

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ  
Klinik Şefi: Op. Dr. Vedat DAYICIOĞLU

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN OLGULARLA  
SADECE SONOGRAFİK POLİKİSTİK OVERİ OLAN  
OLGULARIN ART SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selçuk SELÇUK

İSTANBUL - 2011

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ.....</b>	<b>3</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
<b>MATERYAL METOD .....</b>	<b>20</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>24</b>
<b>TARTIŞMA -SONUÇ .....</b>	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>

## ÖNSÖZ

**Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki  
ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, klinik şefimiz ve tez  
hocam Sayın Op. Dr. Vedat Dayıcioğlu'na,**

**Ayrıca, klinik şeflerimiz Sayın Op. Dr. Sadiye EREN, Op. Dr.Mehmet Uludoğan, Prof.  
Dr. Erdal Kaya, Doç. Dr. Aktuğ ERTEKİN' e,**

**Eğitime, bilimsellige ve etiğe verdiği önemle, cerrahi ve tıbbi eğitimimde bana büyük  
olanaklar sağlayan, engin bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan ve olacağını  
bildiğim sayın Prof. Dr.Ateş Karateke'ye**

**Tez danışmanım Sayın Op. Dr. Kenan SOFUOĞLU' na tezimin yazımı sırasında  
katkılarından dolayı,**

**Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan, akademik eğitimime büyük katkı sağlayan  
sayın Doç. Dr. Çetin Çam ve Op. Dr.Niyazi Tuğ'a**

**Eğitim sürem boyunca ve sonrasında her zaman yanımda olan, çalışkanlığı ve azmini  
takdir ettiğim arkadaşım, dostum Op. Dr. Mehmet Reşit Asoğlu' na**

**Tüm öğrenim ve çalışma hayatım boyunca desteğini hep arkamda hissettiğim, her  
zaman yanımda olan sevgili eşim Şefika Aydın Selçuk' a**

**Bugünlere gelmemde katkılarımı birgün olsun eksik etmeyen sevgili aileme**

**En içten TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.**

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) en sık görülen endokrinolojik bozukluk olup kadınların yaklaşık %6-10' unda görülmektedir (1). Ayrıca polikistik over sendromu oligo-anovuluar infertilitenin en sık sebeplerinden biridir (2). Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografik polikistik overlerle karakterize heterojen bir hastalıktır (3).

Sonografik polikistik over (PKO), her bir overde 12 veya daha fazla folikül varlığı olarak tanımlanmaktadır ve PKOS tanı kriterleri arasında önemli bir klinik bulgudur (4). Oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizmin olmadığı izole sonografik PKO sık görülen bir klinik durum olmakla beraber normal kadın populasyonun yaklaşık % 33' ünde görüldüğü bildirilmektedir (5). PKOS'lu olgularla sadece sonografik overi olan olguların insülin rezistansı gibi bazı ortak metabolik bozukluklara sahip olduklarına bildiren çalışmalar bulunmaktadır (6,7).

PKOS'lu olguların ART tedavisine yanıtları önemli derecede bilinmekte ve ovaryan stimülasyonu verdikleri cevap çok iyi olmakla beraber düşük implantasyon oranları bulunmaktadır (8). Buna karşın sadece sonografik polikistik overi olan olguların ART sonuçları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada PKOS'lu olgular ile sadece sonografik PKO' i olan olguların ART sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### **Tanım:**

PKOS reproduktif yaş grubundaki kadınlarda görülen en sık endokrinolojik bozukluk olmakla beraber önemli bir halk sağlığı problemidir (9). Polikistik Over Sendromu (PKOS) ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle beraber görülen bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (10). Reprodüktif, metabolik ve psikososyal problemlere neden olan ve değişik klinik tablolarla karşımıza çıkan bir sendromdur.

### **İnsidans**

PKOS' nun görülme sıklığı kullanılan tanı kriterlerine ve araştırılan populasyonun özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir. 2003 Rotterdam tanı kriterlerinde NIH 1990 tanı kriterleri genişletilerek ultrasonografik polikistik over kriterinin eklenmesi nedeniyle Rotterdam 2003 tanı kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda PKOS prevalansı daha yüksek bulunmuştur. NIH 1990 tanı kriterleri kullanılarak yapılan birçok çalışmada PKOS prevalansı ortalama %4 ile %8 arasında bulunmuştur. 2010 yılında Rotterdam tanı kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada prevalans %18 olarak bildirilmiştir Ancak aynı çalışmada ultrasound ile tespit edilen PCO tanı kriterlerine dahil edilmediğinde prevalans %12 olarak bulunmuştur(11-15).

2006 yılında WHO (World Health Organization) sınıf 2 oligo-ovulasyonu olan 827 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %91'i Rotterdam 2003 tanı kriterleri kullanıldığında PKOS tanısı alırken; NIH 1990 tanı kriterleri kullanıldığında % 55' inin PKOS tanısı aldığı bildirilmiştir (16). PKOS prevalansı obezite, insülin rezistansı, tip1 ve tip

2 diyabetes mellitus, oligo-ovulatuvar infertilite, gestasyonel diyabet öyküsü ve aile öyküsü varlığında artmaktadır.

### **PKOS' un Patofizyolojisi**

PKOS, multiple genetik değişkenler ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen bir sendrom olarak düşünölmektedir. Gonadotropin sekresyon ve aktivitesi, insölin rezistansı ve hiperinsölinemi, androjen üretimi, intraovaryan etkiler, genetik faktörler, obezite, çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır.

PKOS olan olgularda sıklıkla yüksek serum LH seviyeleri, LH pulse frekans ve amplitödünde artış görölmektedir. Bu artış hipotalamik bir problem nedeniyle GnRH puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına bağlıdır (17-20). LH puls frekansındaki artış nedeniyle LH/FSH oranında artış beklenmektedir. Bununla beraber olguların %20-40' ında LH düzeylerinin, LH/FSH oranını arttıracak şekilde yükselmediği görölmektedir (21-22). Ayrıca PKOS olgularının overlerinde granuloza ve teka hücrelerinde LH reseptör over ekspresyonuna bağlı olarak LH aktivitesinde artış mevcuttur (19). PKOS'da yüksek LH seviyelerinin etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile ovaryan androjenlerde artış görölmektedir.

Teka hücreleri tarafından üretilen fazla miktardaki androstenedion ve az miktarda testosteron FSH etkisi ile granöloza hücrelerinde aromatzasyonla östron ve östradiole dönüştürölürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda dolaşımdaki östrojen miktarına paralel olarak LH salgısının amplitöd ve frekansında artış gerçekleşmektedir(23). Bu aktivite artışı muhtemelen hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde olmaktadır. (24).

PKOS olgularında over ve adrenal kortekste androjen üretimi artmıştır (25). Hiperandrojenizm, insülin rezistansına bağlı olarak gelişebilmesine karşın asıl nedenin androjen sentezinde ve aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan genlerdeki değişikliklere bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir(26).

PKOS olan kadınların %50-70'inde insülin rezistansı bulunmaktadır (27). Hiperinsülinemi ve insülin direnci, kilosu normal sınırlarda olan PKOS' lu kadınların %30'unda, obez PKOS'u olan kadınların ise %75' inde görülmektedir (28). İnsülin direncinin altında yatan neden tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin reseptörüne bağlı sinyal iletimindeki değişiklikler ve insülin reseptör sayısında azalma, post reseptör defekt, reseptör fosforilasyonundaki bozukluklar insülin direncinin gelişmesinde rol oynamaktadır(29,30). Bozulmuş glukoz toleransıyla beraber ortaya çıkan insülin direncine bağlı olarak hiperinsülinemi gelişmektedir (31).

Hiperinsülineminin derecesi ile hiperandrojenizm arasında ilişki vardır(32,33). İnsülin konsantrasyonu artınca, insülin tip I IGF reseptörlerine bağlanmaktadır. İnsülin reseptörleri bloke durumda ya da sayıca yetersiz olduğunda insülin tip I IGF reseptörlerine bağlanır. IGF-I' in teka hücrelerinin LH' ya karşı androjen cevabını arttırıcı etkisi olduğundan IGF-I reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesiyle teka hücrelerinde androjen sentezi artmaktadır.

FSH düzeylerindeki düşüş hem serbest östradiol hem de östron düzeylerindeki artışa bağlı olarak FSH üzerindeki negatif feed back etkiye bağlıdır (34). FSH düzeyleri tam olarak supresyona uğramadığı için yeni folikül gelişimi devam eder ancak foliküller olgunlaşamaz ve ovulasyon oluşmaz. Bu foliküller luteinize olmuş hiperplazik teka hücreleri ile çevrilmiştir.

Bu foliküllerin bir kısmı atreziye gider ve ortaya çıkan doku ovaryan stromal dokuyu arttırır. Stromal dokunun artışı LH uyarımına bağlı olarak Androstenedion ve testosteron

sentezinin artışına neden olur. Artmış androjenler normal folikül gelişimini engeller ve prematür atreziyi indükler. Overdeki androjen düzeyinin artması %-alfa metabolitlerine dönüşür ve bu metabolitler aromataz aktivitesini inhibe eder (35,36). Bu sürece bağlı olarak polikistik overin, gelişimin erken döneminde bulunan veya atreziye uğramış çok sayıda folikül mevcudiyeti ve yoğun stromal doku ile karakterize görünümü oluşur. Ayrıca gelişen kronik anovulasyon sonucuna bağlı olarak artmış androjen sentezi meydana gelmektedir.

