



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**IVF YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
FOLİKÜLER SIVIDAKİ ANTI-MÜLLERİAN HORMON, LİPİT PROFİLİ
VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN, OOSİT, EMBRİYO
KALİTESİ VE GEBELİK İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÜMİT DOĞAN ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ERDEM

ANKARA
AĞUSTOS 2022



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**IVF YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
FOLİKÜLER SIVIDAKİ ANTI-MÜLLERİAN HORMON, LİPİT PROFİLİ
VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN, OOSİT, EMBRİYO
KALİTESİ VE GEBELİK İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÜMİT DOĞAN ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ERDEM

ANKARA
AĞUSTOS 2022

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde çok büyük desteği olan, asistanlık süreci boyunca kendisinden çok Őey öğrendiğim tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Mehmet ERDEM'e, tez sürecinde hiçbir konuda desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Cengiz KARAKAYA'ya, sürekli kliniğimizin ve biz asistanların daha iyi olabilmesi için emek veren sayın Prof. Dr. Ahmet ERDEM'e, tezimde bana yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Erhan DEMİRDAğ'a, teorik, pratik bilgileriyle ve tecrübeleriyle eğitimimde katkısı olan ve bana her zaman yol gösteren tüm değerli hocalarıma teőekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne 7792 kodlu projede sağladıkları destek için teőekkür ederim.

Bugüne kadar sonsuz desteklerini gördüğüm ve hep yanımda hissettiğim anneme ve babama verdikleri tüm emekler için teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.1. İnfertilite sebepleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	4
2.1.3. İnfertilite patofizyolojisi	4
2.1.4. Açıklanamayan infertilite.....	5
2.2. Polikistik over sendromu	5
2.3. İn vitro fertilizasyon	7
2.3.1. İn vitro fertilizasyon tanımı.....	7
2.3.2. Kontrollü ovaryen stimülasyon.....	7
2.3.3. Yumurta toplama işlemi.....	11
2.3.4. Embriyo gelişimi ve kalitesinin değerlendirilmesi.....	11
2.4. Folikül sıvısı, oosit mikro çevresi ve biyobelirteçler.....	14
2.4.1. Anti-Müllerian Hormon.....	15

2.4.2. TAS - TOS ve OSİ.....	15
2.4.3. Folikül sıvısı lipitleri.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta seçimi.....	20
3.2. Tedavi siklusu – yumurta toplama günü folikül sıvılarının alınması	20
3.3. Folikül sıvısında lipit profili, AMH, TAS, TOS parametrelerinin ölçümü	23
3.4. Embriyo ve oosit kalitesinin belirlenmesi	25
3.5. İstatistiksel değerlendirme.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR.....	45
8. ÖZET	55
9. SUMMARY	58
10. ETİK KURUL ONAYI	61
11. ÖZGEÇMİŞ.....	63

KISALTMALAR

AMH	: Anti-Mullerian hormon
AT - 2	: Anjiyotensin - 2
BMI	: Body Mass Index, Vücut Kitle İndeksi
BMP-15	: Kemik morfogenetik protein – 15
CAT	: Katalaz
CA – 125	: Kanser antijeni – 125
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
E2	: Estradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GH	: Growth Hormone, Büyüme Hormonu
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GV	: Germinal vezikül
hCG	: Human chorionic gonadotropin
HCY	: Homosistein
HDL	: High density lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein
ICSI	: İntra sitoplazmik sperm enjeksiyonu
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IVF	: İn vitro fertilizasyon
LDL	: Low density lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Lüteinleştirici hormon
M2 Sayısı	: Toplam Metafaz 2 oosit sayısı
OHSS	: Ovaryen hiper stimülasyon sendromu

OMI	: Oosit olgunlaşma inhibitörü
OPU	: Oosit Pick-Up, Yumurta Toplanması
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PG	: Prostaglandin
PKOS	: Polikistik over sendromu
PN	: Pronükleus
POR	: Poor ovarian response, kötü ovaryen yanıt
PRL	: Prolaktin
SeGPx	: Selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz
sFAS	: Çözünebilir FAS
sFAS-L	: Çözünebilir Fas ligandı
SOD	: Süper oksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan statü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TOS	: Total oksidan statü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kontrol grubu ve çalışma grubunun yaş, VKİ ve infertilite tiplerinin karşılaştırılması	27
Tablo 2: Her iki grubun klinik gebelik sonuçları ve embriyo kalitelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 3: Çalışma ve kontrol grupları arasında toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2PN sayısı, matürasyon oranı ve fertilizasyon oranı değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4: Çalışma ve kontrol grupları arasında folikül sıvısı AMH değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 5: Çalışma ve kontrol grupları arasında folikül sıvısı HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6: Kontrol grubunda embriyo kalitelerine göre HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2PN sayısı, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması	32

Tablo 7: PKOS grubunun embriyo kalitelerine göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2PN sayısı, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması33

Tablo 8: Kontrol grubunun gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2PN sayısı, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması.....35

Tablo 9: PKOS grubunun gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2PN sayısı, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması.....36

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

- Şekil 1:Oksidatif Stres risk faktörleri, infertilite ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisi..... 17
- Şekil 2: Hücre içi ve hücre dışında oksidan ve antioksidan dengesi..... 18

1. GİRİŞ

İnfertilite, 1 yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen spontan olarak gebe kalınmaması durumu olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı çiftlerde 1 yıllık süreçte korunmasız ilişki ile spontan gebelik oranları değişik kaynaklarda % 85-90 olarak belirtilmektedir (1). Hiç gebeliği olmayan çiftler primer infertil, en az bir klinik gebelik geçmişi olan ancak sonrasında gebelik oluşmayan çiftler ise sekonder infertil olarak tanımlanmıştır.

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme dönemindeki kadınların % 10'unu etkileyen, tanısı Rotterdam kriterlerine göre konulabilen, heterojenite gösteren, hormonal bir hastalıktır (2). Rotterdam kriterlerine göre PKOS, oligo-anovulasyon, hiperandrogenizm ve polikistik overler (2-9 mm çapında 12 veya daha çok sayıda folikül ve/veya en az bir yumurtalıkta yumurtalık hacminin 10 ml'den büyük olması) olarak belirtilen üç kriterden ikisinin varlığı ile tanı alır (3).

Normal popülasyonda % 10-15 olan infertilite oranı, PKOS'lu hastalarda % 40'lara ulaşmaktadır. PKOS'lu hastalarda düşük oosit kalitesinin varlığına ek olarak IVF sikluslarında ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riski de daha yüksektir (4).

İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinin en temel basamaklarından biri oositlerin toplanması aşamasıdır. Oositler toplanırken, birçok metabolitten oluşan ve oositin mikro çevresini oluşturan folikül sıvısı da birlikte aspire edilmektedir. Oositlerin içinde bulunduğu bu mikro çevreye bakıldığında, elde edilen oosit kalitesiyle, embriyo kalitesiyle ve gebelik başarısıyla korelasyon gösteren bileşenler içerdiği çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Dolayısıyla bu

parametrelerin incelenmesi siklus öncesi beklenen başarı oranları hakkında fikir verebilecektir.

Anti-Müllerian hormon (AMH), preantral ve erken antral ovaryan foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmekte olan bir glikoprotein dimerdir (5). Foliküler sıvıdaki yüksek AMH seviyelerinin, bazı çalışmalarda yüksek oosit ve embriyo kalitesiyle ilişkili olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda ise folikül sıvısındaki yüksek AMH değerleri ile embriyo ve oosit kalitesinde düşüş olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Dolayısıyla bu konuda çelişkili sonuçlar mevcuttur ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (6).

Folikül sıvısında “Total Oksidan Statü” (TOS) ve “Total Antioksidan Statü” (TAS) seviyelerinin oosit ve embriyo kalitesiyle ilişkili olduğu, normal ve PKOS’ lu hasta gruplarında TAS ve TOS seviyeleri arasında anlamlı derecede farklılıklar olduğuna dair çalışmalar vardır. PKOS’ lu hastalarda normal hastalara göre hem serumda hem de folikül sıvısında TOS seviyelerinin daha yüksek olduğu, ayrıca oksidatif stres indeksinin (OSİ: TOS/TAS) PKOS’lu hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek TOS ve OSİ seviyelerinin 3. Gün embriyo kalitelerinde anlamlı düşüşle ilişkili olduğu saptanmıştır (7).

IVF yapılan hastalarda kan lipit düzeyleri ile embriyo kaliteleri arasında yapılan bazı çalışmalarda kanda yüksek trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve total kolesterol seviyelerinin düşük embriyo kalitesiyle ilişkili olduğu gösterilirken, kanda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) yüksekliği olan olgularda ise embriyo kalitelerinin daha iyi olduğu saptanmıştır (8). Yine fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kümülüs oosit komplekslerinin yüksek lipit seviyeleri içeren foliküler sıvıya maruz kalmasının artmış endoplazmik retikulum

stresi ve bozulmuş oosit olgunlaşması ile ilişkili olduğu ve folikül sıvısında artmış lipit değerlerinin oosit kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (9). Doğrudan insan folikül sıvısında lipit değerleri ile in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarından elde edilecek embriyo kaliteleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada amaç: PKOS ve PKOS olmayan hasta gruplarının folikül sıvılarında AMH, TAS, TOS ve lipit profili (HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol) düzeylerinin oosit, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerine etkisini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, bazı kaynaklarda korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen 35 yaşın altında 12 aydan, 35 yaşın üstünde 6 aydan daha uzun sürede gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmışken (10) bazı kaynaklarda ise yaş faktörü belirtilmeden en az bir yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak belirtilmiştir (11).

2.1.1. İnfertilite Sebepleri

İnfertil çiftler değerlendirildiğinde infertilite sebeplerinde ilk sırayı % 25-35 oranında görülen erkek faktörü almaktayken, sonrasında % 14-22 tubal faktör, % 10-27 ovulatuvar bozukluklar, % 10-17 açıklanamayan sebepler gelmektedir (12).

2.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde temel amaç; detaylı anamnez ile tanıya gidilerek tedavi edilebilir sebeplere yönelik tedavilerin uygulanmasıdır.

Öykü alınırken özellikle cinsel ilişki durumu ayrıntılı olarak sorgulanmalı, sıklığı ve zamanlaması özellikle sorularak varsa cinsel disfonksiyonlar ortaya konulmalıdır (13).

Ayrıca infertil hastalarda uterus değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Eşlik eden myomlar, polipler, uterin anomaliler IVF prognozunu değiştirebilmektedir. Bu değerlendirmede ilk basamak iki boyutlu ultrasonografidir. Ultrasonografi ile % 55-85 oranında uterin anomali, myom, polip gibi yapısal patolojilerin tanısı konulabilmektedir. İntra uterin lezyonların tespitinde altın standart ise histeroskopidir. Histeroskopi sayesinde intrauterin lezyonların aynı seansta tanı ve tedavisi yapılabilmektedir (14).

Tubal açıklığın değerlendirilmesi için ise histerosalpingografi (HSG) kullanılmaktadır. Su ya da yağ bazlı kontrast madde uterin kaviteye verilerek çekilen grafide kavite ve tubal yapılar değerlendirilebilir.

2.1.3. İnfertilite Patofizyolojisi

İnfertilite patofizyolojisi multifaktoriyel ve karmaşıktır. İnfertil çiftlerin yaklaşık % 15'inde birden çok neden bir arada saptanmıştır (15).

