



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**ENDOMETRİOZİS VE POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN
BERABER GÖRÜLDÜĞÜ İNFERTİL OLGULARDA İVF/İCSİ TEDAVİ
SONUÇLARININ VE GEBELİK ORANLARININ ENDOMETRİOZİS
VEYA POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI İNFERTİL
OLGULARIN SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Miray Nilüfer Cimşit Kemahlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENDOMETRİOZİS VE POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN
BERABER GÖRÜLDÜĞÜ İNFERTİL OLGULARDA İVF/İCSİ
TEDAVİ SONUÇLARININ VE GEBELİK ORANLARININ
ENDOMETRİOZİS VEYA POLİKİSTİK OVER SENDROMU
TANILI İNFERTİL OLGULARIN SONUÇLARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Miray Nilüfer Cimşit Kemahlı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Semra Kayataş Eser

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Asistan eğitimim sürecindeki emeklerinden dolayı, hastane başhekimimiz Doç. Dr. İlhan Şanverdi'ye,

Asistanlık sürecinde her zaman desteğini hissettiğim, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar Kumru'ya, uzmanlık tez sürecinde bilgi ve tecrübelerini paylaştıran tez danışmanım Prof. Dr. Semra Kayataş Eser'e ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen ablam Op. Dr. Müşerref Banu Yılmaz'a, dosttan öte her zaman desteğini arkamda hissettiğim canım Op. Dr. Ezgi Darıcı'ya,

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aldığım uzmanlık eğitimim süresince, sabırla deneyimlerini bizlere aktaran ve dört yıllık eğitimim boyunca beni yetiştirmek için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği uzman kadrosuna,

Asistanlık dönemi boyunca ilk günden beri her an birlikte güldüğüm, birlikte zorluklarla mücadele ettiğim Dr. Nermin Tanyeli Kılınç Temiz ve Dr. Defne Sayıcı'ye , her sabah güne keyifle başlamamı sağlayan ve hastaneyi ikinci evim olarak hissettiren tüm ameliyathane ekibine, ekip ruhu içinde çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına,

Her zaman kendimi geliştirmem için arkamda olan can yoldaşım, Büyük Altaylım, eşim Deniz Uğur Kemahlı'ya, sonsuz ve koşulsuz sevgisiyle ve fedakarlıklarıyla her zaman bana inancı tam olan canım annem Dr. Yasemin Baykal'a, merak etmenin en büyük hazine olduğunu bana aşıl原因 ve korkmama özgürlüğünü bana öğreten canım babam Av. Hüseyin Cimşit'e, her zaman örnek aldığım rol modellerim abilerim Rasim Ahmet Cimşit ve Yaşar Murat Cimşit'e, kısa zamanda ailenin bir parçası olarak hissettiren Saime Kemahlı anneme ve Hasan Kemahlı babama ve son olarak ailemin en sevgi dolu üyesi Ceviz'e en içten teşekkürlerimle,

Karşılaştığı türlü zorluklarla mücadele ederek bilimden asla vazgeçmeyen Marie Curie'ye ve tüm bilim insanlarına saygı ve minnetle...

“Yaşamda korkulacak hiçbir şey yoktur, her şey anlamak içindir”- Marie Curie

Dr. Miray Nilüfer Cimşit Kemahlı

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endometriozis.....	3
2.1.1. Endometriozis Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Endometriozis ve Kadın Sağlığı.....	5
2.1.3. Endometriozis Tanısı	5
2.1.4. Endometrioma Volüm Hesabı.....	6
2.1.5. Endometriozis Olgularında Anti-Müllerian Hormonun Değerlendirilmesi.....	6
2.1.6. Endometriozis Evreleri	7
2.1.7. Endometriozis ve Yardımcı Üreme Teknikleri	9
2.2. Polikistik Over Sendromu	11
2.2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Epidemiyolojisi	11
2.2.2. Polikistik Over Sendromu ve Kadın Sağlığı	11
2.2.3. Polikistik Over Sendromu Tanısı	12
2.2.4. Polikistik Over Sendromu ve Yardımcı Üreme Teknikleri.....	14
2.3. Endometriozis ve Polikistik Over Sendromu Birlikteliği.....	15
2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİLERİ	16
2.4.1. In Vitro Fertilizasyon	16
2.4.2. İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu.....	16
2.4.3. Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon	17
2.4.4. Oosit Derecelendirilmesi	18
2.4.5. Embriyo Derecelendirilmesi	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	34
5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE ZAYIF YÖNLERİ	38
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	46