Son 20 yılda obezite prevalansı PKOS olan ve olmayan kadınlarda genel olarak artmıştır. PKOS olan kadınlar arasında obezite prevalansının PKOS olmayan kadınlarda daha fazla olduğu yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir. PKOS olan kadınların %40-50'sinde obezite görülmeyebilmektedir (37). PKOS olan kadınlarda santral obezite görülmektedir. Santral obezite abdominal bölgede yağ artışı, bel/kalça oranının artması ile karakterizedir. Obezite ile birlikte insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı gerçekleşmekte ve androjen sentezinde artış görülmektedir. Androjen düzeylerindeki artışa bağlı olarak SHBG düzeyi azalmakta serbest testosteron ve E2 düzeyleri artmaktadır (38,39).

Hiperandrojenemi, anovulasyon ve polikistik overlerin ailesel olarak bir arada görülmesi bu durumun altında yatan genetik bir faktör mevcut olduğunu düşündürmektedir. Geniş aileler üzerinde yapılan çalışmalarda otozomal dominant bir geçiş olduğu gösterilmiştir. PKOS ile arasında ilişki olduğu gösterilmiş birçok gen mevcuttur; ancak takip eden çalışmalarda bu

genlerin PKOS ile arasındaki ilişki farklı populasyonlarda gösterilememiştir. Anovulasyon ve polikistik overi olan kadınlarda yapılan ilk genetik araştırmalarda insülin geni ve P450scc geni üzerinde bir lokus bulunmuştur (40-42). Polikistik overlerle tek bir genin ilişkili olmadığı mevcut metabolik problemlerle birçok genin ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kadınların hayat tarzındaki değişiklikler PKOS' nun fenotipik özelliklerini etkilemektedir. Kilo alımı PKOS'da görülen insülin rezistansı, menstrual irregularite ve hiperandrojenizm gibi metabolik ve reproduktif anormallikleri olumsuz biçimde etkilemektedir (43). Buna karşın kilo kaybı, PKOS' u olan kadınlarda hirsutizm, menstrual ve ovulatuvar disfonksiyona sebep olan artmış olan androjen ve insülin düzeylerinin azalmasını sağlar.

Sedanter yaşam tarzı PKOS' unda gelişen metabolik disfonksiyonun olumsuz etkilenmesine neden olmakta çünkü yapılan orta derece egzersiz insülin rezistansını olumlu şekilde etkilemekte ve adipoz yağ dokusunu azaltmaktadır (44).

### **Klinik Bulgular**

PKOS'u olan kadınlarda en sık görülen belirtilen semptom kronik anovulasyona bağlı peripubertal dönemde başlayan menstrüel düzensizlik, oligo-amenore şeklinde kliniğe yansır. PKOS'u olan kadınların ortalama %80'inde oligo-amenore görüldüğü yapılmış çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak hastaların %20' sinde menstrüel sikluslar düzenli görülebilmektedir (45). Obezite, hiperinsülinemi, androstenedionun artmış periferik aromatzasyonu nedeniyle LH hormon düzeyleri artmakta ve anovulasyon gelişimine neden olmaktadır (46). Bu hastalarda dolayı, artmış endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riski mevcuttur (47).

Androjen artışına bağlı olarak PKOS'u olan kadınların %70'inde hirsutizm görülmektedir. hirsutizm androjene duyarlı bölgelerdeki terminal kılların erkek tipi kalın ve uzun kıllar haline dönüşmesidir. Hiperandrojenemiye bağlı olarak kılların büyüme hızı, çapı ve pigmentasyonu artmaktadır. Alt çene, üst dudak, göğüs, göbek bölgesi, uyluk iç yüzü bölgelerindeki kıllar seks hormonlarına duyarlıdır. Hiperandrojenemiyle beraber kıl köklerinin androjen duyarlılığının yüksek olması hirsutizm gelişiminde diğer önemli bir etkidir. Androjen artışına bağlı olarak PKOS' lu hastaların ortalama %20-30' unda akne

görülmektedir. Sık olarak olmasa da hastaların bir kısmında kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi, maskülinizasyon olabilmektedir. Bu bulguların varlığında ovaryan veya adrenal neoplazmalar, hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) veya eksojen androjen alımı gibi diğer etyolojik faktörler araştırılmalıdır (48-49).

PKOS' lu hastalarda insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemiye bağlı olarak adipogenezis disfonksiyonu gelişmektedir (50). PKOS'u olan hastalarda %50 oranında santral obezite görülmektedir. Android obezite olarak tanımlandığı şekliyle yağ doku santral yerleşimlidir (51). Artmış bel/kalça oranı insülin rezistansı ile ilişkilidir ve diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmaktadır (52)

İnfertilite nedeniyle başvuran hastalarda anovulasyon en sık infertilite sebebidir. PKOS' lu olgularda infertilite görülme yüzdesi yüksektir. Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, artmış spontan abortus oranı mevcuttur (48).

Akantosis nigrikans; meme altı boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz lezyonlardır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığını

düşündürmektedir (53). Polistik overli kadınlarda görülme yüzdesi %2-3 olarak bildirilmiştir (45).

### **Tanı Kriterleri:**

Son 30 yılda yapılan araştırmalarda PKOS' unun heterojen bir hastalık olduğu vurgulanmaktadır. 1990 yılında yapılmış olan National Institute of Health (NIH) Konferans' ında PKOS tanı kriterleri oligo-amenore, klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm ile birlikte Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi olarak kabul edildi (54). Bu tanı kriterlerine 2003 yılında düzenlenen uzman toplantısında overin ultrasonografik görüntüsü eklenerek genişletildi. 2003 yılı Rotterdam kriterleri olarak bilinen oligo-

anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik over görüntüsü kriterlerinden ikisinin varlığı ile PKOS tanısı konulmaktadır (3). 2006 yılında The Androgen Excess Society (AES)' nin bildirdiği raporda 1990 NIH kriterlerinin modifiye edilerek kullanılmasını önermiştir. Buna göre PKOS tanısı hiperandrojenizm ve ovaryan disfonksiyon (oligoanovulasyon ve/veya PKO görüntüsü) ve diğer etyolojik faktörlerin ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Hiperandrojenizm olmadan PKO görüntüsünün varlığı PKOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir(55).PKOS tanısında şu anda ESHRE/ASRM veya Rotterdam kriterleri internasyonal olarak kabul edilen tanı kriterleridir ancak ileri çalışmalar ihtiyaç olduğu bilinen bir gerçektir.

#### **Tablo 1: PKOS Tanı Kriterleri**

---

##### **1990 NIH tanı kriterleri**

---

- 1) Kronik anovulasyon ve
  - 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve
  - 3) Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
- 

##### **2003 Rotterdam kriterleri**

---

- 1) Oligo-anovulasyon
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3) Polikistik over görüntüsü (PCO)

**Belirtilen kriterlerden ikisinin varlığı ile PKOS tanısı konulmaktadır.**

---

##### **2006 Androgen Excess Society Rehberi**

---

- 1) Hiperandrojenizm ve
  - 2) Ovaryan disfonksiyon (oligo anovulasyon ve/veya PCO görüntüsü) ve
  - 3) Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
-

## **PKOS' da Ultrasonografi**

Polikistik over genellikle normalden büyük olup sedefi beyaz bir renkte bir kapsül ile karakterizedir. Polikistik over ovulasyonun ortadan kalkması ve sürekli anovulasyon gelişmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İlk olarak 1985 yılında Adams J. Tarafından tanımlanmıştır (56).

Overin yüzey alanı 2 kat artmıştır ve ortalama hacmi ise 2-8 kat artmıştır. Aynı sayıda primordial folikül mevcuttur. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış folikül sayısı normalin iki katıdır. En dıştaki tunikanın kalınlığı % 50 artmıştır. Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır. Stromadaki artış teka hücrelerinin hipeplazisine ve aşırı sayıda folikül matürasyonu atrezisine bağlıdır. Over hilus hücre toplulukları normalden 4 kat fazladır (50).

## **PKOS' da Ayırıcı Tanı**

PKOS' unun ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken hiperandrojenemi ve anovulasyon ile karakterize klinik durumlar vardır. Androjen salgılayan tümörler, eksojen androjen alımı, klasik olmayan geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, ovaryan yetmezlik, tiroid hastalıkları, hipertekozis gibi klinik durumların ayırıcıda tanıda düşünülmesi gerekmektedir.

Hızlı gelişen virilizasyon bulguları, amenore, hiperandrojenemi varlığında androjen salgılayan tümörler düşünülmelidir. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak sürrenal bezin değerlendirilmesi ile tanı konabilir.

Eksojen androjen alımı veya fenitoin, steroidler, ACTH, progesteron, anabolik ajanlar gibi bazı ilaçların uzun süre kullanımı ile hiperandrojenemik klinik bulgular ortaya çıkabilir.

Geç başlangıçlı adrenal hiperplazi 21 hidroksilaz enziminin eksikliği ortaya çıkan steroid sentez bozukluğunun görüldüğü klinik durumdur. Semptomlar pubertal dönemde başlar. Hastalıkta ortaya çıkan semptomlar PKOS ile benzerdir. Virilizasyon bulguları görülmez. Labaratuar tetkikleri kullanılarak kanda 17 hidroksiprogesteron düzeylerinin yüksekliğinin gösterilmesi ile tanı konur.

