı.



TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı PCOS tanılı, infertilite nedeni ile IVF uygulanan hastaların; serum androjen ve AMH düzeylerinin uterin anomali sıklığı ve gebelik sonuçlara etkisini dokümente etmek ve kontrol grubu ile kıyaslamaktır. Bizi PCOS hastalarında artmış uterin anomali ve buna sekonder kötü gebelik sonuçlarının meydana gelebileceği hipotezine yönlendiren bilgi ve deneyim bulutunu özetlersek (12):

- i) Güçlü datalarla desteklenmiş androjenler ve AMH'nın, her ikisi de hem in utero Müllerian kanal gelişiminin en önemli iki belirleyicisi hem de PCOS patofizyolojisinin temel yapıtaşlarıdır önermesi,
- ii) PCOS tanısı konan adölesanların, umbilical kord kanında yüksek serum androjen seviyeleri bildirmiştir; in utero androjen maruziyetinin; Wnt-Hox gen havuzu ve ekspresyonu üzerine etkilerine dair kanıtlar,
- iii) PCOS hastalarında ileri kanıt düzeyi ile dokümente edilmiş implantasyon anormallikleri, abortus ve preterm eylem gibi uterin faktörle bağlantılı komplikasyonların varlığı,
- iv) PCOS hastalarının uterin değerlendirmesini yapan reproduktif endokrinoloji üzerine çalışmakta olan deneyimli klinisyen gözlemleri,
- v) Literatürde bu şüpheleri henüz giderecek güçte olmayan, ancak yeni ufuklar açan çalışmalar

Günümüz literatüründe PCOS ve anormal uterin morfoloji arasındaki olası ilişkiyi düşündürür gözlemler ve çalışmalar mevcuttur. Yayınlanmış bilgilerin ışığında, PCOS ve uterin anomali perspektifinde altta yatan mekanizmayı işaret edecek bulgulardan biri intrauterin hayatta Müllerian kanalın gelişiminde rol oynayan AMH ve androjenlerin, Hox ve Wnt genleri ile ilişkisidir.

Yüksek serum AMH ve androjen düzeyleri yalnızca PCOS'un klinik semptom, bulgu ve uzun dönem komplikasyonlarında rol almakla kalmamaktadır. İnfertil popülasyonda büyük yer kaplayan, henüz

transjenerasyonel geçiş paterni net olmayan PCOS hastalarında, IVF uygulamaları ile yaratacağımız fetal maruziyetin yaşam boyu sonuçlarının soru işaretleri doğurmasına da neden olmaktadır.

Tata ve arkadaşları, fare modeli üzerindeki çalışmalarında gebelik sırasında aşırı AMH'ye maruz kalmanın, fetüslerin yetişkinlikte PCOS benzeri reproduktif ve nöroendokrin fenotip sergilemesine yol açan bir dizi olayı başlattığını göstermiştir. Bu yavruların yetişkinlik döneminde GnRH antagonist tedavisi ile nöroendokrin fenotiplerinin normalleştiği görölmüştür. Yani, in utero AMH maruziyeti, materno-iyatrojenik bir PCOS tablosu yarattı ve PCOS tedavisine de yanıt vermiştir (66). Yine aynı çalışmada AMH'nin maternal beyin üzerine etkileri ve beynin virilizasyonu noktasında etkileri saptanmıştır.

Fetal AMH maruziyetinin mekanizmasını aydınlatmaya çalışan bir diğer çalışmada Cimino ve arkadaşları, GnRH-pozitif nöronların AMH reseptörlerini eksprese ettiğini ve ekzojen AMH'nin, fare canlı dokusunda GnRH nöron ateşlemesini ve GnRH salınımını güçlü bir şekilde arttırdığını göstermiştir (67).

Hayvanlar üzerindeki bu alışmalar PCOS'un mu AMH'yi artırdığı, AMH'nin mi PCOS'a neden olduğu enigmasını doğurmaktadır.

Bu bağlamda insan çalışmalarını değerlendirdiğimizde; intrauterin yüksek AMH maruziyetinin yaratabileceği, materno-iyatrojenik PCOS tablosu ve buna sekonder meydana gelen hiperandrojeneminin fetal sonuçlarına bakacak olursak suprafizyolojik maternal androjen düzeylerinin dişi yavruarda polikistik over sendromu fenotipine ve bozuk folikülogeneze yol açabileceğine dair hem insan hem de hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar vardır (68). Hickey ve arkadaşları ise normal sınırlardaki yüksek androjen düzeylerinin adölesanlarda PCOS'u öngördürmediği sonucuna ulaşmışlardır (69).

Maternal androjen maruziyeti açısından normal gebelik sırasında, fetüs plasental aromataz tarafından maternal androjenlerden korunur. Bununla birlikte, henüz deneysel olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, plasental disfonksiyonun fetüsü daha yüksek androjen konsantrasyonlarına maruz bırakması mümkündür. PCOS'lu kadınlardan alınan plasental dokuda, kontrol grubundaki kadınlara kıyasla daha yüksek 3 beta-hidroksi-steroid dehidrogenaz ve daha düşük P450 aromataz aktiviteleri gözlenmiştir. (70).