KISALTMALAR

AAGL	: American Association of Gynaecologic Laparoscopists
AEPCOS	: Androgen Excess & PCOS Society
AFS	: Antral Folikül Sayısı
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AUC	: Area Under the Curve
DİE	: Derin İnfiltratif Endometriozis
EFİ	: Endometriosis Fertility Index
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GA	: Güven Aralığı
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HMG	: Human Menopozal Gonadotropin
İCM	: Intacellular Matrix (iç hücre matriksi)
İCSİ	: İntacytoplasmic Sperm Injection (intrasitoplazmik sperm injeksiyonu)
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KOH	: Kontrollü Ovaryan Stimülasyon
LH	: Luteinizan Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH/NICDH	: National Institute of Health/National Institute of Child Health and Human Development
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPB	: Parçalı Polar Body
PVB	: Perivitellin Boşluk
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RR	: Rölatif Risk
TE	: Trofoektoderm

TSH : Tiroid Stimulan Hormon
YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri
ZP : Zona Pellucida



TABLÖLAR

Tablo 1: Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri	13
Tablo 2: Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	24
Tablo 3: Gruplar arasında tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4: Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması	28
Tablo 5: Gruplar arasında biyokimyasal ve klinik gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	25
Tablo 6: Biyokimyasal gebelik için çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	29
Tablo 7: Klinik gebelik için çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	30
Tablo 8: PKOS ve Endometriozis duyarlılık ve seçicilik değerleri	33

ŞEKİLLER

Şekil 1: Biyokimyasal gebelik pozitifliği için PKOS ROC eğrisi.....	31
Şekil 2: Biyokimyasal gebelik pozitifliği için Endometriozis ROC eğrisi.....	31
Şekil 3: Klinik gebelik için PCOS ROC eğrisi.....	34
Şekil 4: Klinik gebelik için Endometriozis ROC eğrisi	34



RESİMLER

Resim 1: Karl Freiherr von Rokitansky'nin "Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen" ("Uterin ve over sarkomlarında uterin bezlerin neoplazileri") başlıklı yazısının ilk sayfası.....	3
---	---



ÖZET

Amaç: Endometriozis, üreme çağındaki kadınların %2-%10'unda görülen, pelvik ağrı ve infertiliteye yol açabilen bir durumdur. Polikistik over sendromu (PKOS) ise hem menstrüel düzensizliklerin hem de androjen fazlalığının önemli bir nedenidir ve infertiliteye neden olan ovulasyon bozukluklarına yol açabilir. Bu çalışmada amaç hem endometriozis hem de PKOS'nin bir arada bulunduğu kadınların, bu durumların ayrı ayrı görüldüğü kadınlara kıyasla oosit ve embriyo sayısı ve kalitesi, fertilizasyon ve klinik ve biyokimyasal gebelik oranlarında nasıl bir farklılık gösterdiğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kohort çalışmaya, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Üremeye Yardımcı Tedavileri Ünitesi'nde Aralık 2022 ile Mayıs 2023 zaman aralığında başvurmuş ve İVF/İCSİ tedavileri gerçekleştirilmesi planlanan 123 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, sadece endometriozis (49 hasta), sadece PKOS (49 hasta) ve her iki hastalığa sahip olanlar (25 hasta) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. PKOS ve endometriozis tanıları belirli kriterlere göre konulmuştur ve belirli hastalar (18 yaş altı ve 40 yaş üstü, hormon tedavisi alanlar, ovaryan cerrahi geçirmiş olanlar, kronik hastalığı olanlar ve sistemik ilaç kullananlar) çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmada, demografik bilgiler, hormon değerleri, ultrasonografi bulguları ve İVF/İCSİ sikluslarındaki değişkenler gibi çeşitli veriler toplanmış ve kaydedilmiştir. İlgili oosit ve embriyo bilgileri embriyolog tarafından değerlendirilmiştir ve embriyolar belirli koşullarda kültüre alınmıştır. Gebelik oranları, beta-hCG değerleri ve ultrasonografi bulguları temelinde belirlenmiştir.