Over disfonksiyonuna bağlı anovulatuvar siklusları olan hastalarda amenore ve oligomenore görülebilmektedir. Amenore ve oligomenoresi olan hastalarda PKOS görülme sıklığı sırasıyla % 30-%90 olarak bildirilmiştir. Bu grupta

ovülasyon bozukluklarına bağı olarak infertilite oranları ciddi oranda artmıştır ve dolayısıyla PKOS'un infertilite patogenezindeki rolü önem arz etmektedir (16).

Ayrıca obezite veya çok düşük vücut ağırlığına sahip olmak da fertilitayı etkilemektedir. Normal vücut kitle indeksine sahip olmak infertilite oranlarını azaltırken, IVF başarısını da artırmaktadır (17).

Yaşın artmasıyla birlikte oosit kalitesi ve rezervindeki azalma, doğurganlık seviyelerinde düşmeye neden olmaktadır. Over rezervindeki azalma folikül stimüle edici hormon (FSH) konsantrasyonunda yükselmeye neden olmaktadır. İnfertil hastalarda FSH yüksek değerleri de kötü prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır (18).

2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil çiftlerin yaklaşık % 15'inde etiyolojik bir sebep bulunamamaktadır ve bu grup açıklanamayan infertil olarak tanımlanmaktadır. Belli bir sebep saptanamadığı için bu hastalarda genelde ampirik tedaviler uygulanmaktadır.

2.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %10'unda görülen ve sistemik etkileri olan karmaşık bir endokrinopatidir (19). PKOS, overlerde boyutu 2- 5 mm'ye kadar olan aşırı sayıda foliküller ile karakterizedir (20). Oligo-anovülasyon, hiperandrojenizmin klinik bulguları, ultrasonografik olarak over morfolojisinde polikistik görünüm izlenen bir sendromdur (21).

PKOS'ta tanımlanan dört farklı fenotip mevcuttur. A fenotipinde hiperandrojenizm, anovülasyon ve polikistik over görünümünün hepsi, B fenotipinde hiperandrojenizm ve anovülasyon, C fenotipinde hiperandrojenizm ve

polikistik over görünümü, D fenotipinde anovülasyon ve polikistik over görünümü bir arada görülmektedir (22).

PKOS'ta obezite, hiperinsülinemi ve tip 2 diabetes mellitus gibi ek metabolik sorunların görülme oranları da artmıştır. Yine PKOS infertilite gelişme sıklığında, endometrium kanseri riskinde ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir (23). PKOS da anovülasyon bağlı karşılanmamış östrojen endometrial proliferasyona ve hiperplaziye neden olurken, yine PKOS'lu hastalarda yaygın görülen insülin direnci, Tip2 DM ve obezite de endometrial kanser riskini yaklaşık 2-3 kat artırmaktadır (24).

PKOS patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bazı yayınlarda genetik yatkınlığın önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çevresel faktörlerden de düşük sosyo-ekonomik durum, sigara kullanımı, obezite gibi faktörlerin de PKOS patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (25).

PKOS'ta Rotterdam kriterlerinde belirlenmiş 3 temel tanı kriteri tanımlanmıştır.

Rotterdam Tanı Kriterleri (26):

Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

Oligo-Anovülasyon

Ultrasonografide polikistik over görünümü

Hastalara tanı konulabilmesi için bu kriterlerinden en az ikisinin bir arada görülmesi gerekmektedir.

Hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, alopesi) PKOS'lu hastaların yaklaşık % 60'ında görülmektedir. Hirsütizm prevalansı genel popülasyonda % 5-10 iken PKOS hirsütizmin en sık nedeni (% 60-80) olarak bilinmektedir (27).

Ultrasonografi ile belirlenebilen over morfolojisi kriterleri, her overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve/veya over hacminin 10 ml'den fazla olması şeklinde belirtilmiştir (28).

PKOS' lu hastalarda ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken başlıca klinik durumlar anovulasyon ile giden hiperprolaktinemi, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, insülin direnci, ve üç Rotterdam kriterini de aynı anda gösteren Cushing sendromudur (29).

2.3. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)

2.3.1. Tanım

IVF, infertil kadınlarda, eksojen gonadotropin verilerek kontrollü ovaryen stimülasyon (KOS) uygulanması sonucu elde edilen oositlerin toplanarak, hücre dışı ortamda sperm ile inkübasyonu ve fertilizasyonunun sağlandığı yardımcı üreme tekniğidir (30).

2.3.2. Kontrollü Ovaryen Stimülasyon (KOS)

Kontrollü ovaryen stimülasyon, IVF yapılacak infertil hastalarda, overlerden optimum sayı ve kalitede oosit elde edilmesi amacıyla bir sıklusta çok sayıda folikülün olgunlaştırılmasıdır. Bu sayede fertilizasyon şansı, transfer edilebilecek embriyo seçeneği ve dolayısıyla başarı şansı da artar. Birçok ovaryen stimülasyon protokolü mevcut olmakla birlikte standart bir protokol yoktur. Uygulanacak stimülasyon protokolü hastanın yaşı, over rezervi, PKOS olup olmaması gibi birçok değişkene göre değerlendirilip kişiselleştirilmelidir. Doğal sıkluslarda, sıklusun doğal seyrine müdahale edilmeden, gelişen tek oosit, lüteinleştirici hormon (LH) piki öncesi toplanması amaçlanır. Bu sıkluslarda

eksojen gonadotropinler kullanılmaz. Doğal sikluslar kötü over yanıtı hasta gruplarında, over stimülasyonunun kontraendike olduğu hastalarda, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda tercih sebebidir. Siklus iptal oranları yüksek olup yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir. Bunun önüne geçebilmek için folikül boyutu 14 mm ye ulaştığında GnRH antagonist ve gonadotropinlerin tedaviye eklenmesi, sonrasında yeterli folikül boyutuna ulaşıldığında eksojen hCG uygulaması yapılmaktadır (31).

2.3.2.1. Uzun Protokol

Uzun protokol yardımcı üreme tekniklerinde sıklıkla tercih edilmektedir. Uzun protokolda amaç GnRH agonist kullanılarak hipofizer gonadotropin üretimini baskılayarak LH'nın tetiklenmesini sağlamak, böylece siklus kontrolü sağlamaktır. Bu protokolda bir önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan folikül stimüle edici hormon (FSH) yükselmesi engellenir ve dominant folikül seçimi gecikeceğinden, stimülasyon ile foliküllerin senkronize şekilde gelişmesi sağlanır. Aynı zamanda baskılanan endojen gonadotropinler sayesinde erken LH piki önlenmiş olur.

GnRH agonistlere bir önceki siklusun midluteal döneminde başlanarak günlük olarak uygulanır. Bu dönemde endojen gonadotropin seviyeleri düşük olacağından GnRH agonistlerin sebep olacağı erken "flare" etki de minimum görülecektir. İlerleyen günlerde GnRH agonist etkisine bağlı olarak östradiol ve progesteron baskılanacak ve vajinal kanama olacaktır. Kanamanın üçüncü gününde ölçülen serum estradiol seviyesinin 30 pg/ml nin altında olması ve yapılan USG de görülen foliküllerin 10 mm altında olması baskılanmayı gösterir (32).

Menstrüasyonun 2-3. gününde gonadotropinler tedaviye eklenir; GnRH analog dozu yarıya düşürülür veya aynı dozdan devam edilebilir. Gonadotropinlerle stimülasyona genelde 150-300 IU/gün dozu ile başlanır. Doz belirlemede yaş, over rezervi ve önceki indüksiyona yanıtı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Gonadotropin dozu foliküler gelişime göre kademeli olarak artırılıp azaltılabilir. Foliküler gelişim, serum estradiol seviyeleri ve seri transvajinal ultrasonografide (TV- USG) folikül boyutlarının ölçümü ile değerlendirilerek takip edilir. 17-18 mm çapta en az iki folikül oluştuğunda 5000-10000IU hCG yapılır. Bu sırada hedef estradiol değeri ise 14mm ve üzeri her folikül başına 200 pg/ml'dir. hCG belirtilen dozda uygulandıktan yaklaşık 36 saat sonrasında yumurta toplama işlemi yapılır (33).

2.3.2.2. Kısa Protokol:

Kısa protokolda indüksiyona, menstrüasyonun başlangıcıyla başlanır. Klasik olarak menstrüasyonun 1-2. gününde GnRH agonist, 3. günden ise gonadotropinlere başlanır. Stimülasyonda, GnRH agonistin erken flare etkisinden yararlanılır. Düşük over rezervli ve kötü ovaryen yanıtı hastalarda tercih edilebilir. Folikül gelişimi takibi, hCG uygulaması ve yumurta toplama işlemi, uzun protokolda olduğu gibi yapılır (34).

2.3.2.2.1 Ultra Kısa Protokol

GnRH agonisti bu protokolda 3-7 gün kullanılmaktadır. Sonrasında agonist kesilerek tedaviye sadece gonadotropinlerle devam edilir. Erken LH pikinin daha sık görüldüğü bu protokol başarı şansının düşük olması sebebiyle çok tercih edilmemektedir (35).

2.3.2.2.2 Mikro doz Protokolü

Bu protokol hastalara bir önceki siklusta oral kontraseptif verilmesiyle başlanır. Hasta son hapi aldıktan 3-5 gün sonra GnRH agonistini 2 gün kullanır (2x40 mcg leuprolid acetat). GnRH agonist kullanımı ovulasyon tetiklenene kadar devam eder. 3. gün yüksek dozda gonadotropinler tedaviye eklenir. Düşük over rezervli ya da kötü ovaryen yanıtı olan hastalarda daha çok tercih edilen bu protokolda amaç GnRH agonistin erken flare etkisinden yararlanırken aynı zamanda erken LH piki riskini en aza indirebilmektir (36).

2.3.2.2.3 GnRH Agonist Stop Protokolü

Bu protokolda diğer protokollere göre daha düşük doz GnRH agonisti bir önceki siklusun midlüteal döneminde başlanır ve menstrüasyonla birlikte kesilir. Stimülasyona yüksek doz gonadotropinlerle devam edilir. Bu protokolda stimülasyona over yanıtının arttığı bildirilmiştir (37).

2.3.2.3 GnRH Antagonist Protokol:

GnRH antagonistleri kompetitif antagonizma ile GnRH reseptörlerine bağlanarak reseptörleri bloke ederler. Agonistlere göre daha kısa sürede hipofizi desensitize ederler. Antagonist protokollerin agonist protokollere göre en önemli avantajları ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinin daha düşük olması ve kullanılan toplam gonadotropin dozunun daha az olmasıdır.

Gonadotropin stimülasyonuna menstrüel siklusla beraber başlanır. İki farklı antagonist kullanma yöntemi vardır. Fleksibl uygulamada Foliküllerin 14 mm ye ulaşması, erken ovulasyon riski ve siklus iptal riski oluşması durumunda antagoniste başlanır. Fix uygulamada ise GnRH antagonisti 6. günde başlanır.

Gnrh antagonisti, ovulasyon tetiklenme günü de dahil olmak üzere tetiklenme gününe kadar kullanılır. Farklı bir uygulama da stimülasyonun 7-8. günü tek doz 3mg GnRH antagonist yapılmasıdır (38).

2.3.3. Yumurta Toplama İşlemi

Tetiklenme yapıldıktan yaklaşık 36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde 16-17 G'lik iğne ile foliküler sıvı ve oositler aspire edilir. Bu sırada yaklaşık 100-200 mmHg negatif vakum basıncı kullanılır (39).

2.3.4. Embriyo Gelişimi ve Kalitesinin Değerlendirilmesi

2.3.4.1 Embriyo gelişimi

Oositler mikroskop ile incelendiğinde:

MII: 1. Polar cisim içeren metafaz 2 oosit

MI: 1. Polar cisim ya da germinal vezikül içermeyen metafaz 1 oosit

Germinal vezikül (GV) içeren profaz1 oosit olarak gruplara ayrılır. Konvansiyel IVF'te bu gruplardan metafaz-2 (MII) oositlerin fertilizasyon oranları en yüksektir (40). İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (İCSİ) uygulanan sikluslarda sadece MII oositler kullanılır.

