

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA OOSİT VE EMBRİYO
GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARLİN ÇAĞLIUZUN

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. TÜLAY İREZ

İSTANBUL, 2021

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA OOSİT VE
EMBRİYO GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARLİN ÇAĞLIUZUN

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. TÜLAY İREZ

İSTANBUL, 2021

ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu projede;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

25 / 03 / 2021

Arlin ÇAĞLIUZUN

ÖNSÖZ

Katkı ve desteklerinden dolayı danışmanım Prof. Dr. Tülay İREZ'e; klinik verilerin temin edilmesinde Prof. Dr. Meriç KARACAN'a ve Ota Jinemed Hastanesine ve çalışanlarına; hiçbir zaman desteğini esirgemeyen biricik eşim Sevan ÇAĞLI'ya, canım arkadaşım Duygu KÜTÜK'e, en çokta beni bugünlere getirmiş annem Tanya ÇAĞLUZUN ve babam İstipan ÇAĞLIUZUN'a teşekkür ederim.

Yapmış olduğum bu çalışmamı beni bugünlere getiren aileme, biricik eşime ve Ekim 2021' de dünyaya gelecek olan oğlum Ares ÇAĞLI'ya ithaf ediyorum.

İSTANBUL, 2021

Arlin ÇAĞLIUZUN

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gametonogez	3
2.2. Oositin Yapısı	3
2.3. Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler	4
2.3.1. Oogenezis	5
2.3.2. Follikülogenez.....	6
2.3.3. Oosit Maturasyonu.....	6
2.4. Erkek Üreme Sistemi	9
2.4.1. Spermatogenez.....	10
2.4.2. Erkek İnfertilitesi.....	11
2.4.3. Normal Semen Parametreleri	12
2.4.4. Sperm Sayısı ve Morfolojisinin Anormallikleri	14
2.4.5. Erkek İnfertilitesinin Küresel Trendleri.....	14
2.5. Embriyo Oluşumu, Gelişimi ve Yapısı.....	16
2.6. Polikistik Over Sendromu (PKOS)	19

2.6.1. Tanı.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Oosit Toplama	24
3.2. Sperm Hazırlığı	24
3.3. Mikroenjeksiyon İşlemi (ICSI)	25
3.4. Fertilizasyon ve Embriyoların Değerlendirilmesi	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
6. KAYNAKLAR	34
EKLER.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
ÖZGEÇMİŞ.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. PKOS ve eşlik eden bileşen fenotipleri (1-2-3) ve fenotip grupları (A-B-C-D) için tanı kriterleri.....	13
Tablo 2.2. 1990'dan beri tanı kriterleri.....	20
Tablo 2.3. 1990'dan beri tanı kriterleri.....	22
Tablo 4.1. Gruplarda sperm parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.2. Gruplarda klinik veriler.....	27
Tablo 4.3. Gruplarda embriyo gelişiminin karşılaştırılması.....	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. . Spermatogonez ve Oogenez.....	3
Şekil 2.2 Nükleer maturasyonun morfolojik özelliklerinin şematik gösterimi.....	8
Şekil 2.3 İnsan oosit olgunlaşma aşamalarının in vitro görüntüleri.....	8
Şekil 2.4. Erkek üreme anatomisi.....	9
Şekil 2.5. Pre-embriyonik bölünmeler.....	17
Şekil 2.6. Embriyon Öncesi Gelişim.....	18
Şekil 2.7. İmplantasyon.....	19

KISALTMALAR LİSTESİ

AFS:	Antral Folikül Sayısı
AMH:	Anti-Müllerian Hormon
CVD:	Kardiyovasküler Hastalık
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FSH:	Folikül Uyarıcı Hormon
GA:	Güven Aralığı
GnRH:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GVBD:	Germinal Vezikül Yıkımı
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IR:	İnsülin Direncini
MI:	Mayoz I
MIS:	Mullerian İnhibe Edici Madde
NIH:	Ulusal Sağlık Enstitüsü
OSP-1:	Oosite Özgü Protein-1
PCOM:	Polikistik Over Morfolojisi
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
T2D:	Tip 2 Diyabet
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
ZAP-1:	Zona Pellucida Geni Aktive Edici Protein-1

ÖZET

POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA OOSİT VE EMBRİYO GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS, ovulasyon dönemine giren kadınlarda menstrüel düzensizlik, hirsutizm, hiperandrojenizm ve aşırı androjen üretimine bağlı etiyolojisi hakkında netlik olmayan, metabolik sendromla ilişkisi olduğunda uzun dönem riskleri taşıyan hormonal bir bozukluktur. Bu çalışmanın amacı PKOS hastalarının değerlendirilmesi ve bu hasta gruplarında hem oosit hem de embriyo gelişiminin IVF sonuçlarına etkisini araştırmaktır. 2020 yılında merkeze başvuran normal kontrol (115), PKOS (31) tanısı koyulmuş ve eşlerinde erkek faktörü bulunan PKOS tanısı koyulmuş (41) olmak üzere toplamda 187 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu olarak açıklanamayan infertiliteli hastalar kullanılmıştır. Başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 20 yaş üstündeki ve 40 yaş altındaki ve eşlerinde erkek faktörü bulunmayan (normal semen analizi bulguları) ve bulunan kadınlar çalışmada değerlendirilmiştir. Kadın ve erkek yaşı, Toplam ünite, Vücut Kitle İndeksleri, E2, FSH, LH, AMH, İnH B, HCG günü E2 ve AFS değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Erkek faktörünün olmadığını ve olduğunu gösteren PKOS hastalarının AMH seviyesi normal olgulara göre 2 kat daha fazladır. Erkek faktörünün olmadığı PKOS'lu hastalarda Toplam oosit sayısı anlamlı oranda ($P<0,05$) yüksek bulunmasına rağmen yüksek GV ve Dejenere oosit bulguları da olması söz konusu literatürü destekler niteliktedir. Ek olarak erkek faktörünün olduğu PKOS'li hastalarda diğer gruba göre Toplam oosit sayısı, granüllü oosit, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Erkek faktörünün olmadığını ve olduğunu gösteren PKOS hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı değildir. Erkek faktörünün olmadığı PKOS'li hastalarda diğer gruba göre Toplam oosit sayısı, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Erkek faktörünün olduğu PKOS'li hastalarda diğer gruba göre Toplam oosit sayısı, granüllü oosit, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastalarda embriyo gelişimi diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşüktür. Diğer gruplar olan normal kontrol grubu PKOS'lu hastalarda embriyo gelişimi

anlamli Şekilde farklı değildir. Ek olarak gruplar arasında fertilizasyon, pronukleus düzeyi farklı bulunmamıştır. Erkek faktörünün olduğu PKOS'li hastalarda diğer gruba göre inhibin B düzeyi anlamli Şekilde yüksektir. LH düzeyi her iki PKOS grubunun açıklanamayan infertiliteli hastalara göre anlamli Şekilde farklı bulunmamıştır. Ancak, VKI, literatür ile uyumlu olarak PKOS'li hastalarda daha yüksek ortalamaya sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Semen analizi, Sperm Parametreleri, Embriyo Gelişimi.

Arlin  AęLIUZUN, 2021



ABSTRACT

EVALUATION OF OOCYTE AND EMBRYO DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY

Infertility is the condition of not achieving pregnancy despite having regular and unprotected sexual intercourse for at least one year. In the etiology of infertility; the male and/or female factor plays a role in unexplained infertility. In infertility, female factors can be examined as age, cervical, uterine, tubal, ovarian, peritoneal and immunological factors. Among these factors are patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is a hormonal disorder that carries long-term risks when associated with metabolic syndrome, the etiology of which is unclear due to menstrual irregularity, hirsutism, hyperandrogenism and excessive androgen production in women who have entered the ovulation period. The aim of this study is to evaluate PCOS patients and to investigate the effects of both oocyte and embryo development on IVF outcomes in these patient groups. A total of 187 people, including normal control (115), PCOS (31) who applied to the center in 2020, and diagnosed with PCOS with male factor in their spouses (41), were included in the study. Patients with unexplained infertility were used as the control group in the study. Women over 20 years of age and younger than 40 years of age, who do not have any other systemic disease, and whose spouses do not have a male factor (normal semen analysis) were evaluated in the study. Male and female age, Total units, Body Mass Indexes, E2, FSH, LH, AMH, Inh B, HCG day E2 and AFS were evaluated. The AMH level of PCOS patients showing the absence and presence of male factor is 2 times higher than normal cases. Although the Total oocyte count was found to be significantly higher ($P<0.05$) in PCOS patients without male factor, the presence of high GV and degenerated embryo findings also supports the literature in question. In addition, the total number of oocytes, granular oocytes, GV, and degenerated rates were found to be significantly higher in patients with PCOS with male factor compared to the other group. It is not significantly different from PCOS patients and the control group, showing the absence and presence of the male factor. The total number of oocytes, GV and degenerate rates were found to be significantly higher in PCOS patients

without male factor compared to the other group. In PCOS patients with male factor, the total number of oocytes, granular oocytes, GV and degenerated rates were found to be significantly higher than the other group. Embryo development is significantly lower in PCOS patients with male factor compared to other groups. Embryo development does not differ significantly in patients with PCOS, the other groups, the normal control group. In addition, fertilization and pronucleus level did not differ between the groups. Inhibin B level is significantly higher in PCOS patients with male factor compared to the other group. The LH level does not differ significantly from the patients with unexplained infertility of both PCOS groups. However, BMI has a higher mean in patients with PCOS, consistent with the literature.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Semen analysis, Sperm Parameters, Embryo Development.

Arlin ÇAĞLIUZUN, 2021

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluktur (Maliqueo vd., 2009), ortaya çıkış sıklığı %17.8'e kadar çıkmaktadır ve yüksek androjen düzeyi , adet döngülerinde düzensizlik ve polikistik overler ile karakterizedir (Azziz vd., 2009). PKOS'lu kadınlarda obezite ve metabolik bozukluklar sık görülür ve bu hastaların %50-70'i insüline dirençlidir (March vd., 2010). PKOS'lu kadınların çoğu insülin direncini (IR) telafi edebilir, ancak bunların büyük bir kısmında pankreatik beta hücre fonksiyonunu değişiklik görülür (Vrbikova vd., 2008). PKOS Glukoz intoleransına neden olur, bu da vücut kitle indeksinden (VKİ) ve yaştan bağımsız olarak tip 2 diyabet (T2D) geliştirme riskini artırır (Legro vd., 1999). Ayrıca, PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom sıklığının artmasıyla birlikte dislipidemi ve hipertansiyon gelişme riski daha yüksektir (Chen vd., 2007,Glueck vd., 2003). PKOS'un nedeni net değildir, ancak çok faktörlü olduğu düşünülmektedir (Schüring vd., 2008).

PKOS'lu bireylerde serum AMH (Anti-Müllerian Hormon) düzeyi, testosteron ve LH düzeyi ile orantılı olarak artmaktadır. AMH günümüzde yumurtalık cevabını öngörmede/belirlemede belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Eşlerinde erkek faktörü bulunmayan (normal semen analizi) PKOS'lu kadınlar değerlendirmeye alınmaktadır. Fakat bu çalışmada ilk defa eşlerinde semen analiz anormalliği bulunan kadınlar değerlendirilmiştir. Bu yönüyle literatürdeki açığı kapatmaktadır.

Literatürde kaliteli embriyo eldesi için polikistik over sendromlu hastalarda hormon takibinin önemli olduğu ve AMH, İnhibin B gibi hormonların biyobelirteç olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Pişkinpaşa ve Yıldız, 2005).