Bulgular: Toplamda 123 hasta incelenmiştir: 49'u (%39.8) PKOS, 49'u (%39.8) endometriozis ve 25'i (%20.3) hem PKOS hem de endometriozis (PKOS + Endometriozis) tanılıdır. Çalışmanın sonuçları, bu üç grup arasında bazal FSH, AMH değerleri, endometrioma volümleri, indüksiyon gün sayısı, gonadotropin dozu, beta-hCG günü E2 değerleri ve endometrium kalınlığı gibi bir dizi önemli parametrede anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Ayrıca, toplanan oosit sayısı, MII sayısı ve

oranı, fertilize oosit sayısı, elde edilen embriyo sayısı ve kalitesi gibi tedavi sonuçları da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Özellikle, klinik gebelik oranı PKOS grubunda %38.8, PKOS + Endometriozis grubunda %28.0 ve endometriozis grubunda %16.3 olup gruplar arasında sonuçlar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p: 0.046). Bununla birlikte, gruplar arasında ayrıca biyokimyasal gebelik pozitiflik oranında anlamlı bir fark izlenmiş olup (p: 0.03) PKOS grubunda %59.2, PKOS + Endometriozis grubunda %32.0 ve endometriozis grubunda %26.5 olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Yapılan bu çalışmada İVF/İCSİ tedavi sonuçları hem de gebelik başarısı açısından anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. PKOS ve endometriozisin beraber görüldüğü grup ve endometriozis grubu ile kıyaslandığında PKOS grubunda biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranlarında artış var gibi görülse de yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresine göre veriler düzenlendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir; ancak endometriozis grubunda biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranlarında azalma görülmüş olup bu azalma karıştırıcı faktörlere göre düzenlendiğinde biyokimyasal gebelik oranlarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Literatürde daha önce hem endometriozis hem de PKOS hasta grubun İVF/İCSİ başarısını değerlendiren bir çalışma olmaması nedeniyle çalışmamız özgün ve bu alanda yapılacak çalışmalara referans olacak niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Endometriozis, İntrasitoplazmik Speerm İnjesiyonu, Gebelik

ABSTRACT

Objective: Endometriosis, seen in 2-10% of women of reproductive age, can lead to pelvic pain and infertility. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a significant cause of both menstrual irregularities and androgen excess and can cause ovulation disorders that may lead to infertility. This study primarily aims to investigate clinical and biochemical pregnancy rates as well as the differences in oocyte and embryo quantity and quality, fertilization rates in women with both endometriosis and PCOS compared to those with these conditions separately.

Materials and Methods: This prospective cohort study included 123 patients who applied to Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic Fertility Unit between December 2022 and May 2023 and planned to undergo IVF/ICSI treatments. The patients were divided into three groups: only endometriosis (49 patients), only PCOS (49 patients), and both conditions (25 patients). Patients who are under 18 and over 40 years old, those receiving hormone therapy, those who had ovarian surgery, those with chronic diseases, and those using systemic drugs were excluded from the study. Various data, such as demographic information, hormone levels, ultrasonography findings, and variables in IVF/ICSI cycles, were collected and recorded in the study. The relevant oocyte and embryo information was evaluated by the embryologist, and the embryos were cultured. Pregnancy rates were determined based on beta-hCG values and ultrasonography findings.

Results: A total of 123 patients were examined: 49 (39.8%) were diagnosed with PCOS, 49 (39.8%) with endometriosis, and 25 (20.3%) with both PCOS and endometriosis. The results of the study showed significant differences in several key parameters, such as basal FSH and AMH levels, endometrioma volumes, number of induction days, gonadotropin dose, E2 values on the day of beta-hCG, and endometrium thickness, among these three groups. Also, treatment outcomes such as the number of oocytes, MII number and ratio, number of fertilized oocytes, and quantity and quality of embryos revealed significant differences between the groups.