Maternal testosteronun plasenta fonksiyonunu değiştirerek nütrient transportunu etkileyip etkilemediğini incelemek için ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, maternal testosteron düzeyleri 2 katına ıkrsa da fetal testosteron düzeyinde bir farklılık saptanmamıştır. Ancak bir amino asit taşıyıcısı olan SLC38A2/SNAT2'NİN mRNA ekspresyonunun ve protein seviyelerinin azalmasına neden olmuştur. Anogenital mesafenin de değerlendirildiği bu çalışmada fetal testosteron düzeyleri değişmediğinde AGD'de farklılık saptanmamıştır. Ancak aminoasit transportu down-regüle olmuştur (71). Başka bir çalışmada ise testosteronun, düz kas hücrelerinde daha fazla kolajen birikimine yol açan hidroksiprolin kullanımının artmasını desteklediği gösterilmiştir (72). Bu kanıtlar, in utero Müllerian kanal gelişiminde ve pubertede ortaya çıkan hiperplazi aşamasında (73), uterin düz kas gelişimine etki edebilecek bu aminoasit metabolizması değişikliklerinin anormal uterin morfolojiye neden olabileceğini düşündürmektedir.

Maternal AMH maruziyetinin yanı sıra dişi fetüslerin AMH retiminde olup olmaması bir diğer tartışma konusudur. AMH kadınlarda granüloza hücrelerinden salgılandığından, granüloza hücreleri aktive olana kadar AMH salgılanması beklenmez. nceki alışmalar overlerde AMH ekspresyonunun doğumdan hemen sonra başladığını bildirmiş ve normal fetal yaşam sırasında saptanabilir bir ovarian üretiminde olmadığı sonucuna varmıştır. Sonraki çalışmalarda ise kord kanında saptanabilen AMH düzeyleri bu bilginin araştırılması gereksinimini doğurmuştur. Birçok yazar, gestasyonel 36. haftada insan fetal over örneklerinde AMH ekspresyon paternlerinin preantral foliküllerin granüloza hücrelerindeki ile benzer olduğunu bildirmiştir (74; 75). PCOS hastalarında, granüloza hücrelerinin farklı yapı ve fizyolojisinin de intrauterin dönemden itibaren mevcut olabileceği ve daha sonra PCOS gelişebilecek dişi fetüslerde kordon kanı AMH seviyelerinin daha yüksek saptanabileceği ne srlmştır. Far ve arkadaşlarının çalışmasında da PCOS tanılı obez annelerin erkek yenidoğanlarının kordon kanlarında AMH düzeyleri, obez olmayan PCOS kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (83). Ancak dişi yenidoğanların kord kanı AMH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Müllerian kanalın doğru modellenmesi ve farklılaşmasının karmaşık bir Hox ve Wnt gen ağına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu genler ağırlıklı olarak AMH ve seks steroidleri tarafından düzenlenir ve her ikisi de tartışılan PCOS'un ana konularıdır. 82 çalışmanın derlemesinin sonuçlarına bakıldığında hiperandrojenik intrauterin ortamın, over steroidogenezi, insülin metabolizması, gonadotropin salgılanması ve folikülogenez ile ilgili genleri 'programladığına' ve yetişkin yaşamda PCOS'un gelişmesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bunun yanı sıra HOXA-10 mutasyonlu hastalarda septat uterus, didelfis uterusu kadar değişen Müllerian anomaliler olduğu gösterilmiştir (76). PCOS'un yarattığı yüksek AMH ve androjen içerikli çevrenin gen ekspresyonu üzerine etkisi göz önünde bulundurulduğunda intra-uterin maruziyetin Müllerian kanal gelişiminde gen ve reseptör düzeyinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Cermik ve arkadaşlarının çalışmasında, PCOS hastalarında artmış serum testosteron düzeylerine sekonder azalmış HOXA-10 ekspresyonu gösterilmiştir. HOX gen ailesinin Müllerian kanal gelişimindeki rolü dikkate alındığında, bu etki sadece implantasyon başarısızlığına değil, in utero fetal etkilenme ile Müllerian kanal gelişiminde anormalliğe neden olabilir.

Maternal AMH düzeyi yerine, umbilical kord kanı AMH düzeyiyle ilişki düşünüldüğünde ise, literatürde bu konuya odaklanan tek bir çalışma göze çarpmaktadır. Gestasyonel 18. Haftada alınan maternal kandaki androjen düzeyleri ile bu annelerin kız çocuklarının adölesan dönemdeki erken foliküler AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (77).

Çalışmamızda ESHRE-ESGE kalsifikasyonuna göre anormal uterin anomali sıklığı PCOS grubunda %18,2 ile karşılaştırıldığında % 12 ile kontrollere göre yüksek görünüyorsa da ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak anlamlılık sınırına çok yakındı (0,055). CONUTA (12) çalışmamızda PCOS ve erkek faktör infertilitesini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmış uterin anomali prevalansı karşımıza çıkmıştı. Buradaki istatistiki anlamlılığa çok yakın olan değer, örneklem boyutunun küçük olmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Serum AMH

ve androjenleri ile korelasyona bakıldığında PCOS grubunda uterin anomali saptanan hastaların AMH düzeyleri, açıklanamayan infertilite grubunda uterin anomali saptanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu da bizi yüksek AMH varlığında anomali tipleri arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmeye yöneltti.

Subgrup analizlerine bakıldığında rezorpsiyon anomalisi sıklığı PCOS grubunda %9,1 ile karşılaştırıldığında açıklanamayan infertilite grubunda %2 olarak saptandı. Örneklemin küçük olması nedeni ile bu grupların AMH ve serum androjen değerleri- uterin anomali korelasyonu çalışılamadı.

Serum androjen düzeyleri açısından bakıldığında iki grup arasında serum androjen düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Uterin anomali ile korelasyonuna bakıldığında total testosteron, DHEA-S, androstenedion ve 17-OH Progesteron değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubu olarak açıklanamayan infertilite grubunun seçilmiş olması ve serum androjen düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmaması, kanıta dayalı tıp perspektifinde bugünkü bilgilerimizle altta yatan patolojiyi dökümente edemediğimiz grup olan açıklanamayan infertilite grubunun bu bağlamda da değerlendirilmesi gerektiği yönünde yol gösterici olabilir.