Fertilizasyonun ilk belirtisi pronükleus oluşmasıdır. İnseminasyondan yaklaşık 18 saat sonra erkek ve dişi pronükleuslar birbirlerine yaklaşır ve sitoplazmanın ortasına yerleşir. İki pronükleus, birinci ve ikinci kutup cisimcikleri izlenir. 20-34 saat sonra pronükleuslar birleşerek singami oluşur. Ardından yaklaşık 36 saat sonra döllenmiş yumurtanın mitozuyla zigot oluşur.

Zigot mitoz bölünmelere devam eder ve hücre sayısı hızla artar ve blastomerler oluşur. Zigotun ilk 3 bölünmesi yaklaşık 60 saatte tamamlanır (41).

Fertilizasyondan yaklaşık 96 saat sonra embriyoda 16-20 adet hücre bulunur. Embriyo kompaktlaşmaya başlar ve morula adını alır. Bu süreçte hücreler arasında bir boşluk oluşur ve embriyo blastokist adını alır. Kompaktlaşma ile dış ve iç hücre kütleleri (trofoektoderm- inner cell mass) olarak iki hücre grubu oluşur. Bunlardan iç hücre külesinden embriyo oluşurken, dış hücre külesinden gebelik kesesi ve bebeğin beslenmesi ile ilgili kısımlar oluşur (42).

2.3.4.2 Embriyo ve Oosit Kalitesinin Değerlendirilmesi

Embriyo kalitesinin değerlendirilmesi ve belirlenmesinde en önemli amaç, iyi kalitede embriyoların seçilerek kaliteli ve az sayıda embriyonun transferinin gerçekleştirmektir. Bu sayede IVF'nin en sık görülen komplikasyonu olan çoğul gebelikler azaltılabilir (43). Embriyo kalitesi bölünme hızı, blastomer sayısı şekil ve büyüklüğü, fragmentasyon varlığı ve dağılımı kriterlerine göre değerlendirilir (44). Yapılan çalışmalarda fragmentasyon oranı arttıkça gebelik oranlarının düştüğü gösterilmiştir (45).

Veeck'e göre embriyo kalitesi 5 sınıfa ayrılmıştır (46):

Grade 1: Fragmentasyon içermeyen, eşit büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 2: % 10 oranında fragmentasyon içeren, eşit büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 3: Değişen oranlarda fragmentasyon içeren, farklı büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 4: % 10'dan fazla fragmentasyon içeren ve eşit büyüklükte veya farklı büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 5: % 50'den fazla fragmentasyon içeren ve farklı büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar.

İyi kalitede olarak sınıflanan embriyolar, kültürün 2. gününde en az 4, 3. gününde en az 8 hücre içermelidir. Normal embriyo gelişiminde blastomer sayısı 2'nin katları şeklinde artar (47).

IVF ve ICSI için oosit seçimi, genellikle kümülüs hücreleri, polar cisim ve sitoplazma ile ilgili morfolojik parametrelerin değerlendirilmesine dayanır (48). Oositin, ışık mikroskobu altında değerlendirilebilen bazı morfolojik özelliklerine bakılarak, döllenmeden önce kaliteli oositlerin seçilmesinin yararlı olabileceği tahmin edilmektedir (49).

Sağlıklı ve gelişimsel kapasitesi yüksek olan olgun oositlerin doğru bir şekilde seçilebilmesi, gebelik oranını artıracaktır. Ancak, oositlerin derecelendirilmesi ve taranması için şu anda kullanılan morfolojik kriterler hala tartışmalıdır ve objektif değildir (50). Güncel çalışmalarda oosit matürasyon oranı ve oosit fertilizasyon oranı gibi kolay hesaplanabilen parametrelerin, oosit kalitesini yansıttığı ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada oosit kalitesini belirlerken oosit matürasyon oranı (Toplam M2 oosit sayısı / Toplam oosit sayısı) ve fertilizasyon oranı (Toplam 2PN sayısı / Toplam M2 oosit sayısı) kriterlerini kullandık. Oosit kalitesinin belirlenmesinde kullandığımız oosit matürasyon oranının potansiyel gebelik sonuçlarıyla ilgili önemli prognostik veriler sağladığı; yüksek oosit matürasyon indeksine sahip hastaların gebelik sonuçlarının da daha iyi olduğu gösterilmiştir (51).

2.4. Folikül Sıvısı, oosit mikroçevresi ve biyobelirteçler

Folikül sıvısı, teka ve granüloza hücrelerinin salgılarından ve foliküler sıvıya geçen kan plazma bileşenlerinden oluşur (52). Yumurta toplama sırasında oosit ile birlikte aspire edilir. Folikül sıvısının içeriğinin araştırılması oosit mikro çevresi hakkında fikir verebileceği için önem taşımaktadır.

Folikül sıvısı içeriği (53):

- Hormonlar: Gonadotropinler, büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL), östrojen, progesteron, kortikoidler
- TGF-Beta ailesinin büyüme faktörleri: AMH, inhibin, aktivin, kemik morfogenetik protein -15(BMP-15)
- Diğer büyüme faktörleri ve interlökinler: İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), amphiregülin, proinflamatuvar sitokinler
- Reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan faktörler (melatonin, süperoksit dismutaz (SOD), selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (SeGPx))
- Anti-apoptotik faktörler: sFAS, sFAS-L
- Proteinler, peptid ve aminoasitler: Alfa-fetoprotein, CEA, CA-125, CD44, Alfa1-antitripsin, Leptin, endotelin-2, oosit olgunlaşma inhibitörü (OMI), homosistein (HCY), beta-endorfin, laktoferrin, anjiyotensin 2 (AT2), prorenin, D-aspartik asit
- Şekerler: Hyalüronan, miyo- inositol
- Prostanoidler: Prostaglandin E2 ve F2 (PGE2, PGF2)
- Lipitler: HDL,LDL,trigliserit

Son yıllarda, folikül sıvısı biyo belirteçlerini, IVF sikluslarında elde edilen oosit kalitesi, embriyo kalitesi, gebelik oranlarıyla ilişkilendirmeye çalışan birçok çalışma yapılmıştır. Ancak daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.4.1 AMH (Anti-Müllerian Hormon)

AMH, TGF-Beta ailesinden, preantral ve erken antral ovaryen foliküllerde üretilen ve folikül sıvısına salınan bir glikoprotein dimerdir. Klinikte over rezerv testi olarak kullanılmaktadır. Diğer belirteçler menstrüel siklus boyunca yüksek oranda değişiklikler gösterirken AMH seviyesinin siklus boyunca değişiminin çok az olması over rezerv belirteci olarak kullanımında avantajlı olmaktadır (54).

Yapılan bazı çalışmalarda folikül sıvısında AMH seviyeleri düşük ölçülen hastalarda kaliteli oosit sayısının arttığı, klinik gebelik, embriyo implantasyon ve fertilizasyon oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur, ancak hala bu konuda bir fikir birliği olmayıp, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (6).

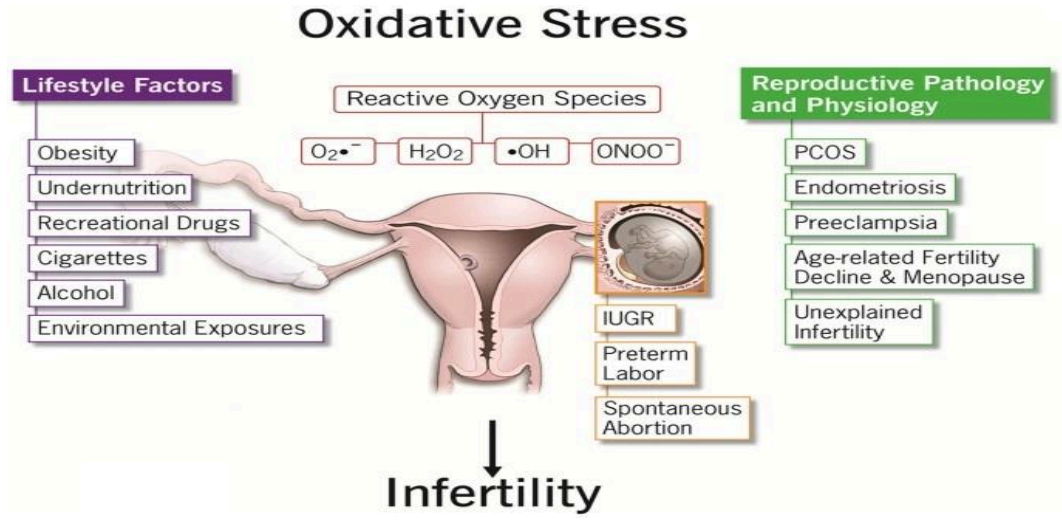
PKOS'lu hastalarda folikül sıvısı AMH düzeylerinin IVF sonuçlarıyla ilişkisini inceleyen bir diğer çalışmada PKOS'lu hastaların folikül sıvısındaki AMH düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda folikül sıvısı AMH değerleri yükseldikçe elde edilen embriyo kalitesinin yükseldiği gösterilmiştir. Ancak PKOS'lu grupta AMH ile embriyo kalitesi arasında anlamlı bir fark bulunamadı. PKOS'lu grupta embriyo kalitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (55).

2.4.2 TAS-TOS ve OSİ

Reaktif oksijen radikalleri, oksijen tüketilen çeşitli reaksiyonlar sırasında ortaya çıkarlar. Bu reaktivite atomun dış yörüngesindeki eşlenmemiş