2020 yılında merkeze başvuran normal kontrol (115), PKOS (31) tanısı konulmuş ve eşlerinde erkek faktörü bulunan PKOS tanısı konulmuş (41) olmak üzere toplamda 187 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu olarak açıklanamayan infertiliteli hastalar kullanılmıştır. Başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 20 yaş üstündeki ve 40 yaş altındaki ve eşlerinde semen kalitesi açısından sorun bulunmayan (normal semen analizi) kadınlarda oosit kalitesi, fertilizasyon ve

embriyo gelişimi bu çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yapılan işlem verilerinden retrospektif olarak klinik veriler (kadın ve erkek yaşı, VKI, FSH, E2, HCG günü E2, LH, inhibin B, AMH, LH, AFS, Toplam gonadotropin ünitesi), ve oosit ,sperm,embriyo parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastalara ait sayısal veriler/bulgular Bağımsız T Testi, Kruskal Wallis Testi, ile değerlendirilmiştir.p<0,05 istatistiki anlamlılık olarak kabul edilmiştir.



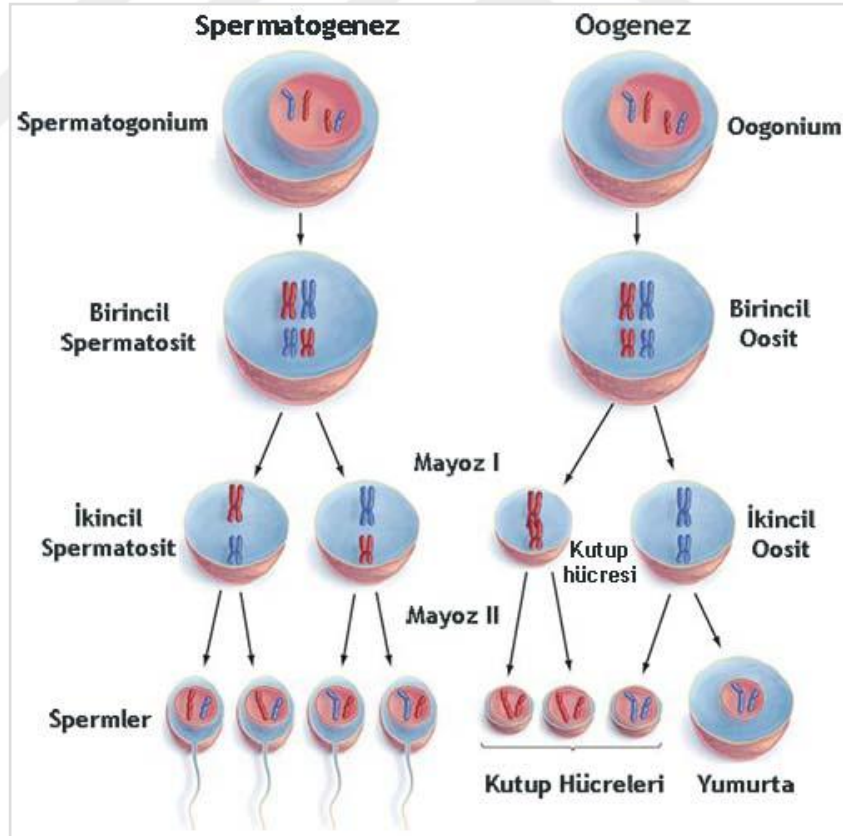
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gametogenez

Fertilizasyonun (Döllenme) olabilmesi için erkek ve dişi üreme hücrelerinin olgunlaşma evresinin gerçekleşmesi gerekmektedir. Erkek özelleşmiş cinsiyet hücreleri (germ hücresi) spermiyum; dişi özelleşmiş cinsiyet hücreleri ovumdur. Erkek bireydeki olgunlaşma evresi spermatogenez adını alırken dişiler oogenezi adını almaktadır (Akkuş, 2016). Her ikisinin genel adı ise gametogenezdır.

2.2. Oositin Yapısı

Ovaryum salgıladığı hormonlarla genital siklusu düzenlemektedir. Oogoniumlar, dişi cinsiyet hücresini oluşturan ilk hücrelerdir. Oogenezi sonucunda ovum oluşur ve tüm olaylar ovaryum içinde gerçekleşmektedir (Şekil 2.1) (Cooper, 2010).



Şekil 2.1. Spermatogenez ve Oogenezi (Cooper, 2010).

2.3. Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler

Dominant bir folikül üretiminde birbirini takip eden üç adım vardır (Salha vd., 1998).

- Günlük ilkel folikül kohortunun büyümesi
- Hipofiz gonadotropin dalgaları tarafından birkaç küçük antral folikülün alınması
- Preovulatuvar folikülün seçilimi ve olgunlaşması.

İnsandaki folikül büyümesi üreme evresinin sonuna kadar devam eden sürekli bir süreçtir. Buna rağmen, foliküller FSH ve LH stimülasyonunun olmaması nedeniyle çocukluk döneminde yumurtlama boyutlarına ulaşmamakta veya önemli miktarlarda östrojen üretmemektedir. Ergenlik çağında, koordineli döngüsel gonadotropin uyarımı adetleri başlatmaktadır. Döngünün ortasında oosit olgunlaşması ve yumurtlama ile sonuçlanmaktadır (Salha vd., 1998).

Primordial foliküllerin büyümeye başlamasına ve olgunlaşmasına neden olan mekanizma net olarak bilinmemektedir (Smitz vd., 1999). Bir folikülünün büyümesi, primerden preovulatuvar aşamaya kadar en az 85 gün sürmektedir. Ardından oositi çevreleyen granüloza hücreleri, foliküler gelişimin tüm aşamalarında boşluklar yoluyla oosit ile etkileşimdedir (Gougeon, 1990). Sitoplazmik uzantıların oosit yüzeyiyle temas ettiği noktalarda boşluk bağlantıları oluşmaktadır. Oositi çevreleyen granüloza hücrelerinden ayırmakta ve boşluk bağlantılarıyla etkileşime giren granüloza hücrelerinden sitoplazmik uzantılarla nüfuz etmektedir. Granüloza hücreleri besinleri ve düzenleyici molekülleri oosite aktarmaktadır (Downs, 1995).

2.3.1. Oogenezis

İlkel üreme hücrelerinin olgunlaşmasıdır. Doğum öncesi dönemde başlayıp doğum sonrasında da devam eder.

Doğum öncesi

İlkel üreme hücreleri gonadlara taşındıktan hemen sonra oogoniumlara farklırlar. Peşpeşe geçirdikleri mitoz bölünmeler sonucu çoğalırlar ve 3. ay sonunda yassı epitel hücreleri ile çevrili kümeler halinde dizilirler. Oogonyumların çoğunluğu mitoz ile bölünmeyi sürdürürken bir kısmı da bölünmesini I. Mayoz bölünmenin profaz evresinde durdurarak primer oositlere farklırlar.

Oogonyumların çoğalması hızla devam ederek 5. Ay sonunda yaklaşık 7 milyona ulaşır. Bu aşamadan sonra hücre dejenerasyonu da başlar. Oositler ve oogonyumların pek çoğu dejenere olurlar. Canlı kalan oositler 1. mayoz bölünmeye girerler. 1. mayoz bölünmenin profaz safhasında beklerler. Primer oositler etraflarındaki tek katlı yassı epitel ile birlikte primordiyal follikül olarak adlandırılırlar (Kişnişçi vd., 1996).

Doğum sonrası

Doğuma yakın tüm primer oositler 1. mayoz bölünmenin profaz aşamasını bitirirler. Metafaz evresine gireceklerine, uzun bir istirahat dönemine geçerler. Birinci mayoz bölünme pubertede ovulasyondan hemen önce tamamlanır. Oositleri bu ana kadar engelleyen faktörün OMI (Oocyte maturation inhibitor factor) olduğu kabul edilmektedir. Doğumda 7×10^5 - 2×10^6 arasında primer oosit vardır. Bunların da çoğu puberteye kadar atreziye uğrar. Puberte başlangıcında yaklaşık 4×10^5 kadarı mevcuttur. Fertil çağ boyunca yaklaşık 400-500 kadarı ovulasyon aşamasına gelir. Primer oositler $2n$ (46) kromozoma sahiptir.

Ovulasyona hazır dönemde sekonder oosit oluşumunu sağlamak için metafaz safhası başlar. n (23) kromozom içeren 1.sekonder oosit ve 1.kutup cismi meydana gelir. Kromozom sayıları eşit fakat sitoplazma hacimleri farklıdır. Daha sonra sekonder

oosit II. mayoz bölünme safhasına geçer. Bu safha sperm ile döllenme sonrasında tamamlanır. İkinci mayoz bölünmede DNA replikasyonu olmaz. n (23) kromozom içeren 2 hücre oluşur. Birisi ovum, diğeri 2. kutup cismi adını alır (Yung vd., 2010).

2.3.2. Follikülogenez

Yumurtlamak için seçilen folikül (dominant folikül) normalde foliküler fazın başlangıcında yer alan en büyük foliküldür (Gougeon ve Lefevre, 1983). Granüloza hücreleri FSH'ye en çok duyarlıdır. FSH duyarlılığının düzenlenmesi , seçilen dominant folikülde insülin benzeri büyüme faktörü-l'in (IGF-1) zamanında ve seçici aktivasyonu gibi yerel büyüme faktörü katılımıyla sağlanabilmektedir. Bu seçim sonucunda Granüloza hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması teşvik edilmektedir (Adashi, 1993).

Hakimiyeti sağlayan olgunlaşan folikül, bu hakimiyeti hipofiz bezinden FSH salgılanmasının geri bildirim inhibisyonu ve FSH'ye artan duyarlılık yoluyla yapmaktadır. İkincisi, dominant folikülün preovulatuar büyümeyi sürdürmek için daha erken bir aşamada foliküler büyümeyi uyarmaktadır. (Salha vd., 1998).

2.3.3. Oosit Maturasyonu

Foliküler faz sırasında, preovulatuar folikül, hem hücresel çoğalma hem de antrumda ovulatuar LH dalgalanmasına kadar sıvı birikimi ile büyümektedir. Baskın folikül, orta foliküler fazdan sistemik olarak saptanabilir östradiol sentezlemeye başlamaktadır. Folikül olgunlaşması meydana geldikçe, granüloza hücreleri FSH stimülasyonuna yanıt olarak LH reseptörleri edinmektedir. Ardından büyük foliküllerin LH'ye yanıt vermesini sağlarken daha küçük foliküllerin LH'ye yanıt vermemesini sağlamaktadır. Preovulatuar foliküler olgunlaşma devam ederken, folikülün vasküleritesi artmaktadır. Böylece gonadotropinin olgunlaşan foliküle kadar salgılanmasını ve bunun yanı sıra ürünlerinin, özellikle steroidlerin sistemik kullanılabilirliğini artırmaktadır (Zelevnik vd., 1981).

Yumurtlama öncesi gonadotropin dalgalanması, oosit olgunlaşmasını ve kümülüs genişlemesini uyarmaktadır. Mayotik olgunlaşma, profaz I'den metafaz II'ye (MII) ilerlemektedir. Üstelik uyarandan yaklaşık 36 saat sonra MII'ye ulaşmaktadır (Edwards, 1965). Oosit sitoplazmasında, hücre içi kalsiyum salınımı için artan kapasite mevcuttur (Carroll vd., 1996). Embriyonik genom aktivasyonundan önce döllenme ve embriyo büyümesi için mRNA tamamlayıcı değişikliği dahil başka değişiklikler de (Fulka vd., 1998) ve kortikal granüllerin periferik göçü de (Hartshorne, 1999) meydana gelmektedir. Kümülüs genişlemesi, kümülüs hücreleri tarafından hyaluronik asit bakımından zengin proteoglikan matris salgılanmasının bir sonucudur. Matris içinde kümülüs hücrelerinin dağılmasına neden olmaktadır. Bu sayede, LH dalgalanmasından yaklaşık 37 saat sonra olgun bir MII tarafından durdurulmuş oosit ile birlikte yumurtlanmaktadır. Bu genişletilmiş matris, bazı sebeplerle üreme işlevi için kritik bir faktördür. Bu sebepler; oositi kümülüs hücreleri ile birlikte pozisyonda tutması, foliküler ekstrüzyonu ve oviductal fimbria yakalanması, sperm penetrasyonu ve döllenmesidir (Matzuk, 2000).