Literatürde uterin anomali insidansı fertil hastalarda %6.7, infertil hastalarda %7.3 ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda %16.7 olarak bildirilmiştir(9-11).

Polikistik Over tanılı hastalarda artmış uterin anomali sıklığı göze çarpmakta ve gebelik sonuçlarına bakıldığında erken doğum sıklığının arttığı bildirilmektedir. 2019 yılında Türkiye'nin güneydoğu bölgesindeki hastaları içeren retrospektif bir çalışmada, Ege ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında değerlendirilen 3033 infertilite hastasından PCOS olan grupta 710 hastanın 57'sinde (%8) ve 2323 PCOS olmayan hastanın 74'ünde (%3) uterin anomali saptanmıştır. PCOS grubunda diğer infertil popülasyona göre uterin anomali sıklığı artmıştır. Özellikle septat ve hipoplastik uterus sıklığının arttığı görülmüştür.

Açıklanamayan infertilite grubundaki 6 anomaliden 5'i dismorfik uterusu. Yalnızca bir hastada ESHRE-ESGE kalsifikasyonuna göre U2a-

parsiyel septat uterus saptandı. Açıklanamayan infertilite grubundaki artmış dismorfik uterus tanısının, dismorfik uterus tanısının konmasındaki güçlük ile ilişkili olabilir. PCOS grubunda ise anomalilerin %50'si rezorpsiyon kusuruydu. Uterin anomali saptanan PCOS grubunun serum AMH düzeylerinin, açıklanamayan infertilite grubundan istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda müllerian kanal gelişiminde AMHR2 üzerinden olası etkisinin rezorpsiyon anomalisi sıklığını artırabileceğini düşündürmektedir.

Bizim kohortumuzdaki 50 açıklanamayan infertilite hastasının 5'inde dismorfik uterus ve 1'inde subseptum saptandı. Serum androjen düzeylerinin ise PCOS grubu ile benzer olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda, açıklanamayan infertilite grubunda da Müllerian kanal gelişiminde altta yatan bir androjen maruziyeti varlığı söz konusu olabilir. Bu nedenle uterin anomali prevalansı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptayamamış olabiliriz.

Serum AMH ve androjen düzeyleri ile uterin anomali arasında korelasyonu değerlendirdiğimiz, CONUTA (12) çalışmamızda serum serbest testosteron düzeyleri ile intrauterin kavite anormalliklerinin varlığı arasındaki pozitif korelasyonu, rezorpsiyon sürecinin intrauterin dönemde tamamlanmayabileceği ve erişkinlik döneminde de devam ediyor olabileceği hipotezi ile açıklamıştık. Bu çalışmamızda serbest testosteron düzeyi ile uterin anomali saptanan grup arasında pozitif korelasyon bulamadık. Bu; örneklem küçüklüğünden de kaynaklanıyor olabilir ($p=0,055$).

Literatüre baktığımızda PCOS hastalarında uterin anomalilerinin sıklığı hakkında yayınlanmış sınırlı sayıda çalışma bulduk. Bu konuda 1992 yılında yayınlanan ilk çalışmada 1985 Adams kriterlerine göre 1512 PCOS hastasından, yalnızca 2 kadında (%0.13) uterin anomali saptanmıştır. Bu yayında mevcut sınıflandırmalar ve PCOS tanımları kullanılmamıştır (79). 1995 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, infertil hastalardan popülasyonda, Müllerian anomalisi olan ($n=167$) ve olmayan hastalarda ($n=3165$) ultrasonla tanımlanan polikistik over prevalansı değerlendirilmiş; kontrol grubundaki 637 (%20.1) hasta ile karşılaştırıldığında, uterin anomali.

PCOS grubunda septat ve bikornuat uterus insidansı daha saptanmıştır. Araştırmacılar bu bulguların, PCO ve uterin anomali arasında ortak bir etyopatogenezi işaret edebileceği şeklinde yorumlamıştır (80).

2003 yılında polikistik over morfolojisi (PCOM) olan 120 hasta ve 94 hastadan oluşan kontrol grubunu içeren bir başka çalışmada, 2D-ultrasonografi ile teşhis edilen uterin anomalilerin sıklığı PCOM'da %44,2'ye karşın kontrol grubunda %18,1 ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada sadece PCOM hastaları dikkate alındığından, bu çalışmanın sonuçları PCOS için genellenmesi doğru olmayacaktır (81).