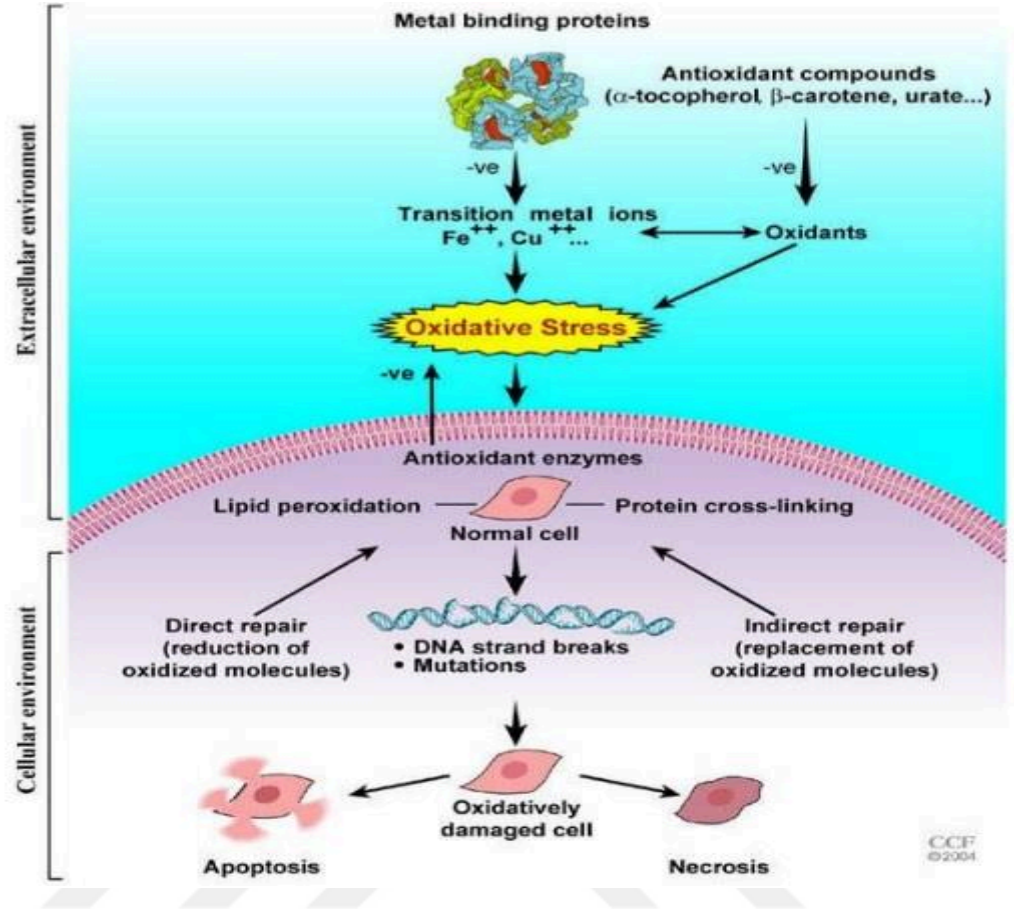
elektronlardan kaynaklanır. Oksijen, diğerk radikallerle hızla reaksiyona girer ve serbest radikallerin çoğuk oksijenin kendisinden üretilir. Bu serbest radikaller potansiyel olarak toksik metabolitlerdir (56). Reaktif oksijen radikallerinin seviyesindeki orta dereceli artış normal fizyolojik fonksiyonlara izin verip hücre büyümesi ve çoğalmasını uyarırken, bu reaktif metabolitlerin aşırı seviyeleri ise hücrenel hasara sebebiyet vermektedir. Antioksidan savunma sistemi, reaktif oksijen radikallerinin konsantrasyonunu dengelemelidir. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Enzimatik antioksidanlar arasında Super oksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon oksidaz bulunurken, enzimatik olmayanlar ise C vitamini, taurin, hipotaurin, E vitamini, selenyum, beta-karoten ve karoten gibi sentetik antioksidanlardır.

Oksidatif stres, ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri ile bu radikalleri elimine edecek mekanizmalar arasındaki dengesinin bozulması ile ortaya çıkar ve güncel çalışmalarda hem erkek hem de kadın infertilitesinde rolü olduğu düşünölmektedir. Ayrıca spontan düşöklör, tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi gibi komplikasyonların bile oksidatif strese bağılı olarak gelişebileceğı düşünölmektedir (57). TAS, TOS ve OSİ (TOS/TAS) parametreleri ölçölerek, oksidatif yük konusunda fikir edinilebilir. Oksidatif stresin, obezite, sigara, alkol ve uyuştürücü kullanımı, malnütrisyon gibi çevresel faktörlerle artış gösterdiği, intra uterin gelişme geriliğı (IUGR), preterm doğum, abortuslar ve infertilite patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil 1) (58).



Şekil 1.

Kadınlarda her ay overlerde oositler büyümeye ve gelişmeye başlar ancak mayoz bölünme bunlardan sadece baskın olan bir tanesinde devam eder. Bu süreç reaktif oksijen radikallerindeki artışla indüklenir ve antioksidanlar tarafından inhibe edilir. Bunun tersine mayoz bölünmenin ilerlemesi ise antioksidanlar tarafından desteklenir (59). Ovulasyon öncesi folikül tarafından üretilen reaktif oksijen türleri, ovulasyon için önemli indükleyicilerdir. Hücre içinde ve dışında oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halindedir (Şekil 2) (60).



Şekil 2.

Reaktif oksijen radikallerinin normal seviyeleri, ovulasyonun devamlılığı için gerekli olmakla birlikte, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozularak oksidan faktörlerin artmasının, yükselen oksidatif strese neden olarak, erkeklerde sperm kalitesini, kadınlarda oosit kalitesini düşürerek üreme fonksiyonlarında bozulmaya sebep olduğu gösterilmiştir (61).

Yapılan bir çalışmada, PKOS grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS ve OSI seviyeleri ölçülmüştür. Ayrıca folikül sıvısı ve serumdaki yüksek TOS değerlerinin, PKOS grubunda kaliteli embriyo oranını azalttığı belirtilmiştir (62).

Yapılan güncel çalışmalarda bir fikir birliği olmasa da bazı çalışmalarda TAS, TOS ve OSİ'nin embriyo kalitesiyle ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (63).

2.4.3 Folikül Sıvısı Lipitleri (HDL, LDL, Trigliserit, Total Kolesterol)

Kolesterol, ovaryen steroid hormonlarının sentezi için önemli bir substrattır ve foliküler gelişim üzerinde önemli role sahiptir. Foliküler sıvıdaki kolesterolün kaynağı plazmadır. HDL ve LDL folikülde kolesterol taşınmasında rol oynamaktadır (64).

Foliküler sıvıdaki HDL konsantrasyonu, plazma HDL konsantrasyonuna yakınken, folikül sıvısında LDL seviyelerinin çok düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir (65).

İnsan folikül sıvısının lipit içeriğinin oosit kalitesine etkisini araştırmayı amaçlayan ancak fare oositleri üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınlardan yumurta toplama sırasında alınan folikül sıvıları trigliserit ve serbest yağ asitleri yönünden tahlil edilerek en yüksek ve en düşük lipit içerikli olan folikül sıvıları belirlenmiş, sonrasında lipit açısından zengin folikül sıvısına maruz bırakılan kümülüs oosit komplekslerinde oosit nükleer olgunlaşmasında bozulma gösterilmiştir. Ayrıca folikül sıvısı alınan hastaların VKİ'leriyle folikül sıvılarının lipit seviyeleri de korelasyon göstermiştir. VKİ'leri yüksek hastaların folikül sıvısındaki lipit seviyeleri de yüksek bulunmuştur. Lipit açısından zengin folikül sıvısı içerisinde olgunlaşan oositlerin kalitelerinin düştüğü gösterilmiştir (66).

İnsan folikül sıvılarının lipit içeriğiyle oosit ve embriyo kalitelerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise folikül sıvısı lipit seviyeleri ile embriyo kaliteleri arasında anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (67).

Dolayısıyla değişik çalışmalarda bulunan sonuçlar arasında tutarsızlıklar olmakla birlikte daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 01/04/2022 tarih ve 09 karar numarasıyla onay alınmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

3.1. Hasta seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'ne Mart 2022 ve Temmuz 2022 tarihleri arasında IVF tedavisi görmüş olan 20-40 yaş arası, 40 adet PKOS, 40 adet PKOS olmayan toplam 80 infertil kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Erkek faktörü, hipo-hipertiroidi, hiperprolaktinemi, adrenal disfonksiyon gibi diğer infertilite sebeplerine sahip hastalar ve progesteron yüksekliği, kavitede koleksiyon vb. nedenlerle siklus iptal olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS veya PKOS olmayan olarak ayrıldı. Yaş, VKİ, infertilite tipi gibi demografik verileri kaydedildi. Yumurta toplama günü alınan folikül sıvılarında AMH, TAS, TOS, OSİ ve lipit profili parametreleri çalışıldı.

3.2. Tedavi siklusu - Yumurta toplama günü folikül sıvılarının alınması

IVF tedavisi için başvuran hastalarda yapılan ilk muayene sonrası kontrollü ovaryen stimülasyona (KOS) başlandı.

KOS için hastalara rekombinant FSH (Gonal-F®; Merck Serono, İstanbul, Türkiye), insan menopozal gonadotropin (hMG) (Menogon®, 75 IU, Ferring, Türkiye, Menopur®, 75 IU, Ferring, Türkiye) veya iki ilacın kombinasyonu şeklinde kişiselleştirilmiş protokoller uygulandı. Gonadotropinlerin başlangıç ve idame dozları hastaların yaşı, VKİ, bazal antral folikül sayısı, FSH seviyeleri ve seri ultrason ölçümlerine bağlı olarak düzenlendi ve kişiselleştirildi.

Antagonist protokol uygulanan hastalarda menstrüel döngünün 3. gününde rekombinant FSH ve/veya hMG bireyselleştirilmiş doz belirlenerek başlandı. Foliküller ultrasonda 14 mm'ye ulaştığında günlük 0,25 mg setoreliks (Cetrotide; Merck Serono, İstanbul, Türkiye) uygulandı ve hCG tetikleme gününe kadar devam edildi.

Uzun protokolle stimüle edilen hastalara bir önceki siklusun midlütéal fazında 1 mg leuprolid asetat (Lucrin Daily, Abbott, Türkiye) subkutan olarak uygulandı. E₂ <50 pg/ml olduğunda eksojen rekombinant FSH ve/veya hMG başlandı ve leuprolid asetat 0,5 mg'a düşülerek hCG tetikleme gününe kadar devam edildi.

Mikrodoz flare-up protokolü uygulanan hastalara önceki menstrüel döngünün ilk gününde düşük doz oral kontraseptif başlandı ve 21 gün boyunca devam edildi. Menstrüasyonun 2. gününde leuprolid asetat (80 µg/gün), 3. günündeyse rekombinant ve/veya hMG başlandı ve hCG gününe kadar devam edildi.

Foliküler gelişim takibi ve gonadotropin doz ayarlamaları, seri ultrason kontrolleriyle birlikte serum E2, LH ve progesteron düzeylerinin ölçümleri ile yapıldı. İki veya daha fazla dominant folikülün çapları 17-18 mm'ye ulaştığında rekombinant hCG (Ovitrelle®, 250 mcg şırınga, Merck Serono, Türkiye) ile ovulasyon tetiklendi. Tetiklenme yapıldıktan yaklaşık 36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde 16-17 G'lik iğne ile foliküler sıvı ve oositler aspire edildi. Bu sırada yaklaşık 100-200 mmHg negatif vakum basıncı kullanıldı.

Yumurta toplama işlemi yapılırken, girilen ilk folikülden saf şekilde yıkama yapılmadan aspire edilen folikül sıvıları toplanıp santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak -80 santigrat derecede donduruldu. Elde edilen tüm M2 oositler ICSI ile fertilize edildi. Fertilizasyon için mastürbasyon yoluyla 3 günlük cinsel perhiz sonrasında alınan sperm örnekleri gradient tekniği ile hazırlandı. Ertesi gün fertilizasyon kontrol edildi. Yumurta toplama ve ICSI işleminden sonraki 2. ve 3. günlerde embriyoların klivaj ve kaliteleri blastomer sayılarına, morfolojilerine ve fragmantasyon oranlarına bakılarak değerlendirildi. Hastaların embriyoları 3. ya da 5.gün embriyosu olmak üzere kanuni düzenlemelere göre 1-2 adet olarak USG eşliğinde transfer edildi. Luteal faz 90 mg intra vajinal progesteron jel (Crinone % 8 gel®, Merck Serono, Türkiye) veya 200 mg doğal progesteron içeren vajinal kapsül (Progestan 200 kapsül, Koçak, Türkiye) kullanılarak desteklendi. Hastalar transfer sonrası 14. günde gebelik testi kontrolü için çağrıldı, gebelik testi pozitif olan hastalarda luteal faz desteği 12. haftaya kadar sürdürüldü.

3.3. Folikül Sıvısında Lipit Profili, AMH, TAS, TOS, Parametrelerinin Ölçümü

Folikül sıvısında total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, AMH, TAS, TOS düzeylerinin ölçümü için, folikül sıvıları kırmızı kapaklı jelsiz, katkı maddesiz tüplere alındıktan sonra 1000 XG devirde 20 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen folikül sıvıları yeni eppendorf tüplere konulup analizi yapılmaya kadar - 80°C'de saklandı.