Hiperprolaktinemi GnRH pulsasyonlarını ve gonadotropin salgısını etkileyerek over fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Ayrıca adrenal bezleri etkileyerek androjen sentezini etkiler. Belirtilen patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle oluşan klinik tablo PKOS ile karışabilmektedir. Ayrıca PKOS' u olan kadınların %3-122 sinde hiperprolaktinemi olabilmektedir.

Hipertekozis ile PKOS' nun histolojik ve klinik özellikleri benzerdir. Klinik tablodaki yoğun androjenizasyon nedeni daha fazla androjen sentezinin olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olarak LH düzeyi daha düşüktür (57,58). İnsülin rezistansı ve anovulasyon görülmektedir. Hiperandrojeneminin klinik bulguları mevcuttur. Ayırıcı tanı LH düzeylerinin daha düşük olması ile yapılır.

### **Ovaryan disfonksiyon ve İnfertilite**

PKOS'u olan hastalarda görülen reproduktif disfonksiyon ile ilgili çok sayıda çalışma ve bilgi olmasına karşın bu durumun altında yatan kesin patofizyolojik mekanizma halen net olarak bilinmemektedir. Folikulogenezin bozulması, steroidogenezdeki anormallikler gibi birçok neden tanımlanmıştır. Gonadotropin sekresyonundaki bozukluk, hiperinsülinemi, granuloza ve teka hücrelerinin anormal fonksiyon göstermesi, apoptozisteki azalma ve lokal regülatörlerdeki bozukluklar reproduktif disfonksiyon nedeni olarak ortaya konmuştur (59-64)

Gonadotropin sekresyonunda LH hormon düzeyinin artışına bağlı veya FSH hormon düzeyindeki düşüşe bağlı değişiklikler reproduktif disfonksiyonda önemli role sahiptir (59,65-

67). Gonadotropin sekresyonundaki değişikliklerin anormal steroidogeneze bağlı olabileceği düşünölmektedir. Ancak bu durumu tetikleyen faktörün anormal steroidogenez mi yoksa gonadotropin sentezindeki bozukluk mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Hiperinsülinemi ve obezite PKOS' u olan olgularda yüksek oranda görölmektedir. Endometrial reseptivite bu klinik anormallikler tarafından etkilenmektedir (68,69).

Anovulasyon gelişiminde LH, insülin ve androjen arasındaki ilişki sorumlu tutulmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitör fonksiyonundaki bozukluklar, growth faktördeki anormalliklerin diğer sorumlu faktörler olabileceği düşünölmektedir(70-72). Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi oosit, endometrium ve gebelik üzerinde direkt veya growth faktör, lokal parakrin ve otokrin mekanizmalar üzerinde oluşturduğu değişiklikler sonucunda ovulasyonu etkilemektedir.

### **PKOS' da Ovulasyon İndüksiyonu**

PKOS olan olgularda ovulasyon medikal veya cerrahi yollarla indüklenebilir. Anovulatuvar PKOS' lu obez olgularda ilk olarak kilo kaybını önerilmesi spontan ovulasyon kazanmaya yardımcı olacağından dolayı mantıklı bir yaklaşımdır (73). Bu hasta grubunda BKİ 27 kg/m<sup>2</sup>'nin altında tutulmaya çalışılmalıdır. BKİ' deki artış insülin direnci gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.

PKOS olgularının infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu ovaryan hiperstimulasyon riskini en aza indirecek ve tek folikül gelişimini sağlayacak biçimde yapılmalıdır.

Geleneksel olarak PKOS olgularında ovulasyonu tetiklemek için kullanılan ilk tedavi seçeneği olarak klomifen sitrat kullanılmıştır. Anovulasyon tedavisinde kullanması kolay, ucuz ve az monitorizasyon gerektirdiği için kolomifen sitrat ilk tedavi seçeneği olmaktadır(74,75). Yapısal olarak östrojene benzediğinden östrojen reseptörlerine uzun süreli

bağlanır. KS hipotalamustaki östrojen reseptörlerine uzun süreli bağlandığından, östrojen reseptörlerinde down regülasyon olur. Normal over-hipotalamus östrojen feedback sistemini zayıflatarak, GnRH amplitüdü artmakta, sonuçta hipofizden daha fazla FSH salgılanmaktadır (73,76).

Ovulasyon indüksiyonunda KS'ın kullanılması çok iyi sonuçlar vermektedir. Tedavi edilen hastaların %80-85'inde ovulasyon gerçekleşmektedir (77,78). Klomifen sitratla ovulasyonun tetiklenmesi sonucu oluşan gebeliklerin çoğu ilk 6 ay içinde gelişmektedir (77).

Adetin 2-5. Gününde 50-250 mg/ gün dozunda başlanır 5 gün kullanılır. Son KS dozundan 5-7 gün sonra USG ile 17-20 mm folikül izlendiğinde 5000-10.000 IU HCG verilir (79,80).

KS'ın en yüksek dozda uygulanmasına rağmen, ovulasyon ve/veya gebelik olmaması KS'a yanıtızsızlık olarak kabul edilmektedir. KS'a yanıtızsızlık 3 şekilde olabilir, tam yanıtızsızlık, kısmi yanıtızsızlık, ovulasyona rağmen gebelik olmaması (81).

Klomifen başarısızlığı sonrası uzamış klomifen tedavisi (tedavinin 7-10 güne uzatılması), klomifen ve glukortikoid, klomifen ve HCG, klomifen ve metformin, klomifen ve gonadotropinler, klomifen ve naltreksan gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

BKİ'leri yüksek, hiperinsülinemili ve önemli hiperandrojenemisi olan hastalarda PKOS patogenezinde insülin direncinin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (82). Metformin karaciğerde glikoneogenezin engellenmesini, periferik dokular tarafından glikoz alımında artış gibi bazı mekanizmalarla etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda metformin ile tedavi edilen PKOS hastalarının açlık insülin ve total testosteron düzeylerinin BKİ, bel-kalça oranı ve hiperandrojenemiye bağlı klinik bulguların düzeldiği gözlenmiştir. Ayrıca BKİ' i 28 kg/m<sup>2</sup> üstündeki ve hiperandrojenemisi olan hastaların %89' unda metformin-klomifen kombinasyonu ile tedavi sonrası ovulasyon gerçekleşmiştir (83).

## **Eksojen Gonadotropinler:**

Dört farklı gonadotropin preparatı mevcuttur. Bunlar; Human menapozal gonadotropini ( Menotropinler, hMG ), Üriner saf FSH ( Ürofollitropin, u-p-FSH ),Yüksek saflıkta üriner FSH ( u-HP-FSH ),Rekombinant FSH (rek-FSH ). PKOS olgularda yüksek LH seviyesi olduğu için bu hasta grubunda rFSH preparatlarının daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Gonadotropinler KS rezistans WHO grup II hastalar ve hipogonadotropik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda değişik uygulamalar mevcuttur.

**1-) Konvansiyonel doz şeması:** Adetin 2-3. Gününde 150-225 IU/gün FSH veya HMG ile ovulasyon indüksiyonuna başlanır. Hasta E2 ve USG ile periyodik olarak takip edilerek, indüksiyonun 5-7. günü ilaç dozunun artırılmasına veya tedavinin aynı dozda devamına karar verilir. Kontroller 7. günden itibaren 1-3 günlük aralıklarla yapılır. Preovulatar folikül tespit edildiğinde 10.000 IU hCG ile ovulasyon tetiklenir. HCG uygulamasını takiben 1-3. günlerde koitus önerilir. Bu protokol ile %75-95 oranında ovulasyon sağlanmakta olup kümülatif gebelik oranları %20-30 olarak bulunmuştur.(81). Ancak multifoliküler gelişim ve buna bağlı olarak çoğul gebelik ve OHSS riski nedeniyle PKOS olgularında tercih edilmemektedir.

**2-) Kronik low-doz step up şeması:** Kronik düşük doz FSH tedavisi “eşik teorisi” prensibine dayanmaktadır. Amaç FSH dozunu overden tek folikül gelişimini sağlayacak düzeyde tutmaktır. Adetin 3-5. günlerde 75 İÜ/gün dozu ile indüksiyona başlanır. İndüksiyonun 7. gününde ultrasonografik inceleme yapılır. 10 mm veya daha üstünde folikül tespit edilmezse aynı dozda 14. güne kadar devam edilir. 14 gün süresince 10 mm’ nin üzerinde folikül gelişimi izlenemezse doz 37.5 IU/gün artırılır. Bu doz ile 7 gün devam edilir. Folikül gelişimi olmazsa tekrar doz 37.5 IU/gün artırılır. Tedavi 35 güne kadar uzayabilir. 10 mm’ nin üzerinde folikül gelişiminin izlendiği dozda, dominant folikül 17 mm veya daha üstü boyuta

ulaşıncaya kadar devam edilir. Ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG intramüsküler uygulanır. Siklusun daha sonraki takibi geleneksel protokolda olduğu gibi yapılır. Başlangıç dozuna aşırı cevap geliştiği durumlarda, başlangıç dozu 37.5 IU /gün azaltılır. Başlangıç dozuna 14 gün içinde cevap alınamayan siklusun sonrasındaki siklusda, başlangıç dozu 37.5 IU / gün artırılır (81, 84).