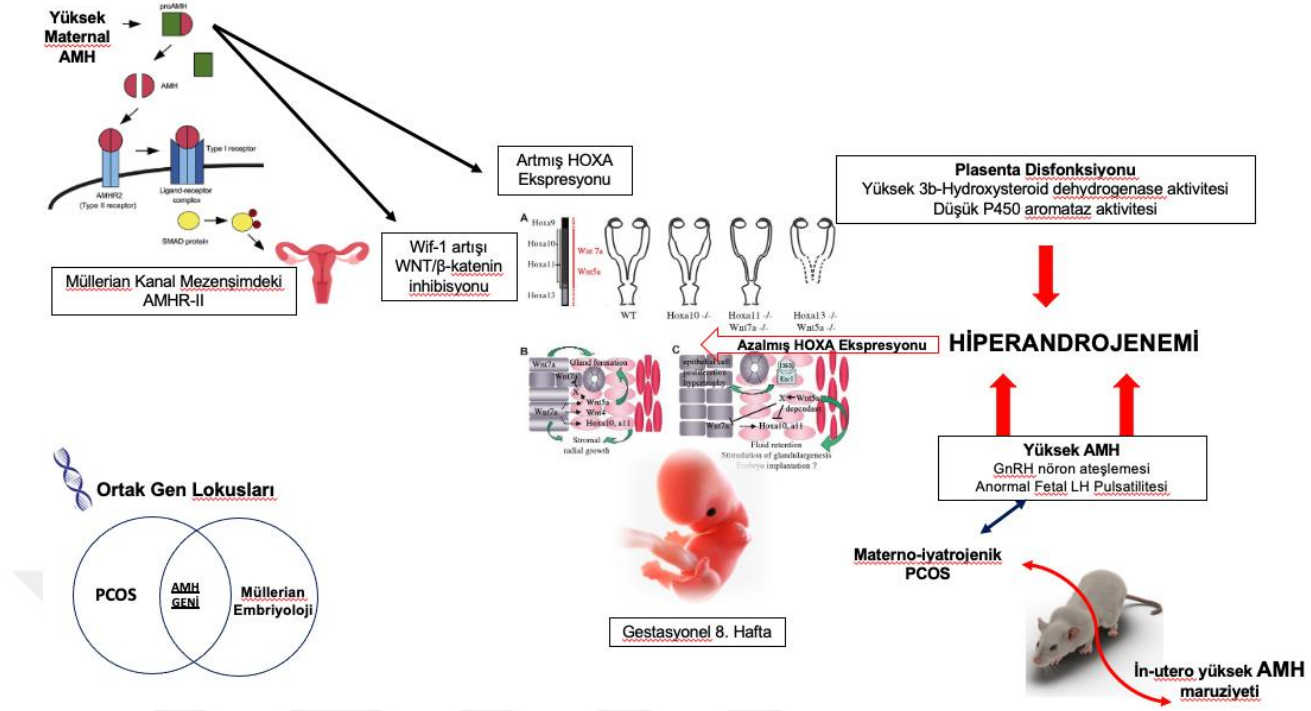
2014 yılında yayınlanan bir çalışmada 409 PCOS hastasının 149'unda (%31,4) 3D veya 4D ultrasonografi ile uterin anomali tanısı konurken, uterin anomalisi olan hastaların %73'üne PCOS tanısı konmuştur. Bu çalışmada PCOS grubunda en sık görülen anomaliler sırasıyla arcuat, subseptum ve septum anomalileridir (82).

PCOS'ta obstetrik komplikasyonlar açısından saptanmış mekanizmalar olmakla birlikte patogeneze hala net değildir. Çalışmamızda PCOS grubunda abortus prevalansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu PCOS'un metabolik mekanizmalarının ve endometrial reseptivite ile ilgili hipotezlerin yanı sıra uterin anomali ile ilişkili olabilir.

Çalışmamız, PCOS ve uterin anomali arasındaki, henüz etyopatogenezi aydınlatılamamış bu ilişkinin, hem PCOS hem de Müllerian kanal gelişiminde anahtar role sahip olan AMH ile ilişkili olabileceğini düşündürür veriler ışığında dizayn edilmiş ilk prospektif çalışmadır. Uterin anomali saptanan PCOS hastalarında serum AMH düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptandı. Önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, PCOS hastalarında septat uterus- rezorpsiyon anomalisi- istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek oranda saptandı. Bu duruma yüksek serum AMH değerlerinin eşlik ettiğini gösterildi.

PCOS'ta yüksek serum AMH ve androjen düzeyleri ile artmış uterin anomali sıklığı hipotezini destekler literatür verilerini özetlersek: (Şema-5)

1. PCOS'ta artmış androjen düzeyleri Müllerian kanal gelişiminde önemli rol oynayan HOXA gen ekspresyonunda azalmaya neden olur.
2. Plasental aromataz aktivitesinin azalması, fetal hiperandrojenemiye neden olabilir.
3. In utero yüksek AMH maruziyetinin rat modelinde GnRH nöron ateşlenmesini artırdığı, LH pulsatilitesini bozduğu, materno-iyatrojenik PCOS tablosu yarattığına dair kanıtlar mevcuttu. Bu da yine hiperandrojeneminin HOXA üzerindeki etkisi nedeni ile müllerian anomaliye neden olabilir.
4. Yüksek maternal AMH'ye maruziyet; müllerian kanal mezenşiminde yer alan AMHR-2, artmış HOXA ekspresyonu ve WNT/ β -katenin sinyal inhibisyonu yapan Wif1'i artırarak WNT yolağı üzerinden Müllerian anomaliye neden olabilir.
5. PCOS ve AMH etyopatogenezinde pek çok sorumlu gen mevcut olsa da ortak gen lokusu olarak AMH göze çarpmaktadır. Bu da PCOS vakalarında AMH geninde veya ifadesindeki değişikliklerin müllerian kanal anomalilerini etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir.



Şema-6: PCOS-Müllerian Anomali İlişkisinde Olası Mekanizmalar.

Yüksek AMH düzeylerinin in utero maruziyeti, ikinci bir vuruşla PCOS'lu kız bebeklerin doğumuna mı neden olmaktadır; yoksa PCOS mu tüm bu tabloyu oluşturmaktadır paradoksu hala yanıt beklemekle birlikte, PCOS-Müllerian Anomali- yüksek serum AMH enigması reproduktif endokrinoloji açısından yeni çalışmalara gebe dir.