Nükleer maturasyon

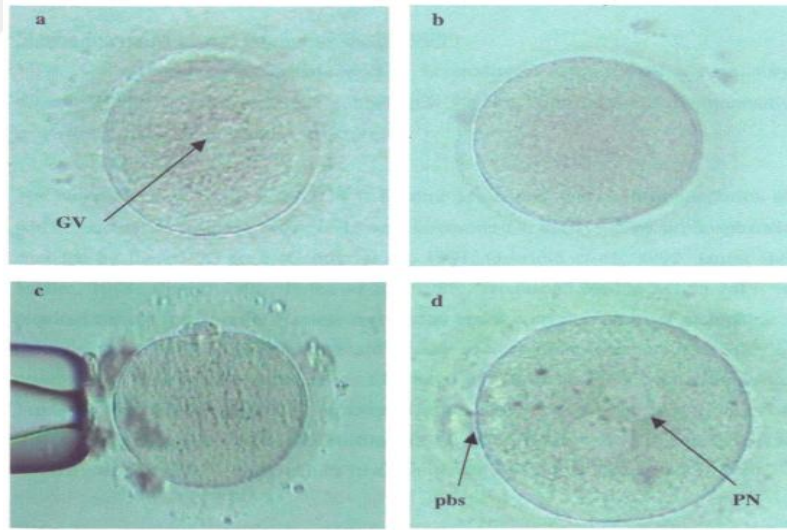
Nükleer maturasyon, oosit nükleusunun germinal vezikül aşamasından metafaz-2 (M-II) safhasına ulaşması durumudur. Mayozun yeniden başlamasının morfolojik kanıtı, oositin nükleolus ve nükleer (GV) zarfının kaybolmasıdır. İşlem germinal vezikül yıkımı (GVBD) olarak adlandırılmaktadır (Eppig, 1996).

Nükleer maturasyon, Şekil 2.2’de gösterildiği gibi birinci pb’nin ekstrüzyonunun gözlemlenmesiyle morfolojik olarak değerlendirilebilmektedir.



Şekil 2.2 Nükleer maturasyonun morfolojik özelliklerinin şematik gösterimi (<https://openaccess.maltepe.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12415/410/10208792.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).

GV, GVBD'den kısa bir süre önce çevresel bir konuma hareket etme eğilimindedir. Şekil 2.3, in vitro kültür sırasında çeşitli olgunlaşma aşamalarındaki oosit görüntülerini göstermektedir.

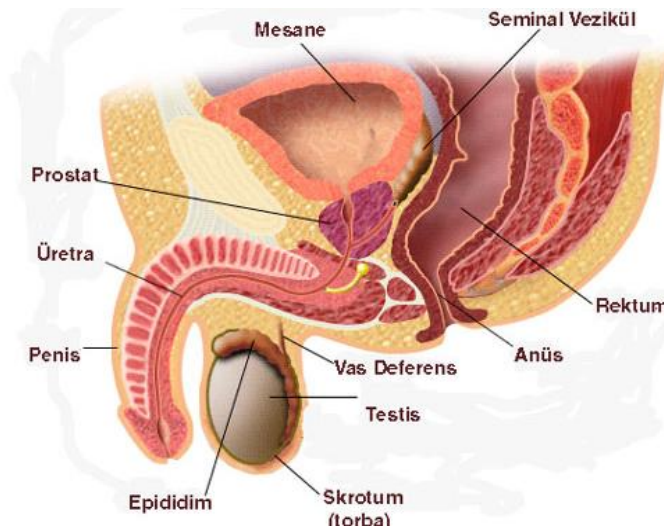


Şekil 2.3 İnsan oosit olgunlaşma aşamalarının in vitro görüntüleri. (a) Peo'lu bir hastanın zamanlanmamış yumurtalıklarından toplanan olgunlaşmamış oosit. Oositin (OY) merkezinde bir germinal vezikül görülür ve oositin çevresinde kümülüs hücreleri yoktur (b) Kültürde bir gün sonra, oositte germinal vezikül yıkımı (OYBD) olmuştur (c) Kültürde iki gün sonra, oosit bir polar gövdeye sahiptir ve MII'de olduğu varsayılırsa, oosit, pronükleus oluşumun (PN) varlığıyla gösterilen leS} prosedürü (d) döllenmenin onayı ile tek bir hareketsizleştirilmiş sperm ile enjekte edilir (birJigned pronucJeoli ile) ve iki kutup gövdesi (pbs) (Liu vd., 2010).

Mitozu düzenleyen proteinlerin çoğu mayoz bölünmeyi de düzenlemektedir. Tamamen büyümüş oositlerde G2'den M fazına geçiş, mayotik hücre döngüsü ilerlemesinde yer alan birincil molekül olan olgunlaşma (veya M fazı) teşvik edici faktör tarafından yönlendirilmektedir (Fulka vd., 1998; Briggs vd., 1999).

2.4. Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi iç yapılar oluşmaktadır. Bunlar; testisler, epididim, vas deferens, prostat ve dış yapılar olan skrotum ve penistir. Bu yapılar, döllenme için sperm oluşumunu, depolanmasını ve boşalmasını desteklemek ve erkek gelişimi için önemli androjenler üretmek için birçok bez ve kanalla iyi vaskülarize edilmiştir (Tsili vd., 2019). Testosteron, testislerdeki Leydig hücrelerinden üretilen hormondur. Diğer anahtar hormonlar, her ikisi de testislerdeki Sertoli hücreleri tarafından üretilen inhibin B ve Mullerian inhibe edici madde (MIS) hormonunu içermektedir. Bunları modüle eden önemli hormonlar, hipotalamus tarafından üretilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve GnRH tarafından hipofiz bezinin uyarılması ile üretilen folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormondur (LH) . Birlikte, bu hormonlar, erkekte cinsel gelişimi ve işlevi destekleyen ve sürdüren hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenini oluşturmaktadır (Mawhinney ve Mariotti, 2012).



Şekil 2.4. Erkek üreme anatomisi (jinekolognet.com)

Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerin çevresinde bulunmaktadır. Tübüllerin çevresinde başlayan spermatogenezi teşvik etmektedirler. Seminifer tübüllerde bulunan germ hücrelerini tutmak için bir kan-testis bariyeri oluşturmak üzere birbirine bağlanmaktadır. Ayrıca sıkı bağlantılar yoluyla birbirlerine bağlanmaktadır. Bu hücreler, germ hücreleri veya ilkel spermatogonia ile ilişkileri ile karakterize edilmektedir. Sertoli hücreleri, yakınlarda bulunan ve daha az belirgin çekirdeklere sahip olan germ hücrelerinden çok daha büyüktür. Germ hücreleri seminifer tübüllerin içini kaplamakta ve olgunlaştıkça lümene doğru ilerlemektedir. Bu hücreler belirgin, koyu ve yoğun çekirdeklere sahiptir (Dimitriadis vd., 2015).

2.4.1. Spermatogenez

Birincil erkek üreme organları, testisler, skrotumun içinde bulunmakta ve birincil erkek hormonu olan testosteronun yanı sıra sperm hücreleri üretme işlevi görmektedir. Yukarıda bahsedildiği üzere spermatogenez, sperm hücresi üretiminin gerçekleştiği süreçtir. Germ hücreleri haploid spermleri oluşturur. Sperm üretimi, testislerin içinde yer alan kıvrımlı bir tüp kümesi olan seminifer tübüllerin içinde gerçekleşmektedir. Testosteron üretimi, Leydig hücreleri adı verilen seminifer tübülleri çevreleyen hücrelerde gerçekleşmektedir. Oluştuktan sonra, sperm hücreleri tübüllerin dışına epididime girmekte ve burada olgunlaşarak boşalmaya hazırlanmaktadır.

Karmaşık spermatogenez süreci üç adımda gerçekleşmektedir. İlk adım, erken hücre aşaması olan spermatogonia'nın çoğalmasına izin veren mitotik hücre bölünmesini içermektedir. İkinci adım, diploid hücrelerin haploid hücreler oluşturduğu mayoz bölünmeyi gerektirmektedir. Spermatid oluşana kadar bir bölünme meydana gelmektedir. Spermatogenezin son aşaması, spermiogenez adı verilen bir süreç yoluyla yuvarlak spermatidlerden spermatozoa üretimini, olgun ve hareketli sperm hücrelerini içermektedir (De Kretser vd., 1998).

Azalan doğurganlık veya kısırlık, spermatozoa sayısındaki azalmadan, şekil değişikliğinden ve hareket yetersizliğinden kaynaklanabilmektedir (Holstein vd., 2003).

Üç adım, spermatogenezin temelini temsil etmektedir. Bunlardan herhangi birinde fonksiyonel anormallikler meydana gelebilmektedir. Bu da tüm sürecin başarısız olmasına neden olabilmektedir. Bu anormallikler, kusurlu veya azalmış sperm üretimine yol açabilmektedir. Daha şiddetli koşullarda, spermatozoanın tamamen yokluğu kısırlığa yol açabilmektedir. Bu nedenle, düzenleyici mekanizmalarla ilgili temel bilgileri sağlamak için bir bütün olarak spermatogenez bilgisinin genişletilmesi önemlidir (De Kretser vd., 1998).

Sağlıklı erkeklerin ejakülatlarındaki spermatozoa konsantrasyonlarında bir düşüş olduğu fark edilmiştir. Bu düşüş son on yılda meydana gelmiş ve embriyonal gelişimi etkileyen belirli faktörler bunun nedeni gibi görünmektedir. Bu faktörler hormonlar, ilaçlar, radyasyon, içme suyundaki metabolitler ve annenin beslenmesi gibi doğum öncesi etkileri içermektedir. Ayrıca, testisin spermatogenetik süreci artan sıcaklıklardan etkilenmektedir. Bu olumsuz etkiler, olgun spermatidlerin sayısında veya hatalı biçimlendirilmiş spermatidlerin oluşumunda bir azalma olarak kendini gösteren spermatogenezde bir azalmaya yol açmaktadır (Holstein vd., 2003).

2.4.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi, bir erkeğin doğurgan bir kadında hamilelikle sonuçlanamaması anlamına gelmektedir (Brugh, 2004). İnfertilite insanların %40-50'sini (Hirsh, 2003) ve tüm erkeklerin yaklaşık %7'sini etkilemektedir. (Lotti ve Maggi, 2015). Erkek infertilitesi genellikle semenden kaynaklanmaktadır (Cooper vd., 2010).

Sperm parametreleri Dünya sağlık örgütü (DSÖ) normal değerlerinin altında olan erkeklerde erkek faktörü kısırlığı kabul edilmektedir (Plachot vd., 2002). Bunların en önemlileri düşük sperm konsantrasyonu (oligospermi), zayıf sperm hareketliliği (astenospermi) ve anormal sperm morfolojisidir (teratospermi). İnfertilite ile daha az ilişkili olan diğer faktörler arasında semen hacmi ve epididimal, prostat ve seminal vezikül fonksiyonunun diğer seminal belirteçleri yer almaktadır. Erkek infertilite problemlerinin %90 kadar yüksek bir kısmı sayı ile ilgilidir. Ve de anormal semen arasında pozitif bir ilişki vardır (Sabra ve Al-Harbi, 2014). Sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi ile ilgili sorun, ön testiküler, testiküler ve testis sonrası faktörleri

içeren kontrol mekanizmasındaki düzensizlikten kaynaklanmaktadır (Wamoto vd., 2007).