**3-) Step down şeması:** Bu protokolda amaç spontan siklulardaki FSH paternine yakın bir paternde ovulasyonu sağlamaktır. Tedaviye 150-225 IU gibi yüksek bir dozda başlanır. Seçilmiş foliküller içindeki duyarlılığı düşük olan foliküller gerilerken duyarlılığı fazla olan foliküller in büyümeye devam etmesi için giderek dozların düşürülmesi esasına dayanmaktadır (85).

#### **Cerrahi ovulasyon indüksiyonu:**

1) Laparoskopik ovaryan drilling: klomifen sitrata dirençli hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımıdır; ancak tedavinin geçici etkileri, ameliyat sonrası yapışıklık riski ve over kapasitesi üzerine teorik yan etkileri sebebiyle dikkatlice değerlendirilmeleri gerekmektedir.

2) Wedge rezeksiyon: ovaryan stromaya verilen hasar ile folikül gelişiminin mikro çevredeki etkilerden kurtarılması esasına dayanmaktadır.

#### **Ovulasyon İndüksiyonu Komplikasyonları:**

Ovulasyon indüksiyonuna bağlı olarak gelişen komplikasyonlar; çoğul gebelik, konjenital anomaliler, spontan abort, OHSS, meme ve over kanseri olarak bildirilmiştir.

Klomifen sitrat tedavisi sonrası çoğul gelişme riski %5-8 iken gonadotropin tedavisi sonrası çoğul gebelik gelişme riski %16-39 olarak bildirilmiştir (85,87).

Klomifen sitratın herhangi bir anomaliyi arttırdığına dair kanıt mevcut değildir. İlk sonuçlar klomifen tedavisiyle elde edilen gebeliklerde düşük oranının arttığı yönünde olmasına karşı yapılan yeni çalışmalarda bir artış saptanmamıştır (88,89).

## **Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS):**

OHSS eksojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimülasyonun bir komplikasyonudur. Klomifen sitrat tedavisi ile nadiren özellikle hafif OHSS gelişebilmektedir. Şiddetli OHSS hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. En riskli grup olarak PKOS olan olgular görülmektedir. Altta yatan patofizyolojik mekanizma uyarılmış overlerden prorenin, renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin I, II ve anjiyotensinojen gibi vazoaktif maddelerin artmış üretimi sorumlu tutulmaktadır (90-93).

OHSS çok değişik klinik belirtiler spektrumuna sahiptir. OHSS hafif, orta ve ağır olmak üzere kategorilere ayrılmaktadır. Hafif OHSS'de abdominal distansiyon, rahatsızlık hissi ve over büyüklüğü 5cm' nin, altındadır. Orta OHSS; over boyutları 5-12 cm arasında olup, hafif OHSS bulgularına ek olarak batında asit ve bulantı-kusma görülmektedir. Ağır OHSS; orta derece OHSS bulgularına ek olarak asitin klinik varlığı ve/veya hidrotoraks veya dispnenin olmasıdır.

Klinik tipleri erken tip ve geç tip olmak ikiye ayrılır. Erken tip; HCG uygulanmasından 3-7 gün sonra ortaya çıkar. Geç tip ise HCG uygulanmasından 12-17 gün sonra ortaya çıkar.

Labaratuvar bulguları; hematokritte yükselme, lökositoz, kreatinin değerinde artış, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, sıvı-elektrolit dengesinde bozulma, koagülasyon parametrelerinin bozulması.

OHSS' den korunmak için tedavi öncesi risk grubunun tespit edilmesi, stimülasyon ajanının dozunun dikkatli ayarlanması ve sıkı takip gerekmektedir. OHSS' nin önlenmesi için hCG yapma zamanı over çapı >5 cm, serum E2 seviyesi >1500 pg/ml veya serum E2 seviyesi 24 saatten daha kısa sürede ikiye katlandıysa hCG uygulamasından vazgeçilir. Serum E2 >1500 pg/ml ve 17-22 mm folikül varlığında hCG 72 saate kadar geciktirilebilir veya hCG dozu azaltılabilir. Foliküler aspirasyon yapılabilir. Luteal faz desteği için hCG yerine

progesteron kullanılabilir. Profilaktik 50 gr albumin % 5'lik ringer laktat içinde intravasküler verilebilir.

Ağır OHSS gelişen hastalar hospitalize edilir. Hafif ve orta OHSS olguları ayaktan tedavi edilebilir. Vital bulguların ve laboratuvar değerlerinin yakın takibi, günlük kilo takibi, pulmoner semptomların takibi yapılmalıdır. Medikal tedavide serum elektrolitlerinin düzenlenmesi, antikoagülan tedavi ve sıvı tedavisi verilmelidir. Torsiyon, rüptür, kanama gibi nedenlerden dolayı laparotomi gerekebilir. Albumin desteği altında pulmoner semptomları ve renal perfüzyonu düzeltmek amacıyla asit aspirasyonu yapılabilir.

### **GnRH antagonistleri:**

Ovulasyon indüksiyonuna kötü cevap veya aşırı bir cevap durumunda yada erken LH piki ve erken ovulasyon nedeniyle stimule edilmiş siklusun iptal edilmesi gerekebilir. LH hormon seviyelerinin erken dönemde artması; fertilizasyon ve gebelik oranlarında azalma, spontan abort insidansında artma gibi özellikle foliküler fazda, ovulasyon indüksiyonuna olumsuz etkileri vardır (94). Prematur LH pikinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. GnRH agonist ve antagonistlerin kullanımıyla beraber prematur LH piki önlenerek siklus iptali azalmış, başarılı stimülasyon ve gebelik oranları artmıştır (95).

GnRH antagonistleri doz bağımlı bir şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederler ve gonadotropin salınımını inhibe ederler(96). GnRH antagonist kullanımındaki amaç prematur LH pikini önlemektir.

İki tip GnRH antagonist bulunmaktadır. Bunlar eş etkinlik ve potansiyele sahip olan setrorelis ve ganirelikstir. Erken LH salınımını engellemek için cilt altına günlük 0.25 mg uygulanır. Tedaviye gonadotropin tedavisi başladıktan 5-6 gün sonra veya en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaştığında başlanır(97-100). Etkisi hızlı olduğu için foliküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir. GnRH agonistlerin flare etkisi GnRH antagonistlerin

uygulanmasında ortaya çıkmadığı için follikül kisti oluşuma şansı daha azdır (101-102). Ayrıca GnRH antagonist kullanımıyla beraber GnRH agonistlerin eksojen gonadotropin uyarısına verilecek cevabı azaltma ihtimali ortadan kalktığı için kullanılan gonadotropin dozu azaltılabilmektedir(97-98)

### **İki farklı doz protokolü iyice çalışılmıştır;**

**Çoklu doz rejimi: Antagonist** günlük 0.25 mgr cilt altına gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna başlanılan siklusun 5. veya 6. günleri gonadotropinlerle başlanarak hCG gününe uygulama devam edilir.

**Tek doz rejimi:** Tek ve yüksek dozda 3 mg verilir ve erken LH artışını 96 saat geciktirebilir. Eğer uyarının 6-7. gününde verilirse HCG gününe kadar ki sürede olması gereken etkin supresyon aralığı olguların %80' inde yeterli olur ancak %20 hastada HCG gününe kadar ek doz verilmesi gerekebilir. Tek doz antagonist tedavi rejimi en büyük folikül 13-14 m' ye ulaşmıncaya kadar geciktirilebilir.

PKO'li hastalarda yüksek dozda LH salınımı olmaktadır ve Standard ovulasyon indüksiyon rejimleri kullanıldığında erken LH salınımına sebep olabilir. Ayrıca PKOS olgular yüksek dozda uyarıldıklarında OHSS gelişme riski yüksektir. Hem agonist hem de antagonist tedavi erken LH pikini engelleyebilir ancak PKOS gibi aşırı cevap vermeye uygun hastalarda antagonistler kullanıldığında foliküler kohort daha küçük olduğunda OHSS riski daha azdır.

PKOS 'li hastalarda antagonist rejiminin dezavantajı olabilmektedir. Tonik olarak yüksek olan LH seviyeleri tedavi başlayıncaya kadar yüksek seyreder. Buna bağlı olarak LH seviyeleri en büyük folikül çapı 14 mm olunca antagonist tedavi planlanırsa erken olarak yükselebilir. Ayrıca erken foliküler gelişim sırasında yüksek LH düzeyine maruziyetin olumsuz etkileri olabilir (104-105).

## MATERYAL METOD

2009-2011 yılları arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezine başvuran YÜT endikasyonu almış 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan aydınlatılmış onam formu ile onayları alındı. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulun' dan etik kurul onayı alındı.

Hastalar 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS ve sadece sonografik PKO olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı (3). Oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over görüntüsü olarak kabul edilen 3 kriterden ikisine sahip 24 olgu PKOS olan olgular olarak kabul edildi.

PKO görüntüsü adet 2-5. günleri arasında transvajinal USG ile her bir overde 2- 9 mm arası 12 adet ve üzerinde follikülün görülmesi ve over hacminin 10 ml üzerinde olması olarak kabul edildi. Sonografik PKO olan ancak adet siklusları düzenli ve hirsutizmi olmayan 48 olgu sadece sonografik PKO olan hasta grubu olarak kabul edildi.