KAYNAKLAR

1. Patel, Seema. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. San Diego : The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2018.
2. R., Azziz. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reap- praisal : Fertil Steril, 2005. 83:1343-46.
3. D, Lizneva. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome : Fertil Steril, 2016. 106:6-15.
4. CVB, Palm. Polycystic ovary syndrome and hyperglycaemia in pregnancy : Diabetes Res Clin Pract, 2018.
5. CM, Boomsma. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome : Hum Reprod Update, 2006. 673–83.
6. B, Tata. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood: Nat Med, 2018. 24(6): 834–46.
7. Palomba, S., A. Falbo, G. Chiossi, F. Orio, A. Tolino, A. Colao, G. B. La Sala and F. Zullo. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study : J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(8): 2942-51.
8. Jennifer Y. Hsu, Kaitlyn E. James, Charles L. Bormann, Patricia K. Donahoe, David P ´epin, and Mary E. Sabatini. Mullerian-Inhibiting Substance/Anti-Mullerian Hormone as a Predictor of Preterm Birth in Polycystic Ovary Syndrome : J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103(11):4187-96.
9. Jakubowicz, D. J., M. J. Luorno, S. Jakubowicz, K. A. Roberts and J. E. Nestler. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome: J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(2): 524-29.
10. Sagle, M., K. Bishop, N. Ridley, F. M. Alexander, M. Michel, R. C. Bonney, R. W. Beard and S. Franks. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries : BMJ, 1988. 297(6655): 1027-28.

11. Ege, S. The prevalence of uterine anomalies in infertile patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study in a tertiary center in Southeastern Turkey: Turk J Obstetr Gynecol, 2020.
12. Kiper Aslan, Ozge Albayrak, Aylin Orhaner, Isil Kasapoglu, Gurkan Uncu. Incidence of congenital uterine abnormalities in polycystic ovarian syndrome: EJOG, 2022. 0301-2115.
13. Benson GV, Lim H, Paria BC, Satokata I,. Mechanism of reduced fertility in Hoxa- 10 mutant mice: Uterin homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression: Development, 1996.
14. V.Insler, B. Lunenfeld Polycystic ovarian disease:a challenge and controversy.: Gynecol. Endocrinol, 1990. 4(1990) 51-69.
15. Chereau, Achilles Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries.. Paris : Fortin, Masson & Cie, 1844.
16. Bulius G, Kretschmar. Stuttgart: Verlag von Ferdinand Enke : C. Angiodystrophia, 1897.
17. L, Tait. Removal of normal ovaries: Br Med J, 1879. 813: 284.
18. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries.: Am J Obstet Gynecol, 1935. 29: 181-91.
19. Stein IF, Cohen MR, Elson RE. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. : Am J Obstet Gynecol, 1948. 58: 267–73.
20. McArthur JW, Ingersoll FW, Worcester J The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulation hormone activity by women with disease of the reproductive system: J Clin Endocrinol Metab, 1958, 18: 1202-15.
21. SSC, Yen The polycysticovary sendrome. 12 : Clin Endocrino, 1980. 177-207.
22. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL.Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. 9 : J Clin Ultrasound, 1981. 219–22.
23. MPH, Kathleen M Hoeger MD. Update on PCOS: Consequences, Challenges and Guiding Treatment . Rochester : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 106, Issue 3, March 2021.

24. DA, Ehrmann. Polycystic ovary syndrome: N Engl J Med. 2005, 2005. 352:1223-36.
25. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone : Hum Reproduction, 2014. 29:791–801.
26. Eleni Magdalini Kyritsi, George K. Dimitriadis, Ioannis Kyrou, Gregory Kaltsas & Harpal S. Randeva. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. 86(1): Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 1-6.
27. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).19:41: Human Reproduction, 2004.
28. Ricardo Azziz, Enrico Carmina, Didier Dewailly, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Héctor F Escobar-Morreale, Walter Futterweit, Onno E Janssen, Richard S Legro, Robert J Norman, Ann E Taylor, Selma F Witchel, Task Force on the Phenotype of the Polycystic. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report: Fertil Steril., 2009. 91(2):456-88.
29. Ricardo Azziz, Keshie S. Woods, Rosario Reyna, Timothy J. Key, Eric S. Knochenhauer, Bulent O. Yıldız. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. 89(6): J Clin Endocrinol Metab, 2004. 2745-49.
30. Gurkan Bozdog, Sezcan Mumusoglu, Dila Zengin, Erdem Karabulut, Bulent Okan Yildiz. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis : Human Reproduction, 2016, Cilt 31. 2841-55.
31. Hugh S. Taylor, Lubna Pal, Emre Seli. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Wolters Kluwer, Lippincott Williams Wilkins, 2020. 978-1-4511-8976-6.

32. Kathleen M Hoeger MD, Anuja Dokras MD, Terhi Piltonen MD. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. e1071-83.
33. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing : Hum Reprod Update , 2002. 8(2):141-54.
34. Selma Feldman Witchel, Sharon E. Oberfield, Alexia S. Peña. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls: J Endocr Soc, 2019 . (8):1545-73.
35. Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome : Endocr Rev 2020. 41.
36. Risal S, Pei Y, Lu H. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome: Nat Med, 2019. 25:1894-1904.
37. Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S. Anogenital distance in children born of mothers with polycystic ovary syndrome: the Odense Child Cohort: Hum Reprod, 2019. 34:2061-70.
38. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood: Nat Med, 2018. 24:834-46.
39. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - A hypothesis: J. Endocrinol., 2002. 174:1–5.
40. Khan, Muhammad Jaseem. Genetic Basis of PCOS: Current Perspectives : The Application of Clinical Genetics, 2019. 12 249–60.
41. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin: Proc Natl Acad Sci U S A. , 1999. 96:8573–78.
42. Jerome Strauss, Robert Barbieri. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 2017. 978-0-323-47912-7.
43. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B. Pathogenic anti-Müllerian hormone variants in polycystic ovary syndrome : J Clin Endocrinol Metab., 2017. 102:2862-72.

44. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone : *Reproduction*, 2002. 124:601-9.
45. Fallat ME, Cook C, Siow Y, Carrillo A, Marra M. Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis : *Fertil Steril*, 1997. 67:962-5.
46. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone (AMH) is increased in the polycystic ovary: *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 90:240-5.
47. di Clemente N, Goxe B, Remy JJ, Cate R, Josso N, Vigier B. Inhibitory effect of AMH upon the expression of aromatase and LH receptors by cultured granulosa cells of rat and porcine immature ovaries: *Endocrine*, 1994. 2:553-8.
48. Laura Pellatt, Ph.D.,^a Suman Rice, Ph.D.,^a Nafi Dilaver, B.Sc.,^a Amira Heshri, B.Sc.,^a Raymond Galea, M.B., B.S.,^b Mark Brincat, Ph.D.,^b Kristy Brown, Ph.D.,^c Evan R. Simpson, Ph.D.,^c and Helen D. Mason, Ph.D.^a. Anti-Mullerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells: *Fertil Steril*, 2011. 96:1246–51.
49. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016. 2:16057.
50. Laura Pellatt, Ph.D., Suman Rice, Ph.D., Nafi Dilaver. Anti-Mullerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. : *Fertil Steril*, 2011. 0015-0282.
51. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve: *Human Reproduction*, 2009.
52. Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice : *Fertil Steril* , 2012.
53. Pardis Hosseinzadeh, Maya Barsky. Polycystic Ovary Syndrome and the Forgotten Uterus : *Fertil Steril*, 2020. 12.001.

54. Cermik D, Selam B, Taylor H. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome: J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88:238–43. .
55. Leonhardt H, Gull B, Kishimoto K, Kataoka M, Nilsson L, Janson Pet. Uterine morphology and peristalsis in women with polycystic ovary syndrome : Acta Radiol, 2012. 12;53:1195–201.
56. Bracho GS, Altamirano GA, Kass L, Luque EH, Bosquiazzo VL. Hyperandrogenism Induces Histo-Architectural Changes in the Rat Uterus: Reprod Sci, 2018.
57. Daniela J. Jakubowicz, Markku Seppälä, Salomon Jakubowicz, Otto Rodriguez-Armas, Asdrubal Rivas-Santiago, Hannu Koistinen, Riitta Koistinen, John E. Nestler. Insulin Reduction with Metformin Increases Luteal Phase Serum Glycodelin and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1 Concentrations and Enhances Uterine Vascularity and Blood Flow in the Polycystic Ovary Syndrome: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. 1126-33.
58. Stefano Palomba, Angela Falbo, Giuseppe Chiossi. Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes: Reproductive BioMedicine Online, 2014. 29, 370-81.
59. Jakubowicz, D. J., M. J. Luorno, S. Jakubowicz, K. A. Roberts and J. E. Nestler. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome : J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(2): 524-29.
60. Sagle, M., K. Bishop, N. Ridley, F. M. Alexander, M. Michel, R. C. Bonney, R. W. Beard and S. Franks. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries: BMJ , 1988. 297(6655): 1027-28.
61. Sun, Yi-Fei. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis: Front. Endocrinol., 2020.
62. Lucinda E. Kjerulff, MD, Luis Sanchez-Ramos, MD ve Daniel Duffy, MD. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis : AJOG, 2011. 204:558.e1-6.

63. TW, Sadler. Langman's medical embryology. Fourteenth edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2019.
64. Zahida Yesmin Roly, Brendan Backhouse, Andrew Cutting. The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development: Wires Mechanism of Disease, 2018. 7:e310.
65. Grigoris F. Grimbizis, Stephan Gordts, Attilio Di Spiezio Sardo, Sara Brucker, Carlo De Angelis, Marco Gergolet, Tin-Chiu Li, Vasilios Tanos, Hans Bro'mann, Luca Gianaroli, and Rudi Campo. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies†,‡ .: Human Reproduction, 2013. 2032-44.
66. Brooke Tata, Nour El Houda Mimouni, Anne-Laure Barbotin. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood : Nature Medicine, 2018. 834–46 .
67. Cimino. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion: Nat. Commun, 2016. 7, 10055.
68. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? : Hum Reprod Update, 2005. 11:357–74.
69. Hickey M, Sloboda DM, Atkinson HC, Doherty DA, Franks S, Norman RJ. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study: J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94:4931–7.
70. Manuel Maliqueo, Hernan E. Lara, Fernando Sa´nchez, Ba´rbara Echiburu, Nicola´s Crisosto, Teresa Sir-Petermann. Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome : EJOG, 2012. 0301-2115.
71. Kunju Sathishkumar*, Rebekah Elkins, Vijayakumar Chinnathambi, Haijun Gao, Gary DV Hankins and Chandra Yallampalli. Prenatal testosterone-induced fetal growth restriction is associated with down-regulation of rat placental amino acid transport: Reproductive Biology and Endocrinology, 2011. 9:110.