Bu nedenle, semen analizi, %89,6'lık bir duyarlılıkla, gerçek bir erkek infertilitesi sorunu olan 10 erkekten 9'unu saptayabilen en yararlı ve temel tek araştırma olmaya devam etmektedir (Butt ve Akram, 2013). Bu oluşumu değerlendiren basit bir test olmakla beraber spermin olgunluğu ve spermin seminal sıvıda nasıl etkileştiğini de ortaya koymaktadır. Ayrıca sadece sperm üretimi (sayı) hakkında değil, aynı zamanda sperm kalitesi (hareketlilik, morfoloji) hakkında da fikir vermektedir (Fisch, 2008).

Semen analizi kusurlu bir metoddur ancak erkek infertilitesini araştırmak için temel taş olmaya devam etmektedir. Semeninin tanımlayıcı parametrelerini değerlendirmek için sürekli olarak yüksek bir standartta gerçekleştirilmelidir (Barratt, 2007). Bu test yararlı bir bilgi ortaya çıkarsa da infertil erkeğin ilk değerlendirmesi için bir doğurganlık testi değildir (Jequier, 2010). Döllenmeyi sağlamak için gerekli olan sonraki olgunlaşma süreçlerinden geçmek için spermatozoonun fonksiyonel potansiyeli hakkında fikir vermemektedir (Brazil, 2010).

2.4.3. Normal Semen Parametreleri

DSÖ'nün, 2010'da yayımladığı verilere göre "normal sınırlarda bir sperm testinde" alt sınırların spermlerin hacmi (ml) 1,5 (1,4–1,7), toplam sperm sayısı 39 (33–46), sperm konsantrasyonu 15 (12–16), toplam motilite %40 (38–42), ileriye doğru hareketlilik %32 (31–34), vitalite %58 (55–63), sperm morfolojisi, % 4 (3,0–4,0) olması beklenmektedir.

Tablo 2.1. Semen analizler için alt referans limitleri (DSÖ, 2010)

Parametre	Alt referans limiti
Semen hacmi (ml)	1,5 (1,4–1,7)
Toplam sperm sayısı (10^6 /ejakülat)	39 (33–46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 / ml)	15 (12–16)
Toplam motilite (PR+NP, %)	40 (38–42)
İleriye doğru hareketlilik (PR, %)	32 (31–34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55–63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0–4,0)
Uzlaşılacak diğer eşik değerler	
pH	$\geq 7,2$
Peroksidaz pozitif lökositler (106/ml)	$< 1,0$
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli sperm, %)	< 50
<i>Immunobead</i> test (boncukların bağlandığı hareketli sperm, %)	< 50
Seminal çinko (μmol /ejakülat)	$\geq 2,4$
Seminal fruktoz (μmol /ejakülat)	≥ 13
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≥ 20

2.4.4. Sperm Sayısı ve Morfolojisinin Anormallikleri

Sperm anormallikleri erkek infertilitesinde kritik bir faktördür. Bu anormallikler şu şekilde sıralanabilmektedir. Sperm sayısı ile ilgili anormallikler; azospermi: Seminal plazmada sperm yokluğu ve düşük sperm sayısıdır (oligozoospermi: <15 milyon sperm/mL) (Cooper vd., 2010).

Anormal sperm yapısı ve şekli (teratozoospermi); spermilerin morfolojisi için, yaymalar DSÖ sınıflandırması veya Kruger'in katı kriterler sınıflandırması kullanılarak puanlanabilmektedir. Morfoloji, klinik sonuçları belirlerken izole bir parametre olarak değil, diğer parametrelerle birlikte kullanılmalıdır (Menkveld vd., 1990).

Tekrar tekrar, sperm kalitesinde bir düşüşü destekleyen veya aynısını reddeden çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (Marimuthu vd., 2003; Lackner vd., 2005). Geriye dönük verilerin analizi, sperm sayılarının dünyanın bazı bölgelerinde düşmüş olabileceğini göstermektedir. Ancak semen kalitesinde coğrafi farklılıklar var gibi görünmektedir. (Swan, 2006). Semen özelliklerindeki coğrafi farklılıkların nedeni açık değildir. Ancak çevresel, beslenme, sosyoekonomik veya diğer bilinmeyen nedenlere bağlı olabilmektedir (Fisch ve Goluboff, 1996). Çeşitli ülkelerde testis kanseri ve kriptorşidizm dahil olmak üzere erkek genital sistemi anormalliklerinin artan insidansı ile örtüşmektedir (Bussen vd., 2004).

2.4.5. Erkek İnfertilitesinin Küresel Trendleri

1980'lerde semen kalitesinin bozulmasıyla ilgili sorunlar bildirilmiştir (Murature vd., 1987). Bu sorunu daha iyi açıklamak için 1992'de meta-analizi içeren 61 makaleli bir çalışma yapılmıştır. Daha önce kısırlık öyküsü olmayan 14.947 erkek katılmıştır. Bu çalışma sağlıklı erkek ortalama sperm sayısının 1938 ve 1990 yılları arasında yılda %1 azalmış, sonucuna ulaşılmıştır (Auger vd., 1995). Bundan başka, 113×10^6 ortalama sperm sayısında istatistiksel olarak önemli bir % 50 azalma olduğunu rapor etmiştir. 6 mL^{-1} 1940 $66 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ 'e kadar 1990'da ve seminal hacimde 3,40 ila 2,75 mL arasında, her çalışmada erkek sayısına göre ağırlıklandırılmış lineer

regresyon verileri kullanılarak yapılmıştır (Auger vd., 1995). 2000 yılında, spermdeki düşme eğilimini de doğrulayan güncellenmiş kapsamlı bir meta-analiz yapılmıştır (Swan vd., 2000). Ayrıca, başka bir meta-analiz, sperm yoğunluğunun son 50-60 yılda küresel olarak yaklaşık %50 azaldığını bildirmiştir. (Auger vd., 1995). Finlandiya'da yapılan bir araştırma, genel olarak semen kalitesinde geçici bir düşüş bulmuştur (Feki vd., 2009). Arjantin, Cordoba'daki Androloji ve Üreme Laboratuvarı'ndan 10 yıl boyunca (1995–2004) elde edilen 9168 vakanın (20 ila 77 yaşları arasındaki erkekler) retrospektif bir çalışması, seminal hacim, sperm sayısı, hareketlilik, canlılık ve normal morfolojide önemli bir düşüş göstermiştir. Ve de yaşa bağlı olarak alfa-glukozidaz ve fruktoz düzeylerinde azalma olmaktadır (Molina vd., 2010). Ayrıca, 1988 ve 2007 yılları arasında Marsilya Üniversite Hastanesi (Fransa) Üreme Biyolojisi Laboratuvarında infertil çiftlerin 10.932 erkek partnerinin semen analizini içeren bir çalışma, tüm popülasyonun sperm konsantrasyonunda azalma eğilimleri gösterdiği sonucuna varmıştır (%1.5/yıl). Toplam sperm sayısı (%1.6/yıl), toplam hareketlilik (%0.4/yıl), hızlı hareketlilik (%5.5/yıl) ve normal morfolojidir (%2.2/yıl). Ayrıca, toplam normal sperm sayısına sahip seçilmiş numuneler grubunda, zamanla aynı sperm kalitesi bozulma eğilimleri gözlemlenmiştir (Geoffroy-Siraudin vd., 2012).

Bunun aksine birçok çalışma, zaman içinde seminal parametrelerde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Mesela; 1996 ile 2010 yılları arasında Danimarka nüfusundan 4867 erkek üzerinde yapılan bir kesitsel bir çalışma yapılmıştır. 15 yıl boyunca medyan sperm konsantrasyonunun 43'ten 48 milyon/mL'ye ve toplam sperm sayısının 132'den 151 milyona yükseldiği sonucuna varılmıştır. Hareketli spermatozoa ve anormal spermatozoanın medyan yüzdesi %68 ve %93 olmuştur ve çalışma süresi boyunca değişmemiştir (Jørgensen vd., 2012). 2000 ve 2010 yılları arasında genel popülasyondan genç İsveçli erkekler arasında yürütülen benzer bir başka çalışma yapılmıştır. çalışmada semen parametrelerinin zamana bağlı bozulması dair hiçbir kanıt bulunamamıştır (Axelsson vd., 2011).

2.5. Embriyo Oluşumu, Gelişimi ve Yapısı

Embriyonik dönemin sonunda, organların kendileri ya işlevsiz ya da sadece yarı işlevsel olsa da, tüm organ sistemleri ilkel biçimde yapılandırılmıştır.

İmplantasyon Öncesi Embriyonik Gelişim

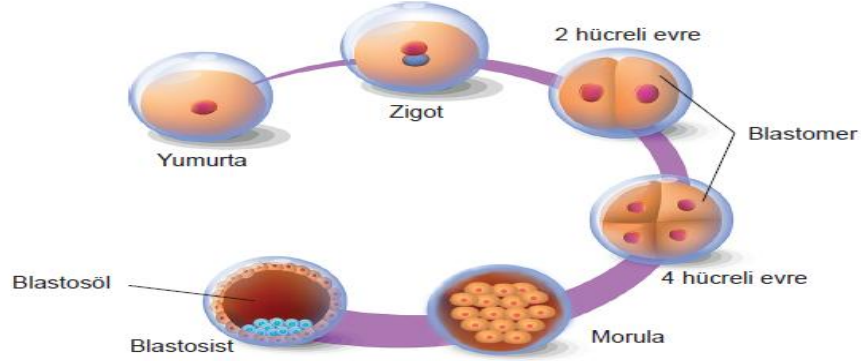
Döllenmenin ardından oluşan zigot peristaltik hareket ile uterusu doğru devam etmektedir. Zigotun uterusu yolculuğu sırasında beş veya altı hızlı hücre bölünmesine uğramaktadır. Her bölünme daha fazla hücreye neden olmasına rağmen, konseptin toplam hacmini artırmamaktadır (Şekil 2.5). Bölünmeyle üretilen her bir yavru hücreye blastomer adı verilmektedir.

Döllenmeden yaklaşık 3 gün sonra 16 hücreli halde rahme ulaşmaktadır. Gevşek bir şekilde gruplanan hücreler artık sıkıştırılmıştır ve daha çok katı bir kütleyle benzemektedir. Bu yapıya verilen isim moruladır. Uterus içine girdikten sonra birkaç gün daha serbestçe yüzmektedir. Bölünmeye devam etmekte ve yaklaşık 100 hücrelik bir top oluşmaktadır. Uterus besleyici endometrial salgıları tüketmektedir. Şimdi sıkıca bağlanmış hücrelerden oluşan embriyo, sıvı salgılamaya başlar ve sıvıyla dolu bir boşluk olan blastosöl etrafında kendilerini organize etmektedir. Bu gelişimsel aşamada yapı, blastosist olarak adlandırılmaktadır. Bu yapı içinde embriyo olacak olan iç hücre kütlesi oluşmaktadır. Dış kabuğu oluşturan hücrelere trofoblastlar denmektedir. Bu hücreler, koryonik kese ve plasentanın fetal kısmı (anne ile gelişmekte olan çocuk arasındaki besin, atık ve gaz alışverişi organı) olarak gelişecektir.

Bu aşamada embriyonik hücrelerin iç kütlesi totipotenttir, yani her hücrenin insan vücudundaki herhangi bir hücre tipine farklılaşma potansiyeli vardır. Totipotent, hücrelerin kaderlerinin belirli bir hücre soyunun habercisi olarak belirlenmesinden önce sadece birkaç gün sürmektedir.

Şekil 2.5, embriyo oluşmadan önce gerçekleşen hücre bölünmelerinin farklı aşamalarını göstermektedir. Şekilde rahim tüpünde meydana gelen hücre

bölünmelerini, alt panel ise rahimde meydana gelen hücre bölünmelerini göstermektedir.