40 yaşın altında, BKİ < 25 kg/m<sup>2</sup>, primer veya sekonder infertilitesi olan, bazal FSH değeri 9 mIU/L'nin altında olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Evre 4 endometriozisi olan, daha önce 3 den fazla başarısız YÜT uygulaması olan, histerosalpingografi ya da ofis histeroskopi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, septum uteri, submükoz myom gibi yer kaplayan lezyon saptanan, metabolik, hepatik, kardiovasküler hastalığı, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing's sendrom ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Başarısız fertilizasyon, ovulasyon indüksiyonu sonucu >18 mm üzerinde folikül olmaması, iki kontrol günü arasında östrojen seviyesinde %50 den fazla düşüş tespit edilmesi, stimülasyonun 8. gününde 15 veya daha fazla sayıda intermediate folikül (12-16 mm) ya da 10. gün veya daha sonra, 20 veya daha fazla sayıda büyük folikül (16-20 mm) oluşumu ve/veya östrodiol konsantrasyonu 4000 pg/ml üstünde olduğu durumlarda muhtemel OHSS gelişim riski nedeniyle siklus iptal edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk muayenelerinde demografik bilgeleri alındı. Hastaların tıbbi ve infertilite öyküleri, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel siklus düzenleri detaylı şekilde sorgulandı. Genel fizik muayenelerinde kan basıncı, boy (metre), ağırlık (kilogram) ve VKİ (ağırlık/boy<sup>2</sup>) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı.

Tedavi öncesinde açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, serolojik testlerin dahil edildiği laboratuvar değerlerine bakıldı. Erken foliküler fazda (2-3. gün) ise; bazal USG yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için GE Medikal ( Logic alfa 200 GE Medical A/S Milwaukee, Amerika Birleşik devletleri) marka ultrasonografi cihazı ve 6,5 MHz' lik vajinal prob kullanıldı. Bazal (3. gün) FSH, LH, E2, Prolaktin değerleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastaya multidoz antagonist protokol uygulandı. Menstrual siklusun 3. gününde over stimülasyonu r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) veya (Gonal-F; Serono, italya)] ve/veya u-FSH (Menogon, Er-Kim, Türkiye) kullanılarak başlandı. Başlangıç dozu belirlenirken kişinin yaşı ve VKİ göz önüne alınarak her olgu için tahmini over cevabına

göre belirlendi. Ortalama 225 IU ile başlayan dozlarla sabah ve/veya akşam sc enjeksiyonlar karın bölgesine hastanın kendisi tarafından uygulandı.

Doz ayarlaması over stimülasyonun 5-7. gününden itibaren USG ile folikül sayı-boyutu ve serum östrodiol ölçümleri göz önüne alınarak düzenlendi. Stimülasyona dominant follikül (17 mm) oluşana dek 1-2 günde bir USG ve östrojen düzeyi kontrolü yapılarak hCG gününe dek devam edildi. Gonadotropinlerle over stimülasyonu devam ederken, dominant folikül boyutu  $\geq 14$  mm olarak saptandığında yada E2  $>800$  pg/ml olduğunda veya en geç 6. Günde GnRH antagonisti Cetrotide flakon ( Cetrotide flakon 0.25 mg, Serono, Almanya ) 1x1 s.c başlandı. GnRH antagonisti hCG enjeksiyon gününe dek devam edildi.

Öncü folikül 18 mm olduğunda veya foliküllerden ikisi 17 mm olduğunda üriner hCG 10000 IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) veya r-hCG 250 $\mu$ gr (Ovitrelle, Serono, İtalya) ile ovulasyon tetiklemesi yapıldı. Kullanılan toplam gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi kaydedildi. hCG uygulamasından 36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi. Oosit toplama işlemi sırasında elde edilen oosit ve M2 oosit sayısı kaydedildi.

Fertilizasyon ve bölünme 20. saat, 28. saat, 44. Saat ve 68. saatte uzman embriyolog tarafından değerlendirildi. Embriyo kalitesini değerlendirmek hücre sayısı ve embriyo morfolojisini belirleyen 5 parametreden; fragmantasyon derecesi, fragmanların lokasyonu, blastomerlerin birbirine benzerliği, multinukleasyon ve sitoplazmik görünüm, oluşmaktadır. En yüksek kaliteli embriyo grade I; 2. günde 4-5 hücreli veya 3. günde  $> 7$  hücreli olmasının yanında eşit büyüklükteki blastomerlerde oluşan fragmantasyonun % 20 den daha az olduğu, multinukleasyonun olmadığı embriyolar olarak tanımlanmıştır.

IVF standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 3 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen tip A iyi kalitede olanlarından hastanın yaşı ve önceki IVF başarısızlıkları göz önüne alınarak 1-2 adet uterin kaviteye transfer edildi (106).

Tüm hastalara luteal faz progesteron destek tedavisi oosit toplanmasından sonraki sabah crinone jel %8 ( Progesteron %8, Serono, italya ) verildi. Vajinal progesteron desteğine gebelik oluşan olgularda 12. gestasyonel haftaya dek devam edildi.

Gebelik tespiti için embriyo transferi sonrası 12. gün serumda  $\beta$ -hCG bakıldı ve 10 mIU/ml üstü değer saptanan olgularda gebelik pozitif kabul edildi. Serum beta-hCG pozitifliği kimyasal gebelik olarak kabul edildi. Klinik gebelik transferden 5-6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese varlığı olarak kabul edildi.

Gruplar arasında kimyasal ve klinik gebelik oranı birincil sonuçlar; induksiyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, günlük ortalama gonadotropin dozu, hCG günü >14 mm folikül sayıları, hCG günü östradiol düzeyi, elde edilen oosit sayısı, matur oosit sayısı ve oranı, fertilizasyon oranı, embriyo gelişim oranı (transfer günü embriyo sayısı/fertilize oosit sayısı x100), implantasyon oranı (oluşan gebelik kesesi sayısı/transfer edilen embriyo sayısı x100) ikincil sonuçlar olarak karşılaştırıldı.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra verilerin normal dağılım göstermemesinden dolayı gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki- Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

2009-2011 yılları arasında hastanemizin tüp bebek merkezinde tedavi alan sadece sonografik PKO olan 48 olgu ve PKOS tanısı alan 24 olgu olmak üzere toplam 72 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama yaşı  $28,31\pm 3,57$  olarak bulundu.

**Tablo 2: Grupların yaş, infertilite süresi, infertilite tipi ve nedeni açısından karşılaştırılması**

	<b>PKO</b>	<b>PKOS</b>	<b>p</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
	<b>ort<math>\pm</math>SD</b>	<b>ort<math>\pm</math>SD</b>	
<b>Yaş*</b>	28,65 $\pm$ 3,72	27,63 $\pm$ 3,23	<b>0,368</b>
<b>İnfertilite Süresi**</b>	6,78 $\pm$ 4,07	6,63 $\pm$ 2,99	<b>0,727</b>
<b>İnfertilite tipi**</b>			
<b>Primer</b>	47(%97,9)	22(%91,7)	<b>0,211</b>
<b>Sekonder</b>	1 (%2,1)	2 (%8,3)	
<b>İnfertilite nedeni**</b>			<b>0,657</b>
<b>Erkek faktör</b>	18(%37,5)	8(%33,3)	
<b>Tubal faktör</b>	3 (%6,3)	3(%12,5)	

\* Ki-kare testi    \*\*Mann Whitney U test

p <0.05 anlamlı kabul edildi

İki grubun infertilite süresi, infertilite tipi ve nedeni incelendi (tablo 2). Sadece sonografik PKO olan hastaların oluşturduğu grubun % 97,9'u primer infertil; %2,1'i sekonder infertil idi. PKOS olan hastaların bulunduğu grupta hastaların %91,7' si primer infertil; % 8,3' ü ise sekonder infertildir. Ayrıca sadece PKO grubunda hastaların %37,5' inde ek olarak erkek faktör ve %6,3' ünde tubal faktör infertilite nedeni olarak saptandı. PKOS

grubunda ise ek olarak hastaların %33,3' ünde erkek faktör, %12,5' inde ise tubal faktör nedenli infertil olduğu görüldü. Ancak iki grup arasında infertilite tipi ve nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p_1:0.211$ ,  $p_2:0.657$ ).

**Tablo 3:** Grupların bazal hormon değerlerinin karşılaştırması

	<b>PKO</b>	<b>PKOS</b>	<i>p</i>
	<b>ort±SD</b>	<b>ort±SD</b>	
<b>Bazal FSH (mIU/ml)</b>	6,56±1,62	5,95±1,33	<b>0,104</b>
<b>Bazal LH (mIU/ml)</b>	5,69±2,73	8,71±3,97	<b>0,028*</b>
<b>Bazal E<sub>2</sub> (pg/ml)</b>	51,23±29,38	46,56±12,95	<b>0,703</b>
<b>Basal LH/FSH</b>	0,86±0,42	1,46±0,70	<b>0,003**</b>

**Mann Whitney U test** \* $p<0.05$  \*\* $p<0.01$

Adetin 3. gününde bakılan bazal hormon düzeyleri açısından iki grup incelendi. Gruplara göre olguların 3. gün FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Bazal E<sub>2</sub> düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ancak sadece sonografik PKO olan olguların bulunduğu grupta ortalama bazal LH düzeyi 5,69±2,73; PKOS olgularının bulunduğu grupta 8,71±3,97 olarak bulundu. PKOS olguların ortalama bazal LH düzeyi daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ( $p<0.05$ ).