72. D C Leitman, S C Benson, L K Johnson. Glucocorticoids stimulate collagen and noncollagen protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells: J Cell Biol, 1984. 98(2):541-9.
73. Ulutaş, Serap Cullanmak. Prepubertal ve pubertal dönemdeki kız çocuklarında uterus ve overlerin gri skala ve renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi : Cumhuriyet Medical Journal , 2009.
74. Casper P. Hagen, Lise Aksglaede, Kaspar Sørensen, Katharina M. Main, Malene Boas, Line Cleemann, Kirsten Holm, Claus H. Gravholt, Anna-Maria Andersson,. Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 5003-10.
75. Tanja Kuiri-Hänninen, Sanna Kallio, Raija Seuri, Erja Tyrväinen, Annikki Liakka, Juha Tapanainen, Ulla Sankilampi, Leo Dunkel. Postnatal Developmental Changes in the Pituitary-Ovarian Axis in Preterm and Term Infant Girls : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. 3432–39.
76. Zhi Cheng, Ying Zhu, Dongmei Su, Jing Wang, Longfei Cheng, Beili Chen, Zhaolian Wei,. A novel mutation of HOXA10 in a Chinese woman with a Müllerian duct anomaly : Human Reproduction, 2011. 3197–3201.
77. RogerHart, Deborah M.Sloboda, Dorota A.Doherty, Robert J.Norman, Helen C.Atkinson, John P.Newnham, Jan E.Dickinson, MarthaHickey. Circulating maternal testosterone concentrations at 18 weeks of gestation predict circulating levels of antimüllerian hormone in adolescence: a prospective cohort study: Fertil Steril, 2010. 1544-47.
78. Samantha M Pfeifer, Marjan Attaran, Jessica Goldsteine, Steven R Lindheim, Beth Rackow, Evan Siegelman, Robert Troiano, Thomas Winter, Andrea Zuckerman, Sarah D Ramaiah. ASRM müllerian anomalies classification 2021: Fertil Steril, 2021. 116(5):1238-52

79. MACDOUGALL, M. J. Polycystic ovaries in association with mullerian duct anomalies : British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1992. 520-521.
80. Mustafa Ugur, Seyhun Karakaya, Giirkan Zorlu, Selguk Arslan, Cavidan Güllerman, Selahattin Kiikner, Oya Gökmen. Polycystic ovaries in association with mullerian anomalies. Ankara : Obstetrics&Gynecology, 1995.
81. Appelman Z, Hazan Y, Hagay Z. High prevalence of müllerian anomalies diagnosed by ultrasound in women with polycystic ovaries: J Reprod Med , 2003. 48(5):362-4.
82. Saleh, Moiety. Polycystic ovarian syndrome and congenital uterine anomalies: the hidden common player : Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, 2014.
83. Tadaion Far, Jahannian Sadatmahalleh S, Ziaei S, Kazemnejad A. Comparison of the umbilical cord Blood's anti-Müllerian hormone level in the newborns of mother with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy mothers. J Ovarian Res. 2019; 12(1):111

EKLER

I. Şekiller Dizini

Şekil-1: Antonio Vallisneri, 1721.....	3
Şekil-2: Tanı Kriterlerine Göre Global PCOS Prevalansı.....	7
Şekil-3: Normal Menstrüel Siklus ve PCOS'ta Menstrüel Siklus.....	8
Şekil-4: PCOS Hastalarında ve Normal Popülasyonda LH pulsatilitesi.....	9
Şekil-5: PCOS Patofizyolojisinde Yer Alan Genler.....	12
Şekil-6: AMH'nın Pimordiyal Folikül Havuzuna Etkisi.....	13
Şekil-7: Folikülogenezde FSH Bağımlı Ve Bağımsız Evrede Etkili Faktörler.....	14
Şekil-8: AMH'nın Folikülogenezdeki Rolü.....	16
Şekil-9: İndifferent Dönem.....	20
Şekil-10: Müllerian Kanal Gelişiminin Aşamaları.....	22
Şekil-11: "Fate"	22
Şekil-12: HOXA Gen Ekspresyonunun Fare Ve İnsanda Şematizasyonu....	24
Şekil-13: Reprodüktif Sistem Gelişiminde Rol Alan Genler.....	25

II. Tablolar Dizini

Tablo-1: Grupların Yaş, BMI ve mFG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo-2: Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo-3: PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite Gruplarında Uterin Anomali Sınıflandırması ve Sıklığı.....	41
Tablo-4: Uterin Anomali Saptanan Grupta AMH Dağılımı.....	43
Tablo-5: Siklus Verileri.....	44
Tablo-6: Gebelik Sonuçları.....	45
Tablo-7: PCOS Grubu Sezaryen Endikasyonları.....	46
Tablo-8: Açıklanamayan İnfertilite Grubu Sezaryen Endikasyonları.....	46

III. Grafikler Dizini

Grafik-1: PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite Gruplarının AMH Dağılımı.....	40
Grafik-2: PCOS ve Açıklanamayan İnfertilite Grubunun HSG dağılımı (0: Normal HSG, 1: Uterin Anomali)	40
Grafik-3: PCOS Grubu İçin AMH ROC Eğrisi.....	42
Grafik-4: Açıklanamayan İnfertilite Subgrubu İçin AMH ROC Eğrisi.....	43

IV. Şemalar Dizini

Şema-1: ESHRE/ ESGE Konjenital Anomaliler Klasifikasyonu ve Subklasifikasyonu.....	27
Şema-2: Uterus Anomalilerinin ESHRE/ESGE Sınıflandırması.....	28
Şema-3: Yeni ESHRE/ESGE Sınıflandırma Sistemine Göre Kadın Genital Sistem Anomalilerinin Sınıflandırılması.....	29
Şema-4: MAC2021 Aracı.....	31
Şema-5: MAC2021 Aracı (devamı).....	32
Şema-6: PCOS-Müllerian Anomali İlişkisinde Olası Mekanizmalar.....	56