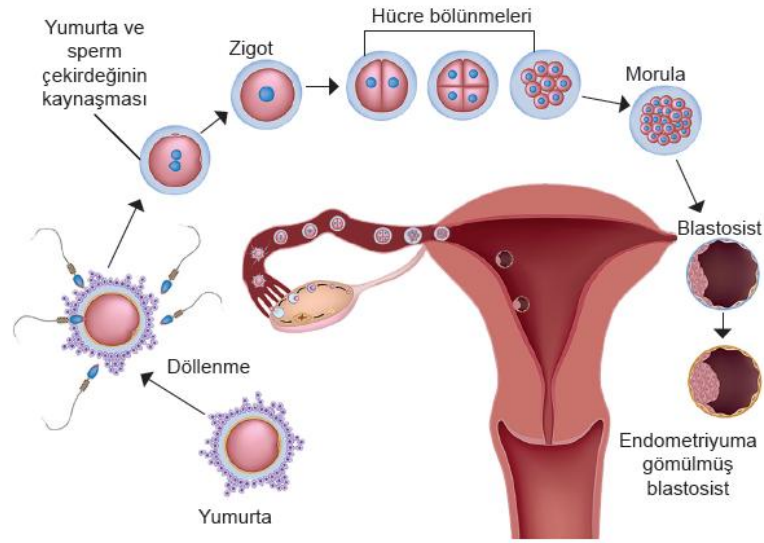
Şekil 2.5. Pre-embriyonik bölünmeler, hücreler toplam hacmi değiştirmeden hızla bölünürken, zigotun bol miktarda sitoplazmasını kullanmaktadır (bilgial.com).

Blastosist oluşurken trofoblast, zona pellusidayı bozmaya başlayan enzimleri salgılamaktadır. Zona pellusida memelilerde yumurta zarını çevreleyen jelimsi örtüdür.

İmplantasyon

Birinci haftanın sonunda blastosist rahim duvarı ile temas etmektedir ve hücreler aracılığıyla rahim duvarına yerleşmektedir. Böylece, gelişimin embriyon öncesi aşamasının sonunu işaret eden implantasyon süreci başlamaktadır (Şekil 2.5). İmplantasyona küçük kanamalar eşlik edebilmektedir. Blastosist tipik olarak uterus fundus bölgesine implante olmaktadır. Bununla birlikte, endometriyum tam olarak gelişmemişse ve blastosisti almaya hazır değilse, blastosist ayrılacak ve daha iyi bir yer bulacaktır.

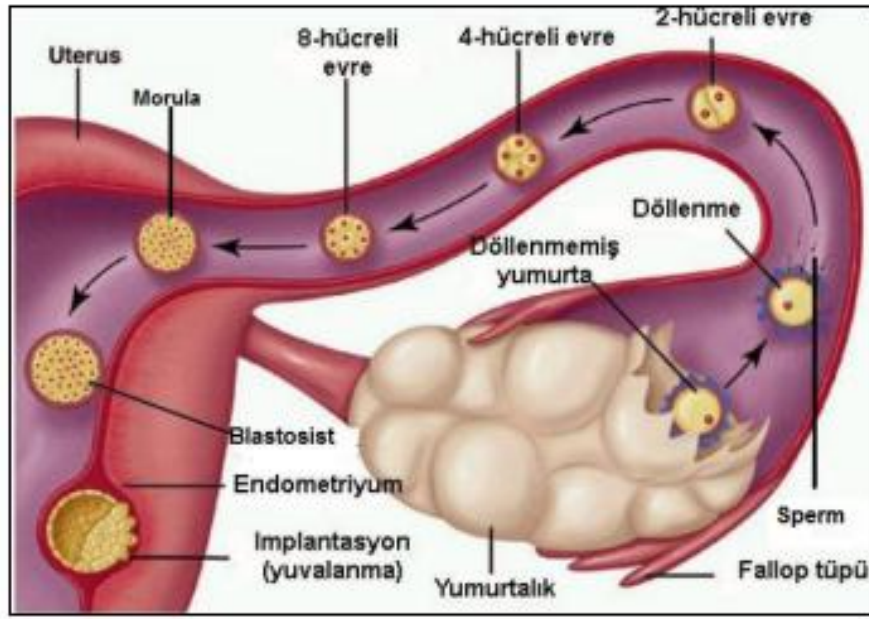
Şekil 2.5'te embriyon öncesi gelişimin farklı aşamalarını göstermektedir. Bir rahim diyagramı gösterilmektedir ve burada farklı gelişim aşamaları gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Embriyon Öncesi Gelişim: Yumurtlama, döllenme, pre-embriyonik gelişim ve implantasyon, yaklaşık 1 haftalık bir zaman aralığında kadın üreme sistemi (bilgial.com).

İmplantasyon başarılı olduğunda, trofoblastın yüzeysel hücreleri birbirleriyle kaynaşmaktadır. Ardından blastosisti uterus duvarına sıkıca sabitlemek için endometriyal hücreleri sindiren çok çekirdekli bir vücut olan sinsitiyotrofoblastı oluşturmaktadır. Yanıt olarak uterus mukozası kendini yeniden oluşturur ve blastosisti sarmaktadır (Şekil 2.6). Trofoblast, insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılar, korpus luteumu hayatta kalmaya, büyötmeye ve adetleri bastırmak için progesteron ve östrojen üretmeye devam etmeye yönlendiren bir hormondur. hCG'nin bu işlevleri, gelişen embriyoya uygun bir ortam oluşturmak için gereklidir. Bu artan üretimin bir sonucu olarak hCG atılmaktadır. İkinci haftanın ortasında implantasyon tamamlanmaktadır. İmplantasyondan sadece birkaç gün sonra, trofoblast, evde yapılan idrar gebelik testi için pozitif sonuç verecek kadar yeterli hCG salgılamaktadır.

Şekil 2.7'de implantasyon sırasındaki farklı adımları göstermektedir. Şekilde blastosistin endometriuma nasıl girdiği gösterilmektedir. blastosistin tamamen endometriyumla çevrili olduğunu göstermektedir. uterusu büyüyen implante embriyoyu göstermektedir.



Şekil 2.7. İmplantasyon sırasında, blastosistin trofoblast hücreleri endometriuma implantane olur ve güvenli bir şekilde bağlanana kadar endometriyal hücreleri sindirmektedir (MEB, 2012).

2.6. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS ilk olarak 1935 yılında, anovulasyondan şikayetçi ve yumurtalık büyümesi olan yedi obez hastayı değerlendiren Dr. Irving F. Stein ve Dr. Michael L. Leventhal tarafından tanımlanmıştır (Legro vd., 2001). Gözlemlerinden bu yana, PKOS'u tanımlamak için birkaç tanı kriteri önerilmiştir (Tablo 2.2). 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ilk tanı kriterlerini sağlamış ve PKOS'u ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmin bir arada var olması olarak tanımlamıştır (Glueck vd., 2003). 2003'teki Rotterdam konsensüs toplantısı, PKOS'u aşağıdakilerden en az ikisini içerdiğini belirtmiş ve semptom yelpazesini kapsayan bir sendrom olarak kabul etmiştir. Bunlar; yumurtlama problemleri, erkeklik belirtileri ve polikistik over morfolojisidir (PCOM) (Dumesic vd., 2015). Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen üreten tümörler ve hiperprolaktinemi gibi bu özellikleri taklit eden diğer nedenler dışlanmalıdır. 2006 yılında, Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği (AES), hiperandrojenizmin PKOS'un anahtar özelliği olarak

değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan AE-PKOS kriterlerini önermiştir (Schüring vd., 2008).

PKOS tanımında birlik oluşmaması sebebiyle Aralık 2012'de NIH, PKOS üzerine Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayı'nı düzenlenmiştir (Palomba vd., 2015). Bu toplantı sırasında PKOS tanımı eleştirel bir şekilde ele alınmıştır. 2003 yılında Rotterdam'da yapılan uzlaşma toplantısında formüle edilen geniş tanı kriterlerinin sürdürülmesini tavsiye edilmiştir (Dumesic vd., 2015).

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin bozukluktur. Dünya çapında tahmini prevalansı% 5-15'dir (March vd., 2010). PKOS, anovulatuvar infertilitenin ana nedenidir ve hirsutizm ve akne gibi androjen fazlalığının üzücü kutanöz belirtileriyle ilişkilidir (Dumesic vd., 2015). Ek olarak, obezite ve insülin direnci sendromla birlikte ortaya çıkmaktadır (Dunaif ve Finegood, 1996). Bu nedenle, etkilenmiş bir kadında olumsuz üremeyle birlikte metabolik etkileri olan ömür boyu süren bir durumdur. PKOS'un patogenezi çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılmaktan uzaktır (Chen vd., 2007).

Tablo 2.2. PKOS ve eşlik eden bileşen fenotipleri (1-2-3) ve fenotip grupları (A-B-C-D) için tanı kriterleri

	Fenotip grupları	NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PKOS 2006
A	1. Oligo-anovülasyon	+	+	+
	2. Hiperandrojenizm ve / veya hirsutizm			
	3. Polikistik yumurtalık morfolojisi			
B	1. Oligo-anovülasyon	+	+	+
	2. Hiperandrojenizm ve / veya hirsutizm			
C	2. Hiperandrojenizm ve / veya hirsutizm		+	+
	3. Polikistik yumurtalık morfolojisi			
D	1. Oligo-anovülasyon		+	
	3. Polikistik yumurtalık morfolojisi			

NIH, Ulusal Sağlık Enstitüsü; AE-PKOS, Androjen Fazlalığı Derneği ve Polikistik Over Sendromu (Boomsma vd., 2006)

2.6.1. Tanı

PKOS'un ilk tanımı 1935'te Drs Stein ve Leventhal tarafından yapılmıştır. Kadınlarda amenore ile birlikte polikistik overlerin olduğu ve çoğunun hirsutizm sergilediği 7 vaka tanımlamışlardır (Azziz ve Adashi, 2016). İlk tanı kriterlerinin ABD'deki Ulusal Sağlık Enstitüsünden (NIH) uzmanlar tarafından belirlenmesi 1990 yılına kadar değildir. Tanı kriterleri, polikistik over morfolojisi (PCOM) hariç olmak üzere hiperandrojenizm ve oligo / anovülasyonu içermiştir (Tablo 2.3) (Zawadzki, 1992). 2003 yılında Rotterdam konsensüs konferansında uzmanlar, 1990 yılında NIH mutabakatıyla belirlenen kriterlerle birlikte değerlendirilmek üzere klinik bir işaret olarak PCOM dahil olmak üzere tanı kriterlerini genişletmişlerdir (Tablo 2.3). 2006'da androjen fazlalığı ve PKOS fazlalığının bozukluğun temel ayırt edici özelliği olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle tanı, hiperandrojenizm ve yumurtalık disfonksiyonunun (oligo-anovülasyon veya PCOM) varlığına dayanması gerekmektedir (Azziz vd., 2006). 2012'de, NIH tarafından desteklenen PKOS üzerine Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayında, aşağıdaki fenotiplerin spesifikasyonu ile birlikte daha geniş Rotterdam kriterlerini korumaya karar verilmiştir 1) Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA) + Ovulatuvar Disfonksiyon (OD) Oligo veya anovülasyon içermektedir; 2) HA +PCOM; 3) HA + OD + PCOM ve 4) OD + PCOM (Tablo 2.2) (NIH, 2012). Bu fenotipik sınıflandırma, örneğin metabolik sendrom, T2D ve kardiyovasküler bozukluk gibi komorbidite riskine göre hasta yönetimi için araştırma ve klinik uygulamayı iyileştireceği düşünülmektedir.