İki grup bazal LH/FSH oranı açısından karşılaştırıldığında bu oran PKOS grubunda daha yüksek olarak saptandı. Bazal LH/FSH oranı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

**Tablo 4:** Grupların kontrollü over hiperstimulasyonuna yanıtlarının karşılaştırılması

	<b>PKO</b>	<b>PKOS</b>	<b>P</b>
	<b>ort±SD</b>	<b>ort±SD</b>	
<b>İndüksiyon süresi (gün)</b>	<b>8,54±1,35</b>	<b>8,04±0,99</b>	<b>0,106</b>
<b>Toplam gonadotropin dozu (IU)</b>	<b>1812±489,23</b>	<b>1533±370,31</b>	<b>0,037*</b>
<b>Ortalama kullanılan gonadotropin dozu (IU)</b>	<b>213,10±47,32</b>	<b>190,13±37,36</b>	<b>0,032*</b>
<b>HCG günü E<sub>2</sub> (pg/ml)</b>	<b>2351,28±1000,94</b>	<b>2296,26±1176,83</b>	<b>0,449</b>
<b>HCG günü endometrial kalınlık (mm)</b>	<b>10,13±1,69</b>	<b>9,58±1,88</b>	<b>0,165</b>
<b>Dominant folikül sayısı</b>	<b>8,38±3,26</b>	<b>8,71±3,10</b>	<b>0,648</b>

Mann Whitney U test \*p<0.05

Toplam over stimülasyon süresi sadece sonografik PKO olan olgular ile PKOS olan olgular arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Toplam kullanılan gonadotropin dozu açısından gruplar karşılaştırıldığında sadece sonografik PKO olan olguların bulunduğu grupta toplam kullanılan gonadotropin dozunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p<0.05). Ayrıca ortalama günlük kullanılan gonadotropin dozu hesaplandığında PKO grubunda ortalama günlük dozun daha yüksek olduğu bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Gruplara göre olguların HCG günü E<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). HCG günü ultrasonla ölçülen endometrial kalınlık açısından iki grup karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

HCG günü saptanan ortalama dominant folikül (folikül çapı > 14 mm) sayısı PKO ve PKOS gruplarda sırasıyla 8,38 ve 8,71 olarak tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 5:** Grupların YÜT sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>PKO</b>	<b>PKOS</b>	<b>P</b>
	<b>ort±SD</b>	<b>ort±SD</b>	
<b>Toplanan oosit sayısı</b>	12,25±4,92	11,67±6,12	<b>0,598</b>
<b>Matur oosit sayısı</b>	10,04±4,77	8,88±4,76	<b>0,355</b>
<b>Matur/toplam oosit sayısı</b>	%81	%79	<b>0,607</b>
<b>Fertilize oosit sayısı</b>	5,85±2,95	5,58±4,09	<b>0,352</b>
<b>Fertilizasyon oranı</b>	%63	%62	<b>0,720</b>
<b>3.gün embriyo sayısı</b>	6,57±3,33	5,72±3,89	<b>0,298</b>
<b>Embriyo transfer sayısı</b>	<b>1,28±0,54</b>	<b>1,13±0,39</b>	<b>0,257</b>
<b>İmplantasyon oranı</b>	%16,67	%29,62	<b>0,766</b>

Mann Whitney U testi      **p<0.05 anlamlı kabul edildi.**

OPU ile toplanan ortalama oosit sayısı PKO grubunda 12,25; PKOS grubunda 11,67 olarak hesaplandı. İki grup arasında toplanan oosit sayısı bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Toplanan oositler arasından matur oosit sayıları hesaplandı. Ortalama matur oosit sayısının sadece sonografik PKO olan grupta daha fazla olduğu görüldü ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Matur oosit sayısının toplam elde edilen oosit sayısına oranı incelendi ve bu oran iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

3. gün ortalama embriyo sayısı sadece sonografik PKO olan grupta  $6,57\pm 3,33$ ; PKOS grubunda  $5,72\pm 3,89$  olarak bulundu. PKO grubunda 3. gün ortalama embriyo sayısı daha fazla olmasına karşın iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Transfer edilen embriyo sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar implantasyon oranı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). İki grup fertilizasyon oranı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6: İki grubun gebelik oranlarının karşılaştırılması**

	<b>PKO</b>	<b>PKOS</b>	<b>p</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Kimyasal gebelik oranı</b>	<b>13(%27,1)</b>	<b>9(%37,5)</b>	<b>0,345</b>
<b>Klinik gebelik oranı</b>	<b>10(%20,8)</b>	<b>8(%33,3)</b>	<b>0,458</b>

\*\*Ki kare testi  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

İki grup kimyasal gebelik oranı ve klinik gebelik oranı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sadece sonografik PKO olan olgularda kimyasal gebelik oranı %27,1; PKOS olan olgularda %37,5 olarak bulundu. PKOS olan olgularda bu oran daha yüksek olmasına karşın kimyasal gebelik açısından iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında önemli düzeyde bir farklılık saptanmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Klinik gebelik oranı sadece sonografik PKO olan olguların bulunduğu grupta %20,8; PKOS olan olgularda %33,3 olarak tespit edildi. Klinik gebelik oranı PKOS olan olgularda daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7:** İki grubun gebelik oranlarının karşılaştırılması

	<b>PKO</b>	<b>PKOS</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Ağır OHSS</b>	5 (%10,4)	0 (%0)	<b>0,110</b>
<b>Coasting</b>	5 (%10,4)	8(%33,3)	<b>0,040</b>

Ki kare testi  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

Ağır OHSS gelişme oranları iki grupta incelendi. Sadece sonografik PKO olan olguların %10,4'ünde ağır OHSS gelişirken; PKOS grubunda ise hiçbir olguda ağır OHSS gelişmedi. Ancak iki grup ağır OHSS gelişimi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sadece sonografik PKO olan olguların %10,4'ünde coasting uygulanırken PKOS olgularının %33,3'ünde coasting uygulandı. PKOS olgularında coasting uygulanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Embriyo transferi açısından olgular kolay ve zor transfer olmak üzere incelendiğinde zor embriyo transfer oranı PKO grubunda %10,4 iken PKOS grubunda %4,2 olarak bulundu. İki grup arasında embriyo transfer zorluğu açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı (p:0,366).

## TARTIŞMA

PKOS reproduktif yaş grubundaki kadınların %6-10' nu etkileyen klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik özelliklere sahip olan endokrinolojik bir bozukluktur. Oligo-anovulatuvar infertilitenin en sık görülen sebebi PKOS'udur (2).

PKOS olan olguların over stimülasyonuna yanıtları ve ART tedavi sonuçları önemli ölçüde bilinmektedir(8,107-109). Bununla beraber sadece sonografik PKO olan ve PKOS klinik özelliklerini taşımayan hastaların ART tedavisi sonrası sonuçları net olarak bilinmemektedir. Literatürde PKOS olan olgularla normal ovaryan özelliklere sahip olguların ART sonuçlarının karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma olmasına karşın PKOS olan olgularla sadece sonografik PKO olan olguların YÜT sonuçlarının karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda KOH için GnRH agonist long protokol kullanılmıştır (110,111). Bu çalışmadaki amaç GnRH antagonist protokolu uygulanmış olan PKOS olan olgularla sadece sonografik PKO olan olguların ART sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamızda sadece sonografik PKO olan 48 olgu ve PKOS olan 24 olgu olmak üzere toplam 72 hastanın verileri incelendi. PKOS olan grupta bazal LH ve LH/FSH oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Kullanılan toplam gonadotropin dozu sadece sonografik PKO olan olgularda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Toplanan oosit sayısı, matur oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon ve implantasyon oranları, kimyasal ve klinik gebelik yüzdeleri iki grup arasında benzer olduğu saptandı. OHSS gelişim

yüzdesi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ancak coasting uygulanan olgu yüzdesi PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu.

Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, kronik anovulasyonu mevcut olan hastalarda daha yüksek LH düzeyleri saptanmaktadır. LH düzeylerindeki yükselme GnRH salınım paternindeki değişikliklere ve hipofizin releasing hormon uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlıdır. Ancak bu hastalarda FSH hormon düzeyi normal değerler arasında bulunmaktadır(112). LH düzeyinin artması ve FSH hormon düzeyinin normal sınırlarda olması sonucu bu hasta grubunda LH/FSH oranı artmaktadır. Yüksek LH düzeyinin ART sonuçlarını etkileyen bir klinik durum olduğu ile ilgili olarak yapılmış çalışmalar mevcuttur. Regan L ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan çalışmada yüksek LH seviyesi ile düşük oosit kalitesi ve implantasyon oranı ile ilişkili olduğu ayrıca embriyo maturasyonunu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (112). Bizim çalışmamızda PKOS olgularında ortalama LH düzeyi 8,71 mIU/ml olarak tespit edilirken sadece sonografik PKO olgularında 5,69 mIU/ml olarak tespit edildi. PKOS olgularda LH düzeyi anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

PKOS olan olgular ile normal olguların ART tedavisinde KOH için kullanılan farklı protokoller, kullanılan toplam gonadotropin dozları ve indüksiyon süreleri açısından karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (114,115). Ayrıca sadece sonografik PKO olan olgularla normal olguların karşılaştırıldığı benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (116,117). PKOS olan olgularla sadece sonografik PKO olan olguların KOH için kullanılan toplam gonadotropin dozlarının ve indüksiyon sürelerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır.