In particular, the clinical pregnancy rate was 38.8% in the PCOS group, 28.0% in the PCOS + Endometriosis group, and 16.3% in the Endometriosis group. When comparing these results, there is a statistically significant difference between the groups ($p:0.046$). There is also statistically significant difference in the rate of biochemical pregnancy positivity between the groups ($p: 0.03$). The biochemical pregnancy rate was 59.2% in the PCOS group, 32.0% in the PCOS + Endometriosis group, and 26.5% in the endometriosis group

Conclusion: This study concludes, a significant difference between the groups in terms of both IVF/ICSI treatment results and pregnancy success. Although there seems to be an increase in biochemical pregnancy and clinical pregnancy rates in the PCOS group when compared to the group with PCOS and endometriosis and the endometriosis group. When the data were arranged according to age, AMH, BMI and infertility period, no statistically significant difference was observed; however, there was a decrease in biochemical pregnancy and clinical pregnancy rates in the endometriosis group, and when this decrease was adjusted according to confounding factors, it was observed that biochemical pregnancy rates decreased significantly. Since there is no previous study in the literature evaluating the IVF/ICSI success of both endometriosis and PCOS patient groups, our study is unique and will be a reference for studies to be conducted in this area.

Key words: Polycystic Ovarian Syndrome, Endometriosis, Intracytoplasmic Sperm Injection, Pregnancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrium benzeri uterin iç tabakanın uterus dışında görülmesidir [1]. Endometriozis, daha sık üreme çağındaki kadınları etkileyen, östrojene bağımlı olması nedeniyle premenarş ve postmenopozal grupta nadir görülen benign bir hastalıktır. Endometriozisin genel popülasyondaki prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık olarak %2-10 aralığında olduğu düşünülmekte olup bu oranın üreme çağındaki kadınlarda %50'ye kadar yükseldiği tahmin edilmektedir [2, 3]. Bununla beraber kronik pelvik ağrı nedeniyle hastane yatışı olan kadınların %5-21'inde, kronik pelvik ağrısı olan adölesanların %50-75'inde, endometriozis olduğu düşünülmektedir [4]. Ancak çoğu kadında tanı konulamadığı ve tedavi edilemediği düşünülmektedir. Lezyonlar tipik olarak pelviste bulunur, ancak bağırsak, diyafram ve plevral boşluk dahil olmak üzere birçok bölgede ortaya çıkabilir. Endometriozis semptomları arasında, ektopik endometrial doku ve bunun sonucunda oluşan inflamasyon nedeniyle, dismenore, dispareni, kronik ağrı ve infertilite görülebilir. Semptomlar ciddi derecede kişinin hayatını zorlaştıracak düzeye ulaşabilmektedir.

2013 yılında yayınlanan, 27 gözlemsel çalışma ve toplam 8984 kadının dahil edildiği, sistematik bir inceleme ve meta-analizde Harb ve arkadaşları endometriozisi olmayan kadınlara kıyasla, Amerika Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine-ASRM) tarafından sunulan ASRM sınıflandırmasına göre, ASRM evre I/II endometriozisi olan kadınlarda önemli ölçüde daha düşük fertilizasyon oranları bildirmiş olup (rölatif risk [RR] 0.93; %95 güven aralığı [GA] 0.87-0.99; 7 çalışma; 2044 hasta) implantasyon, klinik gebelik veya canlı doğum oranlarında önemli bir azalma göstermemişlerdir. Evre III/IV endometriozisi olan kadınlarda implantasyon oranı (RR 0.79; %95 CI 0.67-0.93; 8 çalışma; 923 hasta) ve klinik gebelik oranı (RR 0.79; %95 GA 0.69-0.91; 14 çalışma; 521 hasta) azalmış ve canlı doğum oranlarında azalmaya doğru bir eğilim (RR 0.86; %95 GA 0.68-1.08; 9 çalışma; 312 hasta) gözlemlenmiştir [5].

Polikistik over sendromu (PKOS) ise kadınlarda hem menstrüel düzensizliklerin hem de androjen fazlalığının önemli bir nedenidir. Polikistik over sendromu, poliklinikte yapılan transvajinal ultrason, hiperandrojenizm bulguları ve düzensiz adet periodları gibi klinik bulgular ile teşhis edilebilir. Revize Rotterdam

Kritleri'ne göre tanı için tanımlanmış üç özellikten en az ikisinin varlığını gerektirmektedir; düzensiz ovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtileri ve ultrasonda polikistik overler [6]. Ovulasyon bozukluğu, infertiliteye yol açmasıyla birlikte PKOS'nin önemli bir özelliğidir ve PKOS'li kadınların da olumsuz gebelik sonuçları mevcuttur.

Hem polikistik over sendromu