Tablo 2.3. 1990'dan beri tanı kriterleri

	NIH 1990 (Zawadzki, 1992)	ESHRE/ASRM (Rotterdam, 2003)	AE-PKOS 2006 (Azziz vd, 2006)	NIH 2012 (NIH, 2012)
Bulgular	HA OA	HA OD PCOM	HA OD veya PCOM	HA OD PCOM
Fenotipler	HA+OA	1) HA+OD+PCOM 2) HA+OD 3) HA+PCOM 4) OD+PCOM	1) HA+OD+PCOM 2) HA+OD 3) HA+PCOM	1) HA+OD+PCOM 2) HA+OD 3) HA+PCOM 4) OD+PCOM

HA: Hiperandrojenizm, T> 50 ng / dl (LC / MS-MS ile ölçülmüştür) veya klinik belirtiler (Akne, alopesi veya hirsutizm; OA: Oligo / anovülasyon: sikluslar> 35 gün; OD: Yumurtalık disfonksiyonu; sikluslar> 35 gün veya progesteron seviyeleri 7.0 ng / mL; PCOM: Polikistik over morfolojisi, tüm overde 2 ila 9 mm arasında değişen 25 folikül veya> 10 mL (Goodman vd., 2015).

Fenotip 1 ve 2 (klasik PKOS formları) daha yaygın ve şiddetlidir (Azziz, 2006; Azziz vd., 2006) ve insülin direnci ve T2D, metabolik sendrom, obezite, aterosklerotik dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık (CVD) gibi diğer patolojik durumlarla ilişkilidir (Lizneva vd., 2016). Ek olarak, bu fenotipler PKOS'lu tüm kadınların üçte ikisini oluşturmaktadır (Wild vd., 2010).

2.6.2. PKOS'un Nedenleri ve Genetik Temelleri

PKOS, karmaşık bir genetik bozukluk olarak kabul edilmektedir. Karmaşık genetik bozukluklar, etiyolojisi genetik ve çevresel faktörlerin etkileri ile açıklanan hastalıklardır. PKOS ve bununla ilişkili komorbiditeler aileler içinde kümelenmektedir. PKOS'lu hastaların birinci derece kadın aile üyelerinin yaklaşık %20-40'ına da sendrom teşhisi konmuştur (Rosenfield ve Ehrmann, 2016). Dahası, hiperandrojenemi, hiperinsülinemi ve bozulmuş insülin sekresyonu gibi ilişkili komorbiditeler de PKOS'lu hastaların bu aileleri içinde kümelenmektedir (Schiffer vd., 2017). En son olarak ise PKOS, monozigotik ikiz çiftlerin kız kardeşleri arasında dizigotik ikizlere kıyasla daha yaygın görünmektedir. Bu, PKOS'lu hastalarda yüksek derecede kalıtım olduğunu göstermektedir (Yıldız ve Azziz, 2007). Kalıtılabilirlik (h^2), toplam fenotipik varyasyonun ilave genetik etkilere atfedilebilecek oranıdır. PKOS için kalıtsallığın yaklaşık %65 olduğu tahmin edilmektedir (Yıldız ve Azziz,

2007). Bu da genetik faktörlerin büyük ölçüde PKOS duyarlılığını belirlediğini göstermektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

2020 yılında merkeze başvuran normal kontrol (115), PKOS (31) tanısı koyulmuş ve eşlerinde erkek faktörü bulunan PKOS tanısı koyulmuş (41) olmak üzere toplamda 187 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu olarak açıklanamayan infertiliteli hastalar kullanılmıştır. Başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 20 yaş üstündeki ve 40 yaş altındaki ve eşlerinde erkek faktörü bulunmayan (normal semen analizi) ve bulunan kadınlar çalışmada değerlendirilmiştir.

3.1. Oosit Toplama

Overlerin stimülasyonu, GnRH analogları yada folikül stimulan hormonlar (FSH) birlikte kullanılarak indüksiyon protokolü gerçekleştirilmiştir. Hastanın folikülleri yeterli büyüklüğe (18 mm ve üzeri) ve östrojen seviyesi istenilen seviyeye ulaştığında HCG enjeksiyonu yapılarak 35-36 saatler arasında OPU işlemi yapılmıştır. İşlem sonrası oositler SSM içine alınarak 2 saat beklemek üzere %6 CO₂ ve %5 O₂ içeren 37°C inkübatöre alınmıştır. 2 saat sonunda hyaluronidaz enzimi yardımı ile mHTF içerisinde oosit kumulus disseksiyonu gerçekleştirilmiştir.

3.2. Sperm Hazırlığı

Hastaların eşlerinden alınan sperm örneklerinde 3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi, makroskopik fiziksel analiz ve mikroskopik olarak Kruger kriterlerine göre morfoloji değerlendirmesi bulunmaktadır (Franks vd., 2008). Mikroskopik değerlendirme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) laboratuvar kılavuzuna göre; sperm konsantrasyonu, toplam motalite ve sperm morfolojisi kaydı değerlendirilmiştir (Franks vd., 2008). Sperm hazırlığı için standart olarak tüm vakalara Isolate Sperm Speration Medium kullanılarak gradient yöntemi uygulanmıştır.

3.3. Mikroenjeksiyon İşlemi (ICSI)

ICSI işlemi Hoffman modülasyonu olan inverted mikroskop kullanılarak 37°C’de X400 büyütme kullanılarak yapılmıştır ICSI işlemi önceden hazırlanarak 37°C’de minimum 30 dakika bekletilmiş ICSI kabı içerisinde Hepes tamponlu HTF mediumu kullanılarak yapılmıştır.

3.4. Fertilizasyon ve Embriyoların Değerlendirilmesi

Mikroenjeksiyon işleminden sonra birinci gün sabahı 16-18 saatlerde döllenme kontrolleri yapılmıştır. Embriyolar transfer edilecekleri yada dondurulacakları güne kadar 4. gün hariç diğer günler kontrol edildiler. Embriyoların ilk 3 günlük gelişimlerinden fertilizasyon, ikinci gün, üçüncü gün ve beşinci gün embriyo değerlendirmeleri sisteme yüklenmiştir.

Bu çalışmada yapılan işlem verilerinden kadın ve erkek yaşı, VKI, hormon parametreleri (FSH, E2, HCG günü E2, LH, inhibin B, AMH, LH, AFS, Toplam ünite (Gonadotropin)), Toplam Oosit, Granüllü Oosit, Toplam Fertilize Oosit, Toplam Embriyo, Toplam Puan1, Toplam Puan2, GV, Dejenere, Mayoz I (MI), 2. Gün 4 Hücre, 3. Gün 8 Hücre, Pronükleus (PN) Skor1, Nükleolus Z1 Skoru, Nükleolus Z2 Skoru, sperm konsantrasyonu, toplam motalite ve sperm morfolojisi değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmadaki hastalara ait sayısal veriler/bulgular Bağımsız T Testi, Kruskal Wallis Testi, ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye ilişkin bulgular aşağıda gösterilmiştir.

Erkek faktörünün olmadığını ve olduğunu gösteren PKOS'lu hastalarda kontrol grubunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre; hastaların eşlerine ait sperm konsantrasyonu, toplam motilite, sperm morfolojisi ve erkek yaşları değerlendirildiğinde aralarında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. Erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre erkek yaşı, sperm konsantrasyonu, toplam motilite ve sperm morfolojisi anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplarda sperm parametrelerinin karşılaştırılması

	Normal kontrol n=115	Polikistik over (PCO) n=31	PCO+erkek faktörü n=41
Erkek yaşı	35,65±5,37	34,34±6,62	33,35±4,67*
Sperm konsantrasyonu	61,15 ±47,12	54,47 ±54,12	18,70± 17,90**
Toplam motilite	30,69 ±15,97	29,65 ±14,65	14,89 ±11,18**
Sperm morfolojisi	3,76 ±3,55	3,40±3,23	1,17 ±1,424**

*p<0,05, **p<0,01

Erkek faktörünün bulunduğu ve bulunmadığını gösteren PKOS hastaları ve kontrol grubunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Erkek faktörünün olmadığı PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre Vücut Kitle İndeksleri (VKI), AMH, HCG günü E2, ve Antral Folikül Sayısı (AFS) verileri anlamlı düzeyde yüksek olmakla birlikte, uygulanan Gonadotropin (Gn) tedavi, E2 ve FSH düzeyleri düşüktür (Tablo 4.2). Erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre AMH, Inh B, HCG günü E2, ve Antral Folikül Sayısı (AFS) verileri anlamlı düzeyde yüksek olmakla birlikte, kadın yaşı, erkek yaşı, FSH düzeyleri düşüktür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplarda klinik veriler

	Normal kontrol n=115	Polikistik over (PCO) n=31	PCO+erkek faktörü n=41
Kadın yaşı	32,26±4,90	31,41±5,93	29,14±4,12**
Erkek yaşı	35,65±5,37	34,34±6,62	33,35±4,67*
Toplam ünite (Gn)	2629,13±1168,51	1748,27±613,82**	2155,76±1782,99*
VKI	24,95±4,35	27,03±5,031*	26,14±5,15
E2	44,82±22,09	35,36±12,18*	46,02±34,44
FSH	6,6±2,34	5,54±3,05*	5,39±1,44**
LH	4,25±2,07	4,49±2,56	4,92±3,40
AMH	2,64±2,43	5,22±3,11**	5,87±3,59**
Inh B	68,70±56,09	71,80±51,47	94,47±52,08*
HCG günü E2	1381,96±964,69	3958,22±1493,48**	2565,73±1501,68**
AFS	6,71±3,41	15,96 ±6,47**	13,65±6,31**

*p<0,05, **p<0,01

Erkek faktörünün bulunmadığı ve erkek faktörünün de dahil olduğu PKOS hastaları ve kontrol grubuna ait embriyo parametreleri incelenmiştir. Erkek faktörünün olmadığı PKOS'li hastalarda diğer gruba göre Toplam oosit sayısı, MII oosit, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde ($P<0,05$) yüksek bulunmuştur. Ancak iki grup arasında granüllü oosit, Toplam fertilize oosit, Toplam embriyo, Toplam kalite 1 embriyo, Toplam kalite 2 embriyo , MI oosit, 3. Gün 8 Hücreli embriyo sayısı, PN Skor1, Nükleolus Z1 Skoru ve Nükleolus Z2 Skoru anlamlı bulunmamıştır. Erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastalarda diğer gruba göre Toplam oosit sayısı, MII oosit, granüllü oosit, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). Fakat Toplam kalite 1 embriyo anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak iki grup arasında, Toplam fertilize oosit, Toplam embriyo, Toplam kalite 2 embriyo, MI oosit, 3. Gün 8 Hücreli embriyo, PN Skor1, Nükleolus Z1 Skoru ve Nükleolus Z2 Skoru anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplarda oosit kalitesi ve embriyo gelişiminin karşılaştırılması

	Normal kontrol n=115	Polikistik over (PCO) n=31	PCO+erkek faktörü n=41
Toplam Oosit	7,97 $\pm$ 4,27	11,22 $\pm$ 6,78**	13,12 $\pm$ 6,48**
MII	6,13 $\pm$ 3,55	7,63 $\pm$ 4,42**	9,60 $\pm$ 4,39**
MI	0,08 $\pm$,33	0,10 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,50
Dejenere	0,49 $\pm$,88	1,13 $\pm$ 1,96*	0,87 $\pm$ 1,32*
GV	1,03 $\pm$ 1,44	1,96 $\pm$ 2,45**	1,97 $\pm$ 3,40*
Granüllü Oosit	4,2727 $\pm$ 2,76249	4,0333 $\pm$ 3,24285	5,92 $\pm$ 3,95**
Nükleolus Z1 Skoru	2,87 $\pm$ 2,84	2,95 $\pm$ 2,31	3,25 $\pm$ 2,82
Nükleolus Z2 Skoru	2,34 $\pm$ 1,55	2,65 $\pm$ 1,33	2,50 $\pm$ 1,36

PN Skor1	4,27±2,88	5,17±3,08	5,17±3,64
Toplam Embriyo	4,47 ±2,80	4,93 ±3,37	5,17 ±3,36
3. Gün 8 Hücre	2,79±1,65	2,66±1,68	2,65±1,80
Toplam kalite1	2,70±1,77	2,73±1,93	1,92±1,52*
Toplam kalite2	2,03±1,34	2,45±1,26	2,67±1,66

*p<0,05, **p<0,01

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmada Polikistik over sendromu olan hasta bireyler için hormon parametreleri içindeki değişimin embriyo ve oosit gelişmesine etkili olup olmadığının üzerinde durulmuştur. Etkisinin olma durumlarında ne seviyede etki oluşturduğunu anlamaya yönelik retrospektif özellikte bir araştırma hedeflenmiştir. Polikistik over sendromu reproduktif endokrinoloji konusunda tahminen kadınlarda % 6 miktarında oluşan bir sorundur. Reproduktif hormonların dengesinde görülen anormallikler anovulasyon, hiperandrojenizm, ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile sonuçlanmaktadır. PKOS'lu hastaların oosit ve embriyo kalitesini arttırmaya ve sağlıklı gebelikle sonlandırılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmıştır. Ek olarak eşlerinde erkek faktörü bulunan kadınlar çalışmada değerlendirilmiştir. Bu sayede literatüre katkı sağlanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar AMH'nın primordial folikülden primer foliküle geçişi inhibe ettiği olduğu bilinmeye başlamıştır. AMH geni bulunmayan fareler üzerinde yapılan testlerde primordial foliküllerden primer folikül gelişmesi durumunun oldukça hızlı olduğu tespit edilmiştir (Durlinger vd., 2002). AMH, son yıllarda over depolanmasının ayırıcı bir özelliği şeklinde oluşmuştur. Siklus içinin ayrıca sikludan siklusa farklı düzeyler göstermesi ve az değişiklikler gösterme durumu onu over depolanmasının ayırıcı bir noktası haline getirmektedir (Ebner vd., 2002). Antimüllerian hormonlarının miktarının PKOS bulguları içinde normal bulgulara kıyasla 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Wiweko vd., 2014). Aslan (2016) çalışmasında bu şekilde sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise erkek faktörünün olmadığını ve olduğunu gösteren PKOS hastalarının AMH seviyesi normal olgulara göre 2 kat daha fazladır (Tablo 4.2).

Oldukça fazla miktarlardaki AMH seviyelerinin FSH salgısının üzerine baskı yaptığı ve de foliküler büyümeyi, LH ve FSH reseptör ekspresyonlarını baskı altına aldığı tespit edilmiştir (Skałba vd., 2011). Çalışmamızda benzer şekilde erkek faktörünün olmadığını ve olduğunu gösteren PKOS'lu hastalarda AMH düzeyi açıklanamayan infertiliteli hastalara oranla yüksek bulunmuştur. Yani PKOS'lu hastalarda primordial folikülden primer foliküle geçiş aşamasında bir inhibisyonun olduğunu elde

ettiğimiz folikül sayısı ve AMH düzeylerine bakarak mevcut literatürleri destekleyerek söyleyebiliriz (Tablo 4.2) (Sahmay vd., 2013). PKOS'lu hastalarda foliküllerin dominant hale gelmesini önleyen bir bariyer olduğu düşünülmektedir. Çok düşük FSH düzeylerine ek olarak yüksek AMH seviyesi foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltmaktadır. Bu da sonuçta Foliküllerin dominant aşamaya gelmesini engellemekte ve küçük antral foliküllerin birikimine yol açmaktadır (Sundvall, 2015).

PKOS'lu olan kişilerde folliküler ve serum sıvıda AMH seviyesi LH ve testosteron seviyesiyle orantılı bir şekilde artış göstermektedir. PKOS'u bulunan kişilerde foliküler ve serum gibi sıvılardaki artış AMH'nın oosit gelişimini, maturasyonunu ve de embriyo kalitesini bozma ihtimali bildirilmiştir (Qiao ve Feng, 2010). Aslan (2016) çalışmasında PKOS'lu hastalarda toplam oosit sayısı, GV ve Dejenere embriyo bulguları anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise erkek faktörünün olmadığı PKOS'lu hastalarda toplam oosit sayısı anlamlı oranda ($P<0,05$) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda Qiao ve Feng, (2010)'a benzer şekilde, erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastalarda embriyo gelişimi diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşüktür. Bu durum sperm kalitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer gruplar olan normal kontrol grubu PKOS'lu hastalarda embriyo gelişimi anlamlı şekilde farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgulardan erkek faktörünün bulunmadığı PKOS olgularında sayısal ve kalite açısından normal olgulara benzer embriyo gelişimi gözlenmiştir. Ek olarak yüksek GV ve Dejenere embriyo bulguları çok sayıda immatür oosit gelişimini göstermiş ve bu durum literatürü destekler niteliktedir. Bunun yanında erkek faktörünün olduğu PKOS'lu hastalarda diğer gruba göre Toplam oosit sayısı, granüllü oosit, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). Bu durum seçilen hastaların daha genç olması ile açıklanabilir. Bu sonuç Linda Sundwall vd. 2015 de yaptıkları çalışma ile çelişmektedir (Sundvall, 2015). Bizim çalışmamızda gruplar arasında fertilizasyon, pronukleus düzeyi farklı bulunmadı.

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aks fonksiyonu içinde birtakım bozuklukların olduğu bildirilmiştir. LH pulslarının frekansı ve amplitüdüyle ortalama miktarda se-

rum LH konsantrasyon seviyesinin artışı belirtilmiştir. Oluşan bu farklılıklara GnRH'ye yanıt artışı, GnRH pulse sıklığının artışı ve fazla östrojen seviyelerinin sebep olduğu tahmin edilmektedir (Franks, 1989). Aslan (2016) çalışmasındaki hasta verilerine bakıldığında açıklanamayan infertiliteli gruba oranla PKOS'li hastalarda LH düzeyleri oransal olarak yüksek ama anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkek faktörünün olmadığını ve olduğunu gösteren PKOS hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı değildir. (Tablo 4.2).

Zhang vd. (2017) PKOS hastalarının inhibin B düzeyi anlamlı olarak farklılaşmakta ve PKOS hastalarının inhibin B düzeyleri anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Aslan çalışmasında PKOS ve açıklanamayan infertiliteli hastalar arasındaki değerlendirmede inhibin B düzeyi anlamlı değildir (Aslan, 2016). Fakat Aslan (2016) çalışmasında yaşa göre inhibin B değeri anlamlı şekilde değişmektedir ($P<0.05$) Bizim çalışmamızda, erkek faktörünün olduğu PKOS'li hastalarda diğer gruba göre inhibin B düzeyi anlamlı şekilde yüksektir. Çalışmamızda erkek faktörlü grupta kadın yaşının da anlamlı olarak düşük olduğu ve sonuçların buna bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Aslan ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında benzer şekilde yaş küçüldükçe inhibin B düzeyi arttığı gösterilmiştir.

VKI normal limitlerde bulunanlara kıyasla PKOS'u bulunan kişilerde VKI oldukça fazla olan yahut obez PKOS olan kişilerde çok daha yüksek miktardaki LH düzeyleri tespit edilmiştir. LH ve AMH seviyeleri içinde pozitif korelasyon bulunduğunu gösterilmişlerdir (Panidis, 2005). Obez olan kadınlarda daha az LH konsantrasyonlarının periferik yağ dokusu içindeki östrojenlere androjenlere artmış aromatzasyonun farklı sonucu olduğu ve de LH baskılanmasına sebep olduğu iddia edilmiştir (Katsikis vd., 2011). Obez olma durumunda AMH sentezinin değişmesinde etkili olabileceği ve obezliğin yumurta sayısında azalmaya neden olabileceği yahut obezliğin yumurtaların çalışma fonksiyonunu bozabileceğine dair farklı fikirler sunulmuştur (Karkanaki vd., 2011). Aslan çalışmasında açıklanamayan infertiliteli hastalarda PKOS'li hastalara oranla ortalamada LH düzeyi daha yüksek çıkmıştır. VKI değeri PKOS'li hastalarda daha yüksektir (Aslan, 2016). Bizim

çalışmamızda ise LH düzeyi her iki PKOS grubunun açıklanamayan infertiliteli hastalara göre anlamlı şekilde değişmemektedir. Ancak, VKI, literatür ile uyumlu olarak PKOS'li hastalarda daha yüksek ortalamaya sahiptir.

PKOS'lu kadınlarda serum AMH ile intrafolliküler AMH düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. AMH ekspresyonunun, PKOS granülosa hücrelerinde aşırı eksprese edilmesinden dolayı AMH'nın follikülogenez regülatörü olarak görev aldığı bildirmiştir. AMH'nın FSH üzerine baskılayıcı etkisi ile PKOS'un karakteristik foliküler tutulmasında rol oynadığını bildirilmiştir. IVF için kontrollü bir over stimülasyonuna başlamadan önce değerlendirilmesi önerilmiştir (Stracquadanio vd., 2017).

Sonuç olarak;

PKOS olgularında elde edilen M2 oosit sayısı normal olgularla benzerlik göstermektedir.

PKOS olgularında embriyo gelişimi normal olgulardan farklı bulunmamıştır. Ancak Erkek faktörlü olgularda daha düşük embriyo kalitesi görülmüştür. PKOS olgularında sperm kalitesinin önemi ortaya çıkmıştır.

PKOS olgularında yaşa bağlı olarak hormonal değişimlerin gözlendiği ve bu durumun araştırılması gerektiği anlaşılmıştır.

Genç PKOS olgularında Inhibin B daha yüksek olduğu görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

Adashi, E.Y. (1993). The intraovarian insulin-like growth factor system. In *The Ovary*. Edited by Adashi, E.Y. and Leing, P.C.K. New York: Raven Press, pp. 319- 335.

Aitken RJ, Sutton M, Warner P, Richardson DW. Relationship between the movement characteristics of human spermatozoa and their ability to penetrate cervical mucus and zona-free hamster oocytes. *J Reprod Fertil*. 1985;73:441–9.

Akkuş, M. (2016). *Embriyolojiye Giriş ve Tarihçe, Spermatogenez ve Oogenez*, Dicle Üniversitesi, Ders Notu.

Aslan, H. (2016). *Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Yaşın Ve Bmi'nin Fertilizasyon, Embriyo Gelişimi, Endometrium Kalınlığı Ve İmplantasyon Oranı İle İlişkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Maltepe Üniversitesi, İstanbul.

Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332:281–5.

Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod*. 2011;26:1012–6.

Azziz, R. and E.Y. Adashi, Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214(2): p. 247.e1-247.e11.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009; 91(2): 456–88.

Azziz, R., et al., Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(11): p. 4237-45.

Azziz, R., Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(3): p. 781-785.

Barratt CL. Semen analysis is the cornerstone of investigation for male infertility. *Practitioner*. 2007;251:8.

Björndahl L. The usefulness and significance of assessing rapidly progressive spermatozoa. *Asian J Androl*. 2010;12:33–5.

Boomsma, C.M., et al., A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(6): p. 673-83.

Brazil C. Practical semen analysis: From A to Z. *Asian J Androl*. 2010;12:14–20.

Briggs, D., Miller, D. and Gosden, R. (1999). Molecular biology of female gametogenesis. *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. Edited by Frauser, B.c. (Editor in chief), Rutherford, A.J., Strauss III, J.F., Van-Steirteghem, A. (Co-editors). New York, London: Parthenon Publishing, pp. 251-269.

Brugh VM, 3rd, Lipshultz LI. Male factor infertility: Evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2004;88:367–85.

Bussen S, Sütterlin M, Steck T, Dietl J. Semen parameters in patients with unilateral testicular cancer compared to patients with other malignancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;269:196–8.

Butt F, Akram N. Semen analysis parameters: Experiences and insight into male infertility at a tertiary care hospital in Punjab. *J Pak Med Assoc*. 2013;63:558–62.