2010 yılında yapılan bir çalışmada PKOS olan olgularla sadece sonografik PKO olan olgulara ART tedavisinde KOH için GnRH antagonist tedavisi verilmiştir. Toplam kullanılan

gonadotropin dozları ve indüksiyon süresi PKOS olan olgularda daha fazla olmasına karşın gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (118).

Bizim çalışmamızda sadece sonografik PKO' i olan olgularda ortalama indüksiyon süresi 8,54 gün; PKOS olan olgularda 8,04 gün olarak saptandı. İndüksiyon süreleri diğer çalışmayla benzer olarak bulunmuştur. Ancak kullanılan toplam gonadotropin dozu sadece sonografik PKO olan olgularda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bunun sebebi olarak PKOS tanısı almış olan hastalarda OHSS gelişme riski nedeniyle KOH da daha düşük dozlarda ilaç kullanılması ve PKOS grubunda daha yüksek oranda coasting uygulanan hasta bulunması olduğu düşünülmektedir.

PKOS ve sadece sonografik PKO olgularının over stimulasyonuna verdikleri cevabı karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde 2010 yılında A.Swanton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KOH sonrası OPU ile toplanan oosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (119). Bahu S. ve arkadaşlarının 2008 yılında gerçekleştirmiş oldukları bir çalışmada toplam oosit sayısı, matur oosit sayısı ve matur oosit sayısı / total oosit sayısı iki grup arasında karşılaştırılmış ve karşılaştırılan parametrelerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (111). Bizim çalışmamızda PKOS olan olgularda ortalama toplanan oosit sayısı 12,25; sadece sonografik PKO olan olgularda 11,67 olarak bulundu. Ortalama matur oosit sayısı ve PKOS ve sonografik PKO olgularının bulunduğu gruplarda sırasıyla 10,04 ve 8,88 olarak saptandı. Matur oosit sayısı/toplam oosit sayısı oranı PKOS ve sadece sonografik PKO gruplarında sırasıyla %81, %79 olarak tespit edildi. Bu etkinlik parametrelerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ve elde edilen değerler belirtilen çalışmalar ile uyumlu bulundu ( $p_1>0.05$ ,  $p_2>0.05$ ,  $p_3>0.05$ ).

Over stimulasyonuna olguların verdikleri cevabın değerlendirilmesinde kullanılan diğer etkinlik parametrelerinden ferlizasyon oranları ve implantasyon oranları açısından literaturdeki çalışmalar değerlendirildiğinde Kim J.Y ve arkadaşları tarafından PKOS olan olgular ile sadece sonografik PKO olan olguların GnRH antagonist protokolu kullanılarak yapılan çalışmada implantasyon oranı PKOS ve sadece sonografik PKO olan grupta sırasıyla %10,8 ve %13,3 olarak bulunmuştur. İmplantasyon oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada fertilizasyon oranları saptanmış PKOS grubunda %76,5, sadece sonografik PKO grubunda ise %71 olarak tespit edilmiştir. Fertilizasyon oranları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (118).

Esinler I. ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada PKOS olan olguların bulunduğu grupta implantasyon oranını %28,8, sadece sonografik PKO olan olguların bulunduğu grupta %24,3 olarak saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (110). Bizim alışmamızda fertilizasyon ve implantasyon oranları literaturdeki diğer çalışmalarla benzer olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı( $p_1 > 0.05$ ,  $p_2 > 0.05$ ).

Klinik gebelik oranları literaturdeki çalışmalar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde çalışmamızda saptanan gebelik oranları bu çalışmalarla benzer bulundu. 2010 yılında yapılan bir çalışmada gebelik oranları PKOS grubunda %26,3, sadece sonografik PKO grubunda ise %22,7 olarak saptanmış. PKOS grubunda klinik gebelik oranları daha yüksek bulunmasına karşın anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sahu B. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada PKOS ve sadece sonografik PKO olan olguların klinik gebelik oranları benzer

bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda klinik gebelik oranları PKOS grubunda %33,3, sadece sonografik PKO grubunda %20,8 olarak bulundu. İki grup arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ )

PKOS ve sadece sonografik PKO olan olguların KOH sırasında OHSS gelişme riskinin normal overi olan olgulara daha yüksek olduğu bilinmektedir (120). Ancak PKOS olan olgularla sadece sonografik PKO olan olguların KOH nedeniyle OHSS gelişme riskinin hangi grupta daha fazla olduğuna dair literatürde yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. A. Swanton ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalar normal overi olan, PKOS olan olgular ve sadece sonografik PKO olan olgular olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılmıştır. PKOS ve sadece sonografik PKO olan olgularda OHSS görülme oranı normal overi olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak PKOS grubu ve sadece sonografik PKO olan olguların bulunduğu grup arasında OHSS görülme oranı PKOS grubunda daha yüksek olarak bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (119). Benzer bulgular literatürdeki diğer çalışmalar tarafından belirtilmiştir (121). Kim J.Y ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olgular PKOS olan olgular sadece sonografik PKO olan olgular olmak üzere iki ayrı grupta incelenmiş ve OHSS görülme oranı açısından karşılaştırılmıştır.

PKOS grubunda hiçbir olguda OHSS gelişmemiş, sadece sonografik PKO olguların %3,7'sinde OHSS geliştiği bildirilmiştir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (118). Bizim çalışmamızda OHSS görülme yüzdesi sadece sonografik PKO olan olgularda %10,4 olarak saptandı. PKOS olgularının hiçbirinde ağır OHSS gelişmedi. Sadece sonografik PKO olan olgularda bu oranın daha yüksek çıkmasının kullanılan toplam gonadotropin dozunun bu grupta anlamlı derecede daha yüksek olması

nedeniyle olduđu dűřünűlebilir. Ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, PKOS' lu olguların bazal LH düzeyi ve LH/FSH oranı sadece sonografik PKO' i olan olgulardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun PKOS patofizyolojik mekanizmasına bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Sadece sonografik PKO' i olan olguların KOH'a verdikleri yanıt PKOS' lu olgular ile benzer olduğu görűlmektedir. Her iki grup için klinik gebelik oranlarına bakıldığında benzer sonuçların elde edildiği görűlmektedir. OHSS görűlme oranı sadece sonografik PKO olgularında daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık izlenmedi. Sadece sonografik PKO' i olan olguların KOH' da PKOS' lu olgularda olduğu gibi OHSS gelişme riski nedeniyle sıkı takip edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1-)Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235–45.
- 2-)Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO (2004) The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2745–2749
- 3-)The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (pcos). *Hum Reprod* 19(1):41–47
- 4-)Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D (2003) Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9(6):505–514
- 5-) Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, Balen A, Dunger D (2001) Clinical features in women with polycystic ovaries: Relationships to insulin sensitivity, insulin gene vntr and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55(4):439–446
- 6-) Cenk Sayin N, Gucer F, Balkanli-Kaplan P, Ali Yuce M, Yardim T. Insulin resistance and lipid profile in women with polycystic appearing ovaries: implications with regard to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:387–96.
- 7-) Adams JM, Taylor AE, Crowley Jr WF, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4343–50.

- 8-) Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC (2006) A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 12:13–21
- 9-) Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ: Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998, 13:1502-1505.
- 10-) Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181
- 11-) Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI: A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:4006-4011.
- 12-) Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R: Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:3078-3082.
- 13-)Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF: A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2434-2438.
- 14-) Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:2745-2749.

- 15-) March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ: The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010,25:544-551.
- 16-) Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006;113(10):1210
- 17-) Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2:123.
- 18-)Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:165.
- 19-)Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2248.
- 20-) Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1318.
- 21-) Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *New Engl J Med* 327:157,1992
- 22) Pache TD, Jong FH, Hop WCJ, Fauser BCJM. Associations between ovarian changes assessed by transvaginal sonography clinical and endocrine signs of PCOS. *Fertil Steril* 59:544, 1993.

- 23-)Schoemaker J,neuroendocrine control in polycystic ovary-like syndrome. *Gynecol Endocrinol* 5:277,1991.
- 24-)Speroff L, Glass RH, Kase NG;Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins, Baltimore. Seventh Edition, 2007; 484-485
- 25-) Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:644.
- 26-)Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, et al. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:289.
- 27-) DeUgarte, C. M., Bartolucci, A. A. & Azziz, R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.* 83, 1454–1460 (2005).
- 28-) Acien P, Ouereda F, Matallin P. et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders.*Fertil Steril*1999;72:32-40.
- 29-) Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocrine Review* 1997;18:774-800
- 30-) Franks S. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 1995 ;333:853-861
- 31-) Legro, R. S., Kusanman, A. R., Dodson, W. C. & Dunaif, A. 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.* 84, 165–169 (1999).

32-) Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound periferal resistance independent of obesity in PCOS. *Diabetes* 38:1165,1989

33-) Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N. Insulin and insulin like growth factor-I responsiveness in PCOS. *Fertil Steril* 57:796,1992

34-) Walderstreich J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of hypotalamic pituitary axis in women with PKOS. *J Clin Endocrinol Metab* 66:165,1988

35-) Hayes FJ, Yaylor AE, Martin KA. Use of gonadotropin release hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2343,1998

36) Rosner, W., Auchus, R. J., Azziz, R., Sluss, P. M. & Raff, H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 405–413 (2007).