Çalışmada folikül sıvısı total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, AMH, TAS, TOS düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile tayin edildi. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri BİOTEK marka yıkama cihazı (ELx50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okumaları ise BİOTEK marka okuyucu (ELx800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapıldı.

Folikül sıvısı total kolesterol düzeyinin ölçümü, human total kolesterol ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla; < % 8 ve < % 10 olarak verildi.

Folikül sıvısı trigliserit düzeyinin ölçümü, human trigliserit ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla % 8 ve % 10 olarak verildi.

Folikül sıvısı HDL düzeyinin ölçümü, human HDL ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla % 8 ve % 10 olarak verildi.

Folikül sıvısı LDL düzeyinin ölçümü, human LDL ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla % 8 ve % 10 olarak verildi.

Folikül sıvısı AMH düzeyinin ölçümü, human AMH ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla % 8 ve % 10 olarak verildi.

Folikül sıvısı TAS düzeyinin ölçümü, human TAS ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla % 8 ve % 10 olarak verildi.

Folikül sıvısı TOS düzeyinin ölçümü, human TOS ELISA Kiti (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla % 8 ve % 10 olarak verildi.

3.4. Embriyo ve Oosit kalitesinin belirlenmesi

Embriyo kaliteleri Veeck sınıflandırmasına göre derecelendirildi (68):

Grade 1: Fragmantasyon içermeyen, eşit büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 2: % 10 oranında fragmantasyon içeren, eşit büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 3: Değişen oranlarda fragmantasyon içeren, farklı büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 4: % 10'dan fazla fragmantasyon içeren ve eşit büyüklükte veya farklı büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar

Grade 5: % 50'den fazla fragmantasyon içeren ve farklı büyüklükte blastomerlere sahip embriyolar.

Oosit kalitelerinin belirlenmesinde ise matürasyon oranı ve fertilizasyon oranı kriter olarak kabul edildi.

Matürasyon Oranı: Toplam M2 oosit sayısı / Toplam oosit sayısı

Fertilizasyon Oranı: Toplam 2PN sayısı / Toplam M2 oosit sayısı

olarak hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve/veya median (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun çıkan iki grup arasındaki analizlerde bağımsız gruplarda T Testi,

üç grup arasındaki analizlerde tek yönlü varyans analizi (Post hoc: Bonferroni), uygun çıkmayan değişkenlerin iki grup arasındaki analizlerinde Mann Whitney U Testi, üç grup arasındaki analizlerde ise Kruskal Wallis Testi (Post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki-Kare Testi ile yapıldı. Analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında değerlendirilen 80 hastanın 40'ı kontrol grubu (PKOS olmayan) iken, 40'ı PKOS olan hastalardı. Bu hastaların yaş ortalaması $31,51 \pm 5,08$ yıl (min=20, max=40) idi.

Ovaryen stimülasyon için hastaların 14'üne rekombinant FSH, 16'sına hMG, 50'sine ise iki ilacın kombinasyonu şeklinde protokol uygulandı. Gonadotropinlerin başlangıç ve idame dozları hastaların yaşı, VKİ, bazal antral folikül sayısı, FSH seviyeleri ve seri ultrason ölçümlerine bağlı olarak düzenlendi ve kişiselleştirildi.

Hastaların % 90'ında antagonist protokol, % 10'unda uzun veya mikro doz flare-up protokolü uygulandı.

Her iki hasta grubunun yaş, VKİ ve infertilite tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

PKOS grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$)

Tablo 1. Kontrol grubu ve çalışma grubunun yaş, VKİ ve infertilite tiplerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=40)	PKOS Grubu (n=40)	<i>p</i>
Yaş (yıl)		33.0 ± 5.0	29.9 ± 4.4	0.004*
VKİ (kg/m²)		26.6 ± 5.0	28.1 ± 6.2	0.229
İnfertilite Tipi (n,%)	Primer interfil	32 (80)	26 (65)	0.133
	Sekonder interfil	8 (20)	14 (35)	
*Student T Test kullanılmıştır, veriler ortalama ± SD ve oran ile belirtilmiştir, p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.				

Gruplar arasında embriyo kaliteleri ve klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması:

Her iki grubun klinik gebelik sonuçları ve embriyo kaliteleri açısından karşılaştırmaları Tablo 2’de belirtilmiştir. Kontrol grubunda embriyo kalitelerinin % 57’sinin grade 1, % 35’inin grade 2, % 8’inin grade 3 olduğu, PKOS grubunda ise % 60’ının grade 1, % 30’unun grade 2, % 10’unun grade 3 olduğu görülmüştür. Her iki hasta grubunda embriyo kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p> 0.05) (Tablo 2).

PKOS grubunda klinik gebelik elde etme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.019).

Tablo 2. Her iki grubun klinik gebelik sonuçları ve embriyo kalitelerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=40)	PKOS Grubu (n=40)	<i>p</i>
Klinik Gebelik (n,%)		9 (22,5)	19 (47,5)	0.019*
Embriyo Grade (n,%)	1	23 (57,5)	24 (60)	0.820
	2-3	17 (42,5)	16 (40)	
*Ki-kare Testi kullanılmıştır, veriler oran ile belirtilmiştir, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. PKOS: Polikistik Over Sendromu				

Gruplar arasında toplam oosit, M2 oosit ve 2 PN sayılarının karşılaştırılması:

PKOS grubunda elde edilen toplam oosit sayılarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

PKOS grubunda toplam M2 oosit sayılarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

PKOS grubunda toplam 2PN sayılarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Gruplar arasında oosit maturasyon ve fertilizasyon oranlarının karşılaştırılması:

PKOS grubunda maturasyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p = 0.049$). Her iki grupta fertilizasyon oranları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Her iki hasta grubunun folikül sıvısı parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grupları arasında toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, matürasyon oranı ve fertilizasyon oranı değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=40)	PKOS Grubu (n=40)	<i>p</i>
Toplam Oosit Sayısı (n)	8.6±6.4	24.3±9.9	<0.001*
Toplam M2 Oosit Sayısı (n)	6.9±5.2	18.0±8.4	<0.001*
2 PN Sayısı (n)	4.0 (1.0-16.0)	12.5 (3.0-35.0)	<0.001**
Maturasyon Oranı (%)	79.4	74.2	0.049*
Fertilizasyon Oranı (%)	78.5	73.6	0.114
*Bağımsız gruplarda T testi ve **Mann Whitney U Testi kullanılmıştır Veriler ortalama ± SD, median (min-max) ve yüzde olarak belirtilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AMH: Anti-Müllerian Hormon, M2: Metafaz 2, PN: Pronükleus, TOS: Toplam oksidan statü, TAS: Toplam antioksidan statü, OSİ: Oksidatif stres indeksi			

Gruplar arasında folikül sıvısında AMH düzeylerinin karşılaştırılması:

Her iki grupta folikül sıvısı AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grupları arasında folikül sıvısı AMH değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=40)	PKOS Grubu (n=40)	<i>p</i>
AMH (ng/ml)	311.7±156.9	303.2±148.6	0.805
Bağımsız gruplarda T testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± SD olarak belirtilmiştir. p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir AMH: Anti-Müllerian Hormon			

Gruplar arasında folikül sıvısı lipit ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması:

Her iki grup arasında folikül sıvısı HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmiştir.

PKOS grubunun folikül sıvısı HDL düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.011).

PKOS grubunun folikül sıvısı LDL düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0.001).

PKOS grubunun folikül sıvısı TOS düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.020).

PKOS grubunun folikül sıvısı TAS düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.006).

PKOS grubunun folikül sıvısında hesaplanan OSİ değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.021).

Her iki grup arasında total kolesterol ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5)

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grupları arasında folikül sıvısı HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=40)	PKOS Grubu (n=40)	<i>p</i>
HDL (mg/dl)	7.7 (4-79)	6 (3-27.6)	0.011**
LDL (mg/dl)	16.2 (7.9-31.4)	8.1 (7.8-24.3)	<0.001**
Total Kolesterol (mg/dl)	337.7±149.0	314.3±117.8	0.440
Trigliserit (mg/dl)	693.3±270.9	735.0±208.5	0.443
TOS (mmol/L)	4.7 (0.6-30.4)	1.4(0.4-77.1)	0.020**
TAS (mmol/L)	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.5	0.006*
OSİ	5.1 (0.5-141.3)	1.1 (0.3-45.1)	0.021**

*Bağımsız gruplarda T testi ve **Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± SD ve median (min-max) olarak belirtilmiştir. $p< 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TOS: Toplam oksidan statü, TAS: Toplam antioksidan statü, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Grupların embriyo kalitelerine göre folikül sıvısı parametrelerinin karşılaştırılması:

Kontrol grubunda embriyo kalitelerine göre karşılaştırılan folikül sıvısı parametreleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kontrol grubunda embriyo kalitelerine göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Embriyo Grade 1 (n=23)	Embriyo Grade 2-3 (n=17)	<i>p</i>
HDL (mg/dl)	8.4 (4.6 – 79.9)	7.6 (4.0-15.0)	0.338
LDL (mg/dl)	14.9 ± 3.8	16.6 ± 6.4	0.289
Total Kolesterol (mg/dl)	327.3 ± 135.8	351.7±168.4	0.614
Trigliserit (mg/dl)	659.9 ± 281.9	738.5 ± 256.4	0.371
AMH (ng/ml)	321.8 ± 173.9	297.9 ± 134.3	0.640
Toplam Oosit Sayısı (n)	8.7 ± 6,1	8.5 ± 6.9	0.897
Toplam M2 Oosit Sayısı (n)	7.3 ± 5.1	6.3 ± 5.5	0.571
2 PN sayısı (n)	5.5 ± 4.2	5.2 ± 4.9	0.812
TOS (mmol/L)	7.5 ± 8.0	7.1 ± 7.3	0.853
TAS (mmol/L)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.428
OSİ	4.8 (0.5-141.3)	5.4 (0.6 - 62.6)	0.837
Tek yönlü Varyans Analizi (^a Post hoc: Bonferroni) ve Kruskal Wallis Testi (^b Post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U			

Testi) kullanılmıştır. Veriler ortalama \pm SD ve median (min-max) olarak belirtilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AMH: Anti-Müllerian Hormon, M2: Metafaz 2, PN: Pronükleus, TOS: Toplam oksidan statü, TAS: Toplam antioksidan statü, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Kontrol grubunda, embriyo kalitelerine göre HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

PKOS grubunda embriyo kalitelerine göre karşılaştırılan folikül sıvısı parametreleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. PKOS grubunun, embriyo kalitelerine göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Embriyo Grade 1 (n=24)	Embriyo Grade 2-3 (n=16)	<i>p</i>
HDL (mg/dl)	5.7 \pm 1.8	9.0 \pm 6.1	0.049*
LDL (mg/dl)	8 (7.8 - 18)	8.4 (7.8 - 24.3)	0.444
Total Kolesterol (mg/dl)	324.4 \pm 129.2	299.1 \pm 100.0	0.512
Trigliserit (mg/dl)	781.9 \pm 148.4	664.6 \pm 265.4	0.081
AMH (ng/ml)	261.3 \pm 116.2	366.1 \pm 172.3	0.027*
Toplam Oosit Sayısı (n)	23.7 \pm 9.5	25.1 \pm 10.7	0.662
Toplam M2 Oosit Sayısı (n)	18.6 \pm 8.3	17.1 \pm 8.8	0.599

2 PN Sayısı (n)	13.7 ± 7.0	12.6 ± 7.1	0.649
TOS (mmol/L)	1.1 (0.4-23.5)	2 (0.6-77.0)	0.016**
TAS (mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.821
OSİ	1.0 (0.3-22)	1.9 (0.5-45.0)	0.022**
* Tek yönlü Varyans Analizi (^a Post hoc: Bonferroni) ve ** Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± SD ve median (min-max) olarak belirtilmiştir. HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AMH: Anti-Müllerian Hormon, M2: Metafaz 2, PN: Pronükleus, TOS: Toplam oksidan statü, TAS: Toplam antioksidan statü, OSİ: Oksidatif stres indeksi			

PKOS grubunda embriyo kalitesi iyi olan hastalarda folikül sıvısı HDL seviyeleri daha düşük olarak bulunmuştur. (p=0.049).