Carroll, J., Jones, K.T and Whittingham, D.G. (1996). Ca²⁺ release and the development of Ca²⁺ + release mechanisms during oocyte maturation. *Rev. Reprod.*, I, 137-143.

Chen, M.J., et al., Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*, 2007. 49(6): p. 1442-7.

Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231–45.

Cordoba. Argentina *Arch Esp Urol*. 2010;63:214–22.

De Kretser, D. M., Loveland, K. L., Meinhardt, A., Simorangkir, D., & Wreford, N. (1998). Spermatogenesis. *Human Reproduction*, 13(suppl 1), 1–8.

Dimitriadis, F., Tsiampali, C., Chaliasos, N., Tsounapi, P., Takenaka, A., & Sofikitis, N. (2015). The Sertoli cell as the orchestra conductor of spermatogenesis: spermatogenic cells dance to the tune of testosterone. *HORMONES*.

Downs, S. (1995) The influence of glucose, cumulus cells, and metabolic coupling on ATP levels and meiotic control in the isolated mouse oocyte. *Dev. Biol.*, 167, 502–512.

Dumesic, D.A., et al., Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*, 2015. 36(5): p. 487-525.

Dunaif, A. and D.T. Finegood, Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(3): p. 942-7.

Durlinger, A L, Gruijters, M J, Kramer, P, Karels, B, Ingraham, H A, Nachtigal, M W, et al., (2002), Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*; 143: 1076- 84.

Ebner T, Sommergruber, M, Moser, M, Shebl, O, Schreier- Lechner, E, and Tews, G, (2006), Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*; 21: 2022- 6.

Edwards, R. (1965). Maturation in Vitro of Human Ovarian Oocytes. *The Lancet*, 2, 926-929.

Eppig, J-J. (1996). The Ovary: oogenesis. Scientific Essentials of Reproductive Medicine. Edited by Hillier, S.G .• Kitchener, H.C. and Neilson. J.P. London: W.B Saunders Ltd. pp. 147-159.

Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A, Ayed BB, Guermazi M, et al. Semen quality decline among men in infertile relationships: Experience over 12 years in the South of Tunisia. J Androl. 2009;30:541–7.

Franks S., (1989), Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf); 31:87-120.

Fisch H, Goluboff ET. Geographic variations in sperm counts: A potential cause of bias in studies of semen quality. Fertil Steril. 1996;65:1044–6.

Fisch H. Declining worldwide sperm counts: Disproving a myth. Urol Clin North Am. 2008;35:137–46, vii.

Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2008, 14(4):367-78.

Fulka, J Jr., First, N.L. and Moor, R.M. (1998). Nuclear and cytoplasmic determinants involved in the regulation of mammalian oocyte maturation. Mol. Hum. Reprod., 4,41-49.

Geoffroy-Siraudin C, Loundou AD, Romain F, Achard V, Courbière B, Perrard MH, et al. Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France. Asian J Androl. 2012;14:584–90.

Glueck, C.J., et al., Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. Metabolism, 2003. 52(7): p. 908-15.

Goodman, N.F., et al., American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And

Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. *Endocr Pract*, 2015. 21(11): p. 1291- 300.

Gougeon, A. (1996) Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.*, 17, 121–155.

Gougeon, A. and Lefevre, B. (1983). Evolution of the diameters of the largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycle. *J. Reprod. Ferti/.*, 69, 497-502.

Hartshorne, G.M. (1999). Current scientific developments in assisted conception. In *A textbook of In vitro fertilization and Assisted Reproduction* 2nd edition: the Bourne Hall guide to clinical and laboratory practice. Edited by Brinsden, P.R., Lancs, UK: CRC Press- Parthenon Publishers, pp. 285-301.

Hirsh A. Male subfertility. *BMJ*. 2003;327:669–72.

Holstein, AF., Schulze, W. & Davidoff, M. Understanding spermatogenesis is a pre-requisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 1, 107 (2003).

<https://openaccess.maltepe.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12415/410/10208792.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Erişim Tarihi: 06.08.2021

<https://www.bilgial.com/insanda-embriyonik-gelisim-donemleri/> Erişim Tarihi: 15.07.2021

<https://www.jinekolognet.com/erkeklerde-genital-sistem-anatomisi.asp> Erişim Tarihi: 15.07.2021

Jequier AM. Semen analysis: A new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian J Androl*. 2010;12:11–3.

Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK, Jensen MB, Almstrup K, Olesen IA, et al. Human semen quality in the new millennium: A prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open*. 2012;2:pii–E000990.

Karkanaki A, et al., (2011), The clinical significance of anti-Mullerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Horm*;10(2):95–103.

Kişnişçi HA ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara .Güneş Tıp Kitabevi; 1996. Sayfa 24-70.

Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, Resch K, Kratzik C, Marberger M. Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: Experience over 18 years. *Fertil Steril*. 2005;84:1657–61.

Legro, R.S., et al., Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(1): p. 165-9.

Legro, R.S., A.R. Kunselman, and A. Dunaif, Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Medicine*, 2001. 111(8): p. 607-613.

Liu, S., Jiang, J.-J., Feng, H.-L., Ma, S.-Y., Li, M., & Li, Y. (2010). Evaluation of the immature human oocytes from unstimulated cycles in polycystic ovary syndrome patients using a novel scoring system. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2202–2209.

Lizneva, D., et al., Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2016. 106(1): p. 6-15.

Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015;21:56–83.

March, W.A., et al., The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 2010. 25(2): p. 544-51.

Maliqueo, M., et al., Adrenal function during childhood and puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(9): p. 3282-8.

Marimuthu P, Kapilashrami MC, Misro MM, Singh G. Evaluation of trend in semen analysis for 11 years in subjects attending a fertility clinic in India. *Asian J Androl.* 2003;5:221–5.

Matzuk, M.M. (2000). Revelations of ovarian follicle biology from gene knockout mice. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 163,61-66.

Mawhinney, M., & Mariotti, A. (2012). Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontology* 2000, 61(1), 232–251.

MEB (2012).
http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Gebelik%20Ve%20Fet%C3%BCs%20Fizyolojisi.pdf Erişim Tarihi: 15.07.2021

Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod.* 1990;5:586–92.

Molina RI, Martini AC, Tissera A, Olmedo J, Senestrari D, de Cuneo MF, et al. Semen quality and aging: Analysis of 9.168 samples in Cordoba. Argentina *Arch Esp Urol.* 2010;63:214–22.

Murature DA, Tang SY, Steinhardt G, Dougherty RC. Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom.* 1987;14:473–7.

NIH (2012). Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, in 2012, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.

Panidis D., (2005), Serum LH levels are markedly increased and significantly correlated with Delta 4-androstendione levels in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 84: 538–540.

Palomba, S., et al., Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2015. 21(5): p. 575-92.

Pişkinpaşa, S. ve Yıldız, B. (2005), Polikistik over sendromu, Derleme, Hacettepe Tıp Dergisi; 36:168-174

Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. Hum Reprod. 2002;17:362–9.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility, 2004. 81(1): p. 19-25.

Rosenfield, R.L. and D.A. Ehrmann, The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev, 2016. 37(5): p. 467-520.

Sabra SM, Al-Harbi MS. An influential relationship of seminal fluid microbial infections and infertility, Taif Region, KSA. World J Med Sci. 2014;10:32–7.

Sahmay S, Guralp O, Aydoğan B, Cepni I, Oral E, Irez T., (2013), Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: assessment of the clinical pregnancy rates in in vitro fertilization patients. Gynecol Endocrinol. 29(5):440-3.

Salha, Osama & Nugent, D & Dada, Tunde & Kaufmann, Sarah & Levett, S & Jenner, L & Lui, Steve & Sharma, Vinay. (1998). The relationship between follicular fluid aspirate volume and oocyte maturity in. Human reproduction (Oxford, England). 13. 1901-6.

Schiffer, L., W. Arlt, and K.H. Storbeck, Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. Mol Cell Endocrinol, 2017.

Schüring, A.N., et al., Androgens and Insulin - Two Key Players in Polycystic Ovary Syndrome. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch, 2008. 48(1): p. 9-15.

Skalba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huć A, Sikora J, et al., (2011), Is the plasma anti-mullerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic,

and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.;158:254–259.

Smitz, J. and Cortvrindt, R. (1999). Oocyte in-vitro maturation and follicle culture: current clinical achievements and future directions. Hum. Reprod., 14, Suppl. I, 145-161.

Stracquadiano M, Ciotta L, Palumbo MA., (2017), Relationship between serum anti-Mullerian hormone and intrafollicular AMH levels in PKOS women, Gynecol Endocrinol. 23:1-6.

Sundvall, L., corresponding author Kirstine Kirkegaard, Hans Jakob Ingerslev and Ulla Breth Knudsen, (2015), Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study J Assist Reprod Genet. 2015 Jul; 32(7): 1031–1042.

Swan SH. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. Int J Androl. 2006;29:62–8.

Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934-1996. Environ Health Perspect. 2000;108:961–6.

Tsili AC, Sofikitis N, Stiliara E, Argyropoulou MI. MRI of testicular malignancies. Abdom Radiol (NY) 2019 Mar;44(3):1070-1082.

Qiao J, Feng HL., (2011), Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence, Hum Reprod Update. Feb;17(1):17-33.

Vrbikova, J., et al., Incretin levels in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol, 2008. 159(2): p. 121-7.

Wamoto TI, Nozawa S, Yoshiike M. Semen quality of Asian men. Reprod Med Biol. 2007;6:185–93.

White-Cooper, H., & Bausek, N. (2010). Evolution and spermatogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1546), 1465–1480.

Wild, R.A., et al., Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(5): p. 2038-49.

Wiweko B, Maidarti M, Priangga MD, Shafira N, Fernando D, Sumapraja K, Natadisastira M, Hestiantoro A. (2014), Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J.Assist Reprod Genet.* 31(10):1311-6. doi: 10.1007/s10815-014-0300-6. Epub 2014 Aug 14.

Yıldız, B.O. and R. Azziz, The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2007. 8(4): p. 331-342.

Yung Y, Maman E, Konopnicki S, Cohen B, Brengauz M, Lojkin I, Del Canto M, Fadini R, Dor j and Hourvitz A. ADAMTS-1: A new human ovulatory gene and cumulus marker for fertilization capacity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 328; 104-

Zawadzki JK, D.A., Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach, in *Polycystic Ovary Syndrome*, G.J. Dunaif A, Haseltine F, Merriam G, Editor. 1992, Blackwell Scientific. p. 377–384.

Zelevnik, A.J. (1981). Premature evaluation of systemic oestradiol reduces serum levels of follicle stimulating hormone and lengthens the follicular phase of the menstrual cycle in rhesus monkeys. *Endocrinol.*, 109, 352-357.

Zhang F, Liu XL, Rong N, Huang XW, (2017), Clinical value of serum anti-mullerian hormone and inhibin B in prediction of ovarian response in patients with polycystic ovary syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 37(1):70-73.

TEZ

ORJİNALLIK RAPORU

% **18**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **18**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

9lib.net

İnternet Kaynağı

% **14**

2

apps.who.int

İnternet Kaynağı

% **1**

3

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

% **1**

4

Submitted to Harran Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

5

DERELİ, Murat Levent, SOLMAZ, Ulaş, EKİN, Atalay, MAT, Emre, GEZER, Cenk, TOSUN, Gökhan, ÇABUŞ, Ümit, YÜKSEL, Gökben and FENKÇİ, İbrahim Veysel. "Polikistik over sendromlu kadınlarda serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin değerlendirilmesi: prospektif vaka kontrol çalışması", Çukurova Üniversitesi, 2016.

Yayın

<% **1**

6

AKYOL, Numan. "Sığırlarda in vitro oosit maturasyonu", Lalahan Hayvancılık Araştırma

<% **1**