TEŞEKKÜR

Beyaz önlüğümle hastane koridorlarına adım attığım ilk günden bugüne; mesleği, mesleğe saygıyı, bilimin aydınlattığı yolda devlete sadakati ve hizmeti, hastaya sevgi ve şefkati, hekimlik onurunu ve yüceliğini öğreten; yalnızca mesleği öğretmekle kalmayıp düşünmek için aklımı, hayat kurtarmak için elimi eğiten sayın hocam, mentorum **Prof. Dr. Gürkan UNCU** 'ya,

Stajyer doktorluğumdan beri cerrahinin büyüsunü her hareketinde izlediğim, bugün cerrahi yeterliliğimi almama günler kala hala “Tanrı'nın eli” dediğim; sayın hocam, büyük laparoskopi virtüözü, bistüriyi ilk tutturan ve çok sevdiren, her insizyonumda minnet ve saygıyla hatırlayacağım sayın hocam **Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN** 'a,

Fetüsten yenidoğana, evrenin en kutsal yolculuğuna, bilgece eşlik eden ve bana da bu yolda yürümeyi öğreten; perinatoloji ve obstetri nosyonu edindiren, gebeyi sevdiren, riske karşılık bilginin gücünü öğreten sayın hocam **Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR** 'e,

Az zamanda çok ders aldığım sayın hocam **Prof. Dr. Hakan OZAN** 'a,

Çalışma disiplini, olayları ve olguları kavrayış biçimi ve yönetim becerileri ile her zaman örnek aldığım sayın hocam ve ablam **Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU** 'na,

Mesleği özveri, sevgi ve sabırla öğreten; okumayı, izlemeyi, icra etmeyi teşvik eden, zanaatini paylaşmaktan mutluluk duyan, her zaman pozitif enerji ve ışık saçan sayın hocam, çok sevgili ağabeyim **Doç. Dr. Adnan ORHAN** a,

Cerrahisine, bilgisine ve asistan hekime davranışına, öğretiş biçimine hayranlık duyduğum; hayatıma “Sully” efektini kazandıran sayın hocam **Doç. Dr. Yakup YALÇIN** 'a,

“Kendi ışığına güvenen, başkasının parlamasından rahatsız olmaz.” mottosu ile hem bilgi ve tecrübelerini hem de adalet ve insanlık dolu güzel yüreklerini benimle paylaşan kıdemlilerim **Op. Dr. İlknur Saide KINGİR** ve **Op. Dr. Nergis DÜZOK** 'a,

Her arkama yaslandığımda tam da orda olan, her soruma cevap bulan, zekasıyla, maharetiyle her zaman bende büyük hayranlık uyandıran, mesleği öğretirken dostluğu da öğreten, asistanlık sürecimde bir kez olsun yalnız hissettirmeyen, can dostum **Op.Dr. Ebru SÜER** 'e,

“Primum non nocere” düsturu, dürüstlüğü ve iyi kalpliliği ile mesleğini özveri ile icra eden; birlikte çalışması güven ve huzur veren başta **Dr. Gözde GÖKTÜRK** olmak üzere mesaimi geçirdiğim asistan arkadaşlarıma,

Çok değerli başhemşiremiz **Pervin MUTLU** ve başebemiz **Gökçen Aladağ** nezlinde; birlikte çalışmayı keyfe dönüştüren, gün doğmayan preeklampsilerin üzerine güneşler doğurtan, yaşamın kıyısından hayatlar aldığımız; özveriyle, inançla, ekip ruhuyla çok şeyin üstesinden geldiğimiz, birlikte her zaman umutla ve mutlulukla çalıştığımız tüm hemşire, ebe, personel arkadaşlarıma,

En önemlisi de “bir tek onlar olsun bana bir şey olmaz” dediğim, her zaman yanımda, ne zaman desteğe ihtiyacım olsa tam arkamda olan, beni ben yapan, bana önce insan sonra hekim olmayı; iyi, dürüst ve çalışkan olmanın kazandırmayacağını ancak gece yastığa başını huzurla koyduracağını öğreten **CANIM AİLEM** 'e; seçtiğim ailem, ilk günden bugüne her zaman yanımda olan; yol arkadaşım, sırdaşım, en iyi arkadaşım; ne zaman vazgeçecek olsam dimdik duran ve dimdik tutan, bu meşakkatli yolda, her koşulda ve her şeye rağmen en büyük destekçim olan, adı gibi sabrı, sevgisi ve yetenekleri de sonsuz olan, asistanlığımın bana en büyük hediyesi **Dr. Deniz ÇELENK** 'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge ALBAYRAK
BURSA – 2022

ÖZGEÇMİŞ

..... yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Tevfik İleri İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi Ankara Dr.Rıdvan-Binnaz Ege Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Lise öğrenimim sırasında 2009 yılında Avrupa Birliği Comenius Projesi kapsamında Manchester'da bulundum. 2011 yılında liseden mezun oldum ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım.

BUÜTF'den 2017 yılında mezun oldum. Tıp fakültesi mezuniyetim ile eş zamanlı olarak, TÜBİTAK 2205 Lisans Programı kapsamında kapsamlı başladığım çift anadal programı ile Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden de mezun oldum.

Devlet hizmet yükümlüsü olarak mezuniyet sonrası 5 ay Bursa Mustafakemalpaşa Acil Servis'inde pratisyen hekim olarak hizmet verdim. Takiben Nisan 2018'de Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda ilk tercihim olarak yerleştiğim Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevimi ifa ettim.