PKOS grubunda embriyo kalitesi iyi olan hastalarda folikül sıvısı AMH seviyeleri daha düşük olarak bulunmuştur. (p=0.027).

PKOS grubunda embriyo kalitesi iyi olan hastalarda folikül sıvısı TOS seviyeleri daha düşük olarak bulunmuştur. (p=0.016).

PKOS grubunda embriyo kalitesi iyi olan hastalarda folikül sıvısı OSİ değerleri daha düşük olarak bulunmuştur. (p=0.022) (Tablo 7).

PKOS grubunda, embriyo kalitelerine göre LDL, total kolesterol, trigliserit, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı ve TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Grupların klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısı parametrelerinin karşılaştırılması:

Kontrol grubunda, klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısı parametreleri

Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kontrol grubunun gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Klinik gebelik		<i>P</i>
	Negatif (n=31)	Pozitif (n=9)	
HDL (mg/dl)	7.6 (4 -79.9)	8.4 (5.4-10.1)	0.871
LDL (mg/dl)	16.2 ± 5.1	13.8 ± 4.7	0.109
Total Kolesterol (mg/dl)	353.9 ± 145.6	281.6 ± 155.2	0.203
Trigliserit (mg/dl)	681.0 ± 282.6	737.4 ± 235.0	0.585
AMH (ng/ml)	324.8 ± 169.9	266.6 ± 93.8	0.333
Toplam Oosit Sayısı (n)	8.2 ± 6.1	10.2 ± 7.6	0.400
Toplam M2 Oosit Sayısı (n)	6.6 ± 5.2	7.9 ± 5.4	0.506
2 PN Sayısı (n)	5.0 ± 4.3	6.6 ± 5.1	0.373

TOS (mmol/L)	7.5 ± 7.2	6.9 ± 9.4	0.851
TAS (mmol/L)	0.9 ± 0,4	1.1 ± 0.4	0.165
OSİ	6.7 (0.5-141.2)	4.7 (0.7-26)	0.356
Bağımsız gruplarda T testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± SD ve median (min-max) olarak belirtilmiştir. p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AMH: Anti-Müllerian Hormon, M2: Metafaz 2, PN: Pronükleus, TOS: Toplam oksidan statü, TAS: Toplam antioksidan statü, OSİ: Oksidatif stres indeksi			

Kontrol grubunda, hastaların klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 8).

PKOS grubunun klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısı parametreleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. PKOS grubunda klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Klinik Gebelik		<i>p</i>
	Negatif (n=21)	Pozitif (n=19)	
HDL (mg/dl)	7.9 ± 5.6	6.1 ± 1.9	0.161
LDL (mg/dl)	8.2 (7.8-24.3)	8 (7.8-18)	0.405
Total Kolesterol (mg/dl)	339.7 ± 104.9	286.3 ± 127.4	0.155
Trigliserit (mg/dl)	719.8 ± 207.3	751.9 ± 214.1	0,633

AMH (ng/ml)	319.6 ± 178.4	285.1 ± 108.8	0.470
Toplam Oosit Sayısı (n)	22.3 ± 8.0	26.4 ± 11.4	0.195
Toplam M2 Oosit Sayısı (n)	16.4 ± 6.0	19.8 ± 10.4	0.206
2 PN Sayısı (n)	11.5 ± 4.8	15.2 ± 8.5	0.099
TOS (mmol/L)	1.3 (0.5 – 77.1)	1.6 (0.4-41.8)	0.394
TAS (mmol/L)	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.2	0.036*
OSİ	1.0 (0.5-45.1)	1.3 (0.3-27.1)	0.695
*Bağımsız gruplarda T testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± SD ve median (min-max) olarak belirtilmiştir. p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AMH: Anti-Müllerian Hormon, M2: Metafaz 2, PN: Pronükleus, TOS: Toplam oksidan statü, TAS: Toplam antioksidan statü, OSİ: Oksidatif stres indeksi			

PKOS grubunda klinik gebelik elde eden hastaların folikül sıvısı TAS düzeylerinin, klinik gebelik elde edemeyen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.036).

PKOS grubunda, klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 9).

5. TARTIŞMA

Kadınların eğitim düzeyindeki ve iş yaşamına katılımlarındaki artış ile birlikte ilk gebelik yaşı giderek artmakta ve dolayısıyla infertilite günümüzde

önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (69). Dünyada infertilite, reproduktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık % 15'ini etkilemektedir. İnfertil kadınların % 9-24'ünde over stimülasyonuna zayıf yanıt alınmaktadır ve bu grup kötü ovaryen yanıt olarak tanımlanmaktadır (70). PKOS ise reproduktif çağda yaklaşık % 5-10 sıklıkta görülen bir endokrin bozukluktur ve infertilite patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (71).

Bu çalışmada hastalar; PKOS olup olmamalarına göre gruplandırıldı. Hastalar yaş, VKİ, gebelik öyküsü gibi demografik verileri ile yumurta toplama günü alınan folikül sıvısında çalışılan AMH, TAS, TOS, OSİ, lipit profili parametreleri çalışılarak bu parametreler ile oosit, embriyo kaliteleri arasındaki ilişki ve gebelik oranları araştırıldı.

AMH, TGF-Beta ailesinden, preantral ve erken antral ovaryen foliküllerde üretilen ve folikül sıvısına salınan bir glikoprotein dimerdir. Kan AMH seviyesinin menstrüel siklus boyunca değişiminin minimal olması sebebiyle klinikte over rezerv testi olarak kullanılmaktadır (54). Ayrıca son dönemde folikül sıvısındaki AMH seviyelerinin IVF sonuçları üzerinde etkisi olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

2008 yılında yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastalardan rutin laparoskopi ya da laparotomi sırasında stimüle edilmemiş overlerden folikül sıvıları alınarak AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. PKOS grubunda folikül sıvısındaki AMH düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bildirilmiştir. Bu bulgu PKOS'lu hastalarda foliküllerin kendisinde, düzensiz folikülojeneze sebep olacak içsel bir anormallik olabileceğini düşündürmektedir (72).

Muttukrishna ve arkadaşlarının toplam 69 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışma, yüksek serum AMH seviyeleri olan hastalarda IVF sikluslarında toplanan oosit sayısının daha fazla olduğunu göstermiştir (73).

Çapkın S. İ. ve arkadaşlarının 2012 yılında, yumurta toplama günü serum ve folikül sıvıda AMH ve E2 düzeylerini ölçerek IVF siklus sonuçlarıyla karşılaştırdığı, 43 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise yumurta toplama günü alınan folikül sıvısındaki ve serumdaki yüksek AMH seviyelerinin, daha yüksek klinik gebelik oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum ve folikül sıvısında ölçülen AMH değeri ile fertilizasyon oranı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (74).

2013 yılında PKOS olmayan hastalarda folikül sıvısı AMH seviyeleri ile gebelik oranları ve oosit kalitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, folikül sıvısında düşük seviyede AMH saptanan grupta, yüksek AMH saptanan gruba göre önemli ölçüde daha yüksek fertilizasyon oranları, daha fazla sayıda kaliteli oosit, daha yüksek klinik gebelik ve embriyo implantasyon oranları gösterilmiştir. Folikül sıvısında düşük AMH seviyeleri olan grupta, yüksek AMH seviyeleri olan gruba göre önemli ölçüde daha düşük fertilizasyon başarısızlığı oranları olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda fark saptanmazken, PKOS grubunda düşük folikül sıvısı AMH seviyelerinin, iyi embriyo kalitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her iki grup arasında folikül sıvısı AMH değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ayrıca her iki grupta klinik gebelik elde etme oranları ile folikül sıvısı AMH değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

HDL, kolesterolü foliküle taşır ve ovulasyon öncesi dönemde steroidogenezde kullanılacak kolesterol substratının ana kaynağıdır (75). HDL'nin antioksidan ve anti inflamatuvar özelliklerinden dolayı, folikül sıvısındaki varlığı oosit gelişiminde ve embriyo kalitesinde önemli role sahiptir (76).

Wang S ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada IVF yapılan PKOS olmayan hastaların serum lipit düzeyleri ile embriyo kaliteleri karşılaştırılmış, serumda total kolesterol, trigliserit ve LDL seviyeleri yükseldikçe embriyo kalitesinin düştüğü gösterilirken, yüksek serum HDL seviyeleri ile embriyo kalitesinde artış olduğu ortaya konmuştur (8). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise serum ve folikül sıvısında lipit parametreleri ile embriyo kaliteleri arasındaki ilişki araştırılmış ve hiçbir anlamlı ilişki gösterilememiştir (67). Bizim çalışmamızda ise çalışılan lipit parametrelerinin seviyeleri karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre, PKOS grubunun folikül sıvısında HDL ve LDL düzeylerinin, anlamlı derecede düşük olduğu, tespit edilmiştir. PKOS hastalarında ovaryen stimülasyon sonrasında seks steroidlerinin seviyeleri daha yüksektir. Dolayısıyla substrat olarak kullanılan lipitlerin seviyelerinin azalmış olması bu mekanizmaya bağlanabilir. Bu durum, folikül mikro çevresinde PKOS'un yarattığı içsel bir bozukluktan da kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda folikül sıvısındaki HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit parametreleri ile embriyo kaliteleri arasında anlamlı ilişki olmadığı, PKOS grubunda ise düşük folikül sıvısı HDL seviyelerinin, iyi embriyo kalitesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak her iki hasta grubunda da folikül sıvılarındaki HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol değerleriyle klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. Literatürde,

PKOS'lu IVF hastalarında folikül sıvısı lipit parametreleriyle, oosit, embriyo kaliteleri ve klinik gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışma tarafımızca tespit edilmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda tespit edilen farkların klinik önemini karşılayacak bir veri mevcut değildir.

Reaktif oksijen radikalleri, oksijenin kullanıldığı çeşitli reaksiyonlar sırasında ortaya çıkarlar. Bu reaktivitenin sebebi atomun dış yörüngesindeki eşlenmemiş elektronlardır. Oksijen, diğer radikallerle hızla reaksiyona girer ve serbest radikallerin çoğu oksijenin kendisinden üretilir. Bu serbest radikaller potansiyel olarak toksik metabolitlerdir (57). Oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar ve güncel çalışmalara göre hem erkek hem de kadın infertilitesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca spontan düşüklükler, tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlar da oksidatif strese bağlı olarak gelişebilmektedir (58).

PKOS'lu hastalarda foliküler sıvıdan oksidatif stres parametreleri çalışılarak embriyo kalitesiyle ilişkilendirildiği 2020 yılında yapılan bir çalışmada, 86 PKOS ve 60 kontrol grubu hasta karşılaştırılmıştır. PKOS grubunun folikül sıvılarında, kontrol grubuna kıyasla TOS seviyeleri ve OSİ değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Folikül sıvısı ve serumdaki yüksek TOS değerlerinin, PKOS grubundaki 3. gündeki yüksek kaliteli embriyo oranı ve sonraki blastokist gelişim oranında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (68). Bu çalışmanın aksine, bizim çalışmamızda ise PKOS grubunda folikül sıvısında ölçülen TOS seviyeleri ve hesaplanan OSİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca PKOS grubunda, düşük folikül sıvısı TOS

seviyeleri ve OSİ değerleri, iyi embriyo kalitesiyle ilişkili bulunmuştur. Her iki grupta da, folikül sıvısı TOS seviyesi ve OSİ değerleri ile klinik gebelik oranları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bizim alışmamızda, PKOS grubunda folikül sıvısı TAS düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca PKOS'lu hastalardan, klinik gebelik elde eden hastaların folikül sıvısındaki TAS düzeylerinin, klinik gebelik elde edemeyen hastaların folikül sıvısındaki TAS düzeylerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta da folikül sıvısı TAS düzeyleri ile embriyo kaliteleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

2021 yılında 45 PKOS'lu, 90 PKOS olmayan hasta ile yapılan bir çalışmada, IVF sikluslarında toplanan toplam oosit sayısının PKOS'lu hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ancak toplam M2 oosit sayıları arasında her iki grupta anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Her iki grupta oosit kaliteleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı gösterilmiştir (77). Bizim alışmamızda ise, PKOS'lu hasta grubunda toplanan toplam oosit, toplam M2 oosit ve 2 PN sayılarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Oosit kaliteleri arasında ise her iki grupta anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik.

İlk kez IVF tedavisi gören 666 PKOS'lu ve 7012 PKOS'lu olmayan toplam 7678 kadın üzerinde yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, PKOS'lu hasta grubunda, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirilmiştir. PKOS grubunda toplanan oosit sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Yine PKOS grubunda yüksek kaliteli embriyo elde edilme oranı,

kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak PKOS'lu hastaların klinik gebelik elde etme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Her iki hasta grubunda embriyo kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

6. SONUÇ

IVF tedavisi gören PKOS'lu hastalardan ve kontrol grubundan yumurta toplama günü alınan folikül sıvılarında, IVF sikluslarında elde edilebilecek oosit, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçlarının öngörülebilmesinde kullanılabilecek belirteçler bulunmaktadır. Folikül sıvısında çalıştığımız AMH, TAS, TOS, lipit profili parametrelerinin oosit, embriyo kalitesi ve klinik gebelik sonuçlarıyla ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda elde edilen sonuçlar:

- 1) IVF tedavisi gören PKOS'lu hastaların klinik gebelik elde etme oranları, PKOS olmayan hastalara göre daha yüksektir.
- 2) PKOS olan grupta elde edilen toplam oosit, toplam M2 oosit, toplam 2PN oosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir.
- 3) PKOS'lu hastalarda, foliküler sıvıdaki HDL ve LDL seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşüktür.
- 4) PKOS'lu hastalarda foliküler sıvıdaki TAS seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- 5) PKOS'lu hastalarda foliküler sıvıdaki TOS seviyeleri ve OSI değerleri, kontrol grubuna göre daha düşüktür.

- 6) PKOS grubunda embriyo kalitesi iyi olan hastalarda folikül sıvısında HDL seviyeleri düşük olarak bulunmuştur, bu da PKOS'ta folikül sıvısındaki düşük HDL seviyelerinin embriyo kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
- 7) PKOS'lu hastalarda folikül sıvısında ölçülen düşük AMH seviyeleri, yüksek embriyo kalitesi ile ilişkilidir.
- 8) PKOS'lu hastalarda folikül sıvısında ölçülen düşük TOS düzeyleri ve OSİ değerleri, yüksek embriyo kalitesi ile ilişkilidir.
- 9) IVF tedavisi sonucu klinik gebelik elde edebilen PKOS'lu hastalarda, klinik gebelik elde edemeyen PKOS'lu hastalara göre foliküler sıvı TAS seviyeleri daha yüksektir.
- 10) PKOS hasta grubunda klinik gebelik elde edebilme oranları, kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- 11) Her iki grup arasında embriyo kaliteleri bakımından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. F, Marc A. LS. Speroff, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams and Wilkins 7th Philadelphia. 2011: 1137- 1138
2. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(4):1929-1935.
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.
4. Nisha Thakre & Roy Homburg (2019) A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome, Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 14:5, 315-319

5. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, et al. Anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*. 1995;136:4951–62.
6. Mehta BN, Chimote MN, Chimote NN, Nath NM, Chimote NM. Follicular-fluid anti-Mullerian hormone (FF AMH) is a plausible biochemical indicator of functional viability of oocyte in conventional in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Apr;6(2):99-105.
7. Liu Y, Yu Z, Zhao S, Cheng L, Man Y, Gao X, Zhao H. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Feb;38(2):471-477.
8. Wang S, Wang J, Jiang Y, Jiang W. Association between blood lipid level and embryo quality during in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(13).
9. Yang X, Wu LL, Chura LR, Liang X, Lane M, Norman RJ, Robker RL. Exposure to lipid-rich follicular fluid is associated with endoplasmic reticulum stress and impaired oocyte maturation in cumulus-oocyte complexes. *Fertility and Sterility*. 2012 Jun;97(6):1438-43.
10. Medicine PCotSfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5 Suppl):S60.

11. Özcelik B, Karamustafalioglu O, Özcelik A. Infertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü/The psychological and psychiatric aspects of infertility. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007;8(2):140.
12. Abha Maheshwari, Mark Hamilton, Siladitya Bhattacharya, Effect of female age on the diagnostic categories of infertility, *Human Reproduction*, Volume 23, Issue 3, 1 March 2008, Pages 538–542
13. Swerdloff RS, Wang C, Kandeel FR. Evaluation of the infertile couple. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988 Jun;17(2):301-37.
14. Pansky M, Feingold M, Sagi R, Herman A, Schneider D, Halperin R. Diagnostic hysteroscopy as a primary tool in a basic infertility workup. *JSLs*. 2006 Apr-Jun;10(2):231-5.
15. Snick H, Snick T, Evers J, Collins J. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Human Reproduction*. 1997;12(7):1582-1588.
16. Hull M, Joyce D, Turner G, Wardle P. Undergraduate Obstetrics & Gynaecology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1997;76(8):809.
17. Wang J, Davies M, Norman R. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *Bmj*. 2000;321(7272):1320- 1321.
18. Scott R, Opsahl M, Leonardi M, Neall G, Illions E, Navot D. Infertility: Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Human Reproduction*. 1995;10(7):1706-10
19. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary

- syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):1929-1935.
20. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333 : 853-861.
21. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154-1165.
22. Mumusoglu, S., & Yıldız, B.O. (2020). Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: Differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*.
23. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(3):201.
24. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in Bioscience (Elite edition)*. 2014;6: 104-119.
25. Barkley GS. Factors influencing health behaviors in the National Health and Nutritional Examination Survey, III (NHANES III). *Social Work in Health Care*. 2008;46(4):57-79.
26. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
27. McKnight E. The prevalence of "hirsutism" in young women. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1964;19(6):988-992.
28. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update*. 2003;9(6):505-514.

29. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):19-25
30. Awadalla S, Friedman C, Schmidt G. In vitro fertilization and embryo transfer as a treatment for male factor infertility. Vol. 26, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004. 329–329 p.
31. Gürgan T, Gülerman C, Özyer Ş. Controlled Ovarian Stimulation in IVF Cycles. *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derg*. 2017;1(1):42–53.
32. Albuquerque LET, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MCRM, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jan;(1)
33. Kowalik A, Barnat L, Damario M, Liu HC, Davis O, Rosenwaks Z. Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med*. 1998 May;43(5):413–7.
34. Ou J, Xing W, Li Y, Xu Y, Zhou C. Short versus Long Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Suppression Protocols in IVF/ICSI Cycles in Patients of Various Age Ranges. *PLoS One*. 2015 Jul 24;10(7).
35. Berker B, Duvan Cİ, Kaya C, Aytaç R, Satiroğlu H. Comparison of the ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist-antagonist protocol with microdose flare -up protocol in poor responders: a preliminary study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2010 Dec 1;11(4):187-93.
36. Boza A, Cakar E, Boza B, Api M, Kayatas S, Sofuoglu K. Microdose Flare-up Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Agonist Versus GnRH Antagonist

Protocols in Poor Ovarian Responders Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *J Reprod Infertil.* 2016 Jul-Sep;17(3):163-8.

37. Revelli A, Chiadò A, Dalmaso P, Stabile V, Evangelista F, Basso G, Benedetto C. "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Jul;31(7):809-15.

38. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet (London, England).* 2001 Nov;358(9295):1793–803.

39. Srivastava, P. (2018). Transvaginal Oocyte Retrieval in IVF: Should we really be scared of the procedure?. *Gynecology and Reproductive Endocrinology.*

40. Puga-Torres T, Blum-Rojas X, Blum-Narváez M. Blastocyst classification systems used in Latin America: is a consensus possible? *JBRA Assist Reprod.* 2017 Sep 1;21(3):222-229.

41. Özcan C. Embriyoner Gelişim. Delilbaşı L. editör. *İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri (Yeni Uygulamalar Ve Güncel Yaklaşımlar)*, 1. baskı. 2008; s: 117.

42. Veeck L, Zaninovic N. *An Atlas of Human Blastocysts.* Taylor & Francis; 2003

43. Hemmings R, Falcone T, Miron P. *Embryo Quality Assessment.* 1995;(April):7–10.

44. Baczowski T, Kurzawa R, Głabowski W. *Methods of Embryo Scoring in In Vitro Fertilization.* *Reprod Biol.* 2004 Mar;4(1):5-22.

45. Alikani M, Cohen J, Tomkin G, Garrisi GJ, Mack C, Scott RT. Human Embryo Fragmentation In Vitro and its Implications for Pregnancy and Implantation. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):836–42.
46. Veeck LL. Oocyte Assessment and Biological Performance. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;541:259–74.
47. Wang AY, Sullivan EA, Li Z, Farquhar C. Day 5 versus Day 3 Embryo Biopsy for Preimplantation Genetic Testing for Monogenic/single Gene Defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 18;2018(12).
48. Wang Q, Sun QY. Evaluation of Oocyte Quality: Morphological, Cellular and Molecular Predictors. *Reprod Fertil Dev*. 2007;19(1):1-12.
49. Van Blerkom J, Henry G. Oocyte Dysmorphism and Aneuploidy in Meiotically Mature Human Oocytes After Ovarian Stimulation. *Hum Reprod*. 1992;7(3):379-390.
50. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Khadum IM. Oocyte Morphology Predicts Outcome of Intracytoplasmic Sperm Injection. *Hum Reprod*. 1997;12(6):1267-1270.
51. K. Ozgur, H. Bulut, M. Berkkanoglu, K. Coetzee and S. Ay
Middle East Fertility Society Journal 2015 Vol. 20 Issue 1 Pages 37-42
52. Fortune JE: Ovarian Follicular Growth and Development in Mammals. *Biol Reprod*. 1994, 50: 225-232.
53. Revelli, A., Piane, L.D., Casano, S. et al. Follicular Fluid Content and Oocyte Quality: From Single Biochemical Markers to Metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol* 7, 40 (2009).

54. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a New Marker for Ovarian Function. *Reproduction*. 2006;131(1):1-9
55. Chen Y, Ye B, Yang X, Zheng J, Lin J, Zhao J. Predicting the Outcome of Different Protocols of In Vitro Fertilization with Anti-Mullerian Hormone Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Int Med Res*. 2017 Jun;45(3):1138-1147.
56. Kehrler JP: The Haber-Weiss Reaction and Mechanisms of Toxicity. *Toxicology*. 2000, 149: 43-50.
57. Webster RP, Roberts VH, Myatt L: Protein Nitration in Placenta - Functional Significance. *Placenta*. 2008, 29: 985-994.
58. Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B.J. et al. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* (2012) 10, 49.
59. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S: Oxidative Stress and the Ovary. *J Soc Gynecol Investig*. 2001, 8: S40-S42.
60. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB: Impact of Oxidative Stress on Female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009, 21: 219-222.
61. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C: The Roles of Cellular Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Antioxidants in Pregnancy Outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010, 42: 1634-1650.
62. Liu Y, Yu Z, Zhao S, Cheng L, Man Y, Gao X, Zhao H. Oxidative Stress Markers in the Follicular Fluid of Patients with Polycystic Ovary Syndrome Correlate with a Decrease in Embryo Quality. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Feb;38(2):471-477.

63. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of Oxidative Stress in Female Reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul 14;3:28.
64. Huang Q, Liu Y, Yang Z, Xie Y, Mo Z. The Effects of Cholesterol Metabolism on Follicular Development and Ovarian Function. *Curr Mol Med*. 2019;19(10):719-730.
65. Simpson ER, Rochelle DB, Carr BR, MacDonald PC. Plasma Lipoproteins in Follicular Fluid of Human Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Dec;51(6):1469.
66. Yang X, Wu LL, Chura LR, Liang X, Lane M, Norman RJ, Robker RL. Exposure to Lipid-rich Follicular Fluid is associated with Endoplasmic Reticulum Stress and Impaired Oocyte Maturation in Cumulus-oocyte Complexes. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1438-43.
67. Hussein, Mustafa & Al-Khafaji, Qays & Jawad, Ali & Selman, Mohammad & Sraibet, Muayad. (2017). Evaluation of Lipids in Serum and Follicular Fluid on Oocyte and Human Embryo Quality after ICSI. *Iraqi Journal of Embryos and Infertility Researches*.
68. Nomura M, Iwase A, Furui K, Kitagawa T, Matsui Y, Yoshikawa M, Kikkawa F. Preferable correlation to blastocyst development and pregnancy rates with a new embryo grading system specific for day 3 embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2007 Jan;24(1):23-8.
69. Leridon H. Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep - Oct; 12(5): 603 - 16.
70. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, ve ark. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the

Number of Oocytes Retrieved from Poor Prognosis Patients: a Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:317.

71. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, EscobarMorreale HcF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2434-8.

72. Das M, Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O. Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2122-6.

73. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and antiMullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG*. 2004 Nov; 111(11): 1248 - 53.

74. Capkın Sİ, Ozyer S, Karayalçın R, Moraloğlu O, Ozcan S, Uğur M. Serum and follicular fluid Anti-Mullerian hormone concentrations at the time of follicle puncture and reproductive outcome. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012 Mar 1;13(1):21-6.

75. Azhar S, Nomoto A, Leers-Sucheta S, Reaven E. Simultaneous induction of an HDL receptor protein (SR-BI) and the selective uptake of HDL-cholesteryl esters in a physiologically relevant steroidogenic cell model. *J Lipid Res*. 1998;39(8):1616–28.

76. Fujimoto VY, Kane JP, Ishida BY, Bloom MS, Browne RW. High-density lipoprotein metabolism and the human embryo. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):20–38.

77. Nikbakht, R., Mohammadjafari, R., Rajabalipour, M. et al. Evaluation of Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing ART Cycles. Fertil Res and Pract 7, 2 (2021).

78. Liu S, Mo M, Xiao S, Li L, Hu X, Hong L, Wang L, Lian R, Huang C, Zeng Y, Diao L. Pregnancy Outcomes of Women With Polycystic Ovary Syndrome for the First In Vitro Fertilization Treatment: A Retrospective Cohort Study With 7678 Patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Sep 25;11.

8. ÖZET

IVF YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA FOLİKÜLER SIVIDAKİ ANTI-MÜLLERİAN HORMON, LİPİT PROFİLİ VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN, OOSİT, EMBRİYO KALİTESİ VE GEBELİK İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızın amacı IVF tedavisi gören PKOS'lu hastalarda ve kontrol grubunda, yumurta toplama günü alınan folikül sıvılarında AMH, TAS, TOS ve lipit profili (HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol) düzeylerinin oosit, embriyo kalitesi ve klinik gebelik sonuçları ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. Prospektif ve tek merkezli olarak planlanan bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'nde Mart 2022 ve Temmuz 2022 tarihleri arasında IVF tedavisi gören 20-40 yaş arası, 40 adet PKOS, 40 adet PKOS olmayan toplam 80 infertil kadın hasta dahil edildi. Erkek faktörü, Hipo-hipertiroidi, hiperprolaktinemi, adrenal disfonksiyon gibi diğer infertilite sebeplerine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS veya PKOS olmayan olarak sınıflandırılarak, yaş, VKİ,

infertilite tipi gibi demografik verilerin yanında yumurta toplama günü alınan folikül sıvılarından çalışılan AMH, TAS, TOS, OSİ ve lipit profili parametreleri kullanıldı. Ardından bu parametrelerle oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve klinik gebelik sonuçları arasındaki ilişki incelendi.

PKOS grubundan toplanan toplam oosit, M2 oosit ve 2 PN sayılarının, kontrol grubundan toplanan oosit, M2 oosit ve 2 PN sayılarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

PKOS grubunda matürasyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p = 0.049$). Her iki gruptaki fertilizasyon oranları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Her iki grup arasında AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

PKOS grubunda folikül sıvısındaki HDL ve LDL değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p = 0.011$, $p < 0.001$).

PKOS grubunda folikül sıvısındaki TOS düzeylerinin ve OSİ değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0.020$, $p = 0.021$).

PKOS grubunda folikül sıvısındaki TAS düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.006$).

Her iki grup arasında total kolesterol ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

PKOS grubunda klinik gebelik elde etme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0.019$).

Her iki grubun embriyo kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda, embriyo kalitelerine göre HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

PKOS grubunda folikül sıvısındaki düşük HDL, AMH, TOS ve OSİ seviyeleri, iyi embriyo kalitesiyle ilişkilidir ($p = 0.049$, $p = 0.027$, $p = 0.016$, $p = 0.022$).

PKOS grubunda, embriyo kalitelerine göre LDL, total kolesterol, trigliserit, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı ve TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda, hastaların klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam m2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, TAS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

PKOS grubunda klinik gebelik elde eden hastaların folikül sıvısı TAS düzeylerinin, klinik gebelik elde edemeyen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.036$).

PKOS grubunda, klinik gebelik sonuçlarına göre folikül sıvısında HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, AMH, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, TOS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: IVF, PKOS, folikül sıvısı, AMH, TAS, TOS, OSİ, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, lipit profili, oosit kalitesi, embriyo kalitesi

9. SUMMARY

THE CORRELATION BETWEEN FOLLICULAR FLUID ANTI-MULLERIAN HORMONE, OXYDATIVE STRESS PARAMETERS, LIPID PROFILE LEVELS AND OOCYTE QUALITY, EMBRYO QUALITY, PREGNANCY RATES AMONG WOMEN WITH PCOS UNDERGOING IVF TREATMENT

The aim of our study is to reveal the correlation between follicular fluid AMH, TAC, TOC, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol levels on the day of OPU and oocyte quality, embryo quality, clinical pregnancy rates among women with PCOS undergoing IVF treatment. The study is planned as a prospective and single-center study. This study included 40 PCOS and 40 non-PCOS infertile women aged 20-40 years who underwent IVF treatment at Gazi University Hospital Assisted Reproductive Techniques Center in March 2022 to July 2022. Women, who have other causes of infertility such as male factor, hypo-hyperthyroidism, hyperprolactinemia and adrenal dysfunction, were not included in. Women were classified as PCOS or non-PCOS according to Rotterdam criteria. Follicular fluid AMH, TAC, TOC, HDL, LDL, triglyceride,

total cholesterol levels on the day of OPU and demographic data such as age, BMI, infertility types were used. Then, the relationship between the follicular fluid parameters and oocyte quality, embryo quality, clinical pregnancy outcomes was examined.

It was observed that the total number of oocytes, M2 oocytes and 2 PN collected from the PCOS group was significantly higher than the number of oocytes, M2 oocytes and 2 PN collected from the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

It was determined that the maturation rate in the PCOS group was significantly lower than in the control group ($p = 0.049$). There was no significant difference between fertilization rates in both groups ($p > 0.05$)

There was no statistically significant difference in follicular fluid AMH levels between the two groups ($p > 0.05$)

HDL and LDL values in the follicular fluid were found to be significantly lower in the PCOS group compared to the control group ($p = 0.011$, $p < 0.001$).

It was determined that TOC levels in the follicular fluid and OSI values in the PCOS group were significantly lower than the control group ($p = 0.020$, $p = 0.021$).

TAC levels in the follicular fluid were found to be significantly higher in the PCOS group than in the control group ($p = 0.006$).

There was no statistically significant difference between total cholesterol and triglyceride values in both groups ($p > 0.05$).

Clinical pregnancy rate in the PCOS group was significantly higher than the control group ($p = 0.019$).

There was no statistically significant difference between the embryo quality of both groups ($p > 0.05$)

In the control group, no statistically significant differences were found between HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, AMH, total oocyte count, total M2 oocyte count, 2 PN count, TOC, TAC, OSI values according to embryo quality ($p>0.05$).

In the PCOS group, low levels of follicular fluid HDL, AMH, TOC and OSI were associated with good embryo quality ($p=0.049$, $p=0.027$, $p=0.016$, $p=0.022$).

In the PCOS group, there was no statistically significant difference between LDL, total cholesterol, triglyceride, total oocyte count, total M2 oocyte count, 2 PN count and TAC values according to embryo quality ($p>0.05$).

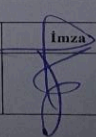
According to the clinical pregnancy results of the patients in the control group, no statistically significant difference was found between HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, AMH, total oocytes count, total m2 oocytes count, 2 PN counts, TOC, TAC, OSI values in the follicular fluid ($p>0.05$).

Follicular fluid TAC levels of the patients who achieved clinical pregnancy in the PCOS group were found to be higher than the patients who could not achieve clinical pregnancy ($p=0.036$).

In the PCOS group, there was no statistically significant difference between HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, AMH, total oocyte count, total M2 oocyte count, 2 PN count, TOC, OSI values in follicular fluid according to clinical pregnancy results ($p>0.05$).

Keywords: IVF, PCOS, follicular fluid, AMH, TAC, TOC, OSI, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol, lipid profile, oocyte quality, embryo quality

10. ETİK KURUL ONAYI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	IVF yapılan normal ve polikistik over sendromlu hasta gruplarında foliküler sıvıdaki Anti-Müllerian Hormon, lipid profili ve oksidatif stres parametrelerinin, embriyo kalitesiyle ilişkilendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet ERDEM					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Araš.Gör.Dr.Ümit Doğan Çelik, Doç.Dr.Cengiz Karakaya					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Diğer-Uzmanlık tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.03.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	02.03.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 223			Toplantı tarihi: 21.03.2022			
	<p>IVF yapılan normal ve polikistik over sendromlu hasta gruplarında foliküler sıvıdaki Anti-Müllerian Hormon, lipid profili ve oksidatif stres parametrelerinin, embriyo kalitesiyle ilişkilendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p>						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI			Prof. Dr Ebru ARHAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ. Bil. Üniv. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ümit Doğan

Soyadı: Çelik

Doğum Yeri ve Tarihi: Artvin/1991

Eğitimi:

2004 7 Mart İlköğretim Okulu (Artvin)

2008 İzmir Fen Lisesi (İzmir)

2017 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ankara)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödülleri, projeleri, yayımları): -