37-) Azziz, R. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 91, 456–488 (2009).

38-) Ron-El R, Hermann A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E, Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropins protocols in a randomized prospective study, *Fertil Steril* 55: 574, 1991.

39-) Branch DW, Scott JR: Earlay pregnancy loss. In Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF (eds): *Danforth's Obstetric and Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williamsand Wilkins, Ninth Editio, 2003, pp 75-88.

- 40-) Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J: Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:2942-2945
- 41-) Huang, A., Brennan, K. & Azziz, R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil. Steril.* 93, 1938–1941 (2010).
- 42-) Hull, M. G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol. Endocrinol.* 1, 235–245 (1987).
- 43-) Carmina, E. et al. Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 91 (Suppl.), 1332–1335 (2009).
- 44-) Jonard, S. et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum. Reprod.* 18, 598–603 (2003).
- 45-) Balen AH, Conway GH, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-2111
- 46-) Norman RJ, Clark AM. Lifestyle factors in aetiology and management. In Kovacs (ed) *Polycystic Ovarian Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000
- 47-) Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440
- 48-) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsusawa Y, Matsubara K. Cdna cloning and expression of a novel adipose specific collagen- like factor, apM1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996 221; 286-289

- 49-) Slayden SM, Moran C, Sams JrWM, etal. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility* 2001;75:889-892
- 50-) Speroff L, Fritz M.A. *Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility*. 7 th Edition, 2007: 470-491,1177-1205
- 51-) Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. *Am J Med* 1995;98:27S-32S
- 52-) Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med* 1995;98:27S-32S
- 53-) Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *Journal of the American Academy of dermatology* 1994;31:1-19
- 54-) 1990 NIH criteria for polycystic ovarian syndrome
- 55-) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237-45.
- 56-) Adams J., Franks S, Polson DW, Mason HD,Abdulvahid N,Tucker M. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile GnRH. *Lancet* 1985; ii; 1375-1378.
- 57-) Duplea AJ,Spaczynski RZ, Olive DL. Insulin and insülin like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca interstitial cells. *Fertil Steril* 69:335,1998

- 58-) Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG: Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 2006, 12:324-332.
- 59-) Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Human Reproduction* 1994; 9: 188–191.
- 60-) Yen SS, Vela P & Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1970; 30: 435–442.
- 61-) Willis D, Mason H, Gilling-Smith C & Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 302–309.
- 62-) Homburg R & Amsterdam A. Polysystic ovary syndrome—loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles? *Journal of Endocrinological Investigations* 1998; 21: 552–557.
- 63-) Barnes RB. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *Journal of Endocrinological Investigations* 1998; 21: 567–579.
- 64-) Franks S, White D, Gilling-Smith C et al. Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries: the role of genetic factors in the regulation of cytochrome P450c17 a. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 10: 193–203.
- 65-) Yong EL, Baird DT, Yates R et al. Hormonal regulation of the growth and steroidogenic function of human granulosa cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74: 842–849.

- 66-) Yen SS, Vela P & Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1970; 30: 435–442.
- 67-) Fauser BC & Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocrine Review* 1997; 18: 71–106.
- 68-) Wang JX, Davies MJ & Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Human Reproduction* 2001; 16: 2606–2609.
- 69-) Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperandrogenaemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647–654.
- 70-)Artini PG, Monti M, Cristello F et al. Vascular endothelial growth factor in females of reproductive age. *Gynecological Endocrinology* 2003; 17: 477–492.
- 71-) Craig LB, Ke RW & Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 487–490.
- 72-)Atiomo WU, Condon J, Adekanmi O et al. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? *Fertility and Sterility* 2000; 74: 1229–1232.
- 73-) Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505

- 74-) White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3821-3824.
- 75-) Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
- 76-) Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:532-538
- 77-) Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, et al. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982;37:161-167
- 78-) Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196-202.
- 79-) Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386-399.
- 80-) Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999: 18: 403-413.
- 81-) Homburg R, Levy T, Ben-Rafael ZA. Comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1991; 63: 729- 732.
- 82-) Barbieri RL. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1412-1418.

- 83-) Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, et al. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-1154.
- 84-) Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Franks S. A Comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and folliclestimulating hormone in woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55: 56-60.
- 85-) Van Santbrink EJP, Fauser BCJM. Urinary Follicle Stimulating Hormone for Normogonadotropic Clomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3597-3601.
- 86-) Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. Seventh Edition, 2007; 1189.
- 87-) Schoot DC, Hop WC, Pache TD, et al. Growth of the dominant follicle is similar to normal in patients with gonadotrophin-stimulated polycystic ovary syndrome exhibiting monofollicular development during a decremental dose regimen. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 126-9.
- 88-) Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. Seventh Edition, 2007; 1182
- 89-) Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple pregnancy following induction of ovulation. *Fertil Steril* 35:105,1981
- 90-) Paulson RJ, Do YS, Hsueh WA, et al. Ovarian renin production in vitro and in vivo: characterization and clinical correlation. *Fertil Steril* 1989;51:634-638.

- 91-) Lightman A, Tarlatzis BC, Rzasz PJ, et al. The ovarian renin-angiotensin system: renin like activity and angiotensin II/III immunoreactivity in gonadotropin-stimulated and unstimulated human follicular fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:808-816
- 92-) Robertson AL, Khairallah PA. Effects of angiotensin II and some analogues on vascular permeability in the rabbit. *Circ Res* 1972;31:923-931.
- 93-) Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987;48:57-61.
- 94-) Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 1988;297(6655):1024-6.
- 95-) Hughes EG, Fedorlcow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992;58(5):888-96.
- 96-) Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. Seventh Edition, 2007; 1229.
- 97-) Olivennes F, Cunha -Filho JS, Franchin R. the use of GnRH antagonist in ovarian stimulation, *Hum Reprod Update* 8:279,2002
- 98-) Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et all. Ovarian stimulation with HMG; results of prospective randomized phase III European study comparing the LHRH- antagonist cetrorelix and LHRH agonist-buserelin. European Cetrorelix study Group, *Hum Reprod Update* 15:526,2000

- 99-) Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahçeci M. Comparison of agonistic flare-up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: Hum Reprod 16:868,2001
- 100-) Reissmann TH, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinising hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. Hum Reprod 1995;10:1974-81.
- 101-) Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M et al. Ovarian stimulation of assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of GnRH antagonist –cetorelix according to multiple dose protocol: a prospective phase III study, Hum Reprod 15:1015,2000
- 102-) Olivennes F, Cunha –Filho JS, Franchin R. the use of GnRH antagonist in ovarian stimulation, Hum Reprod Update 8:279,2002
- 103) Speroff L, Glass RH, Kase NG; Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. Seventh Edition, 2007; 1231
- 104-) Kolibianakis EM, Albano C, Camus M et al. Relationship between LH and estradiol in IVF cycles before GnRH antagonist induction, Reprod Biomed Online 7:190,2003
- 105) Kolibianakis EM, Albano C, Camus M et al. Initiation of GnRH antagonist on day 1 as compared to day 6 of stimulation: effect on hormonal levels and follicular development in IVF cycles, J Clin Endocrinol Metab 88:5632,2003
- 106-) De Vos A, Van Steirteghem A. Gamete and embryo manipulation. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 875-898.

- 107-) Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL (1999) The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod* 14:167–71
- 108-) Ludwig M, Finas DF, al-Hasani S, Diedrich K, Ortmann O (1999) Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod* 14:354–358
- 109-) Mulders AG, Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC (2003) IVF outcome in anovulatory infertility (WHO group 2)—including polycystic ovary syndrome—following previous unsuccessful ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 7:50–58
- 110-) Esinler I, Bayar U, Bozdog G, Yarali H (2005) Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril* 84(4):932–937
- 111-) Sahu B, Ozturk O, Ranierra M, Serhal P (2008) Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 277(3):239–244
- 112-) Venturoli S, Porcu E, Fabri R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone and LH circadian variations in PCOS, *Clin Endocrinol* 28:93, 1988
- 113-) Regan L, Owen EJ, Jacobs HS (1990) Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 336:1141–1144
- 114-) Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P (2007) Triggering human oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome

treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 88(5): 1382–1388

115-) Lainas TG, Petsas GK, Zorzovilis IZ, Iliadis GS, Lainas GT, Cazlaris HE, Kolibianakis EM (2007) Initiation of gnrh antagonist on day 1 of stimulation as compared to the long agonist protocol in pcos patients. A randomized controlled trial: eVect on hormonal levels and follicular development. *Hum Reprod* 22(6):1540–1546

116-) Ehrmann DA, Barnes RB, RosenWeld RL, Cavaghan MK, Imperial J (1999) Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22(1):141–146

117-)Esmailzadeh S, Faramarzi M, Jorsarai G (2005) Comparison of in vitro fertilization outcome in women with and without sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *121(1):67–70*

118-) Kim J.Y, Ku S.Y, Jee C.B, Suh S.C et all. A comparative study on the outcomes of in vitro fertilization between women with polycystic ovary syndrome and those with sonographic polycystic ovary-only in GnRH antagonist cycles. *Arch Gynecol Obstet* (2010) 282:199–205

119-) Swanton A., Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149 (2010) 68–71

120-) MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:597–600.

121-) Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D (2003) Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus deWnitions. *Hum Reprod Update* 9(6):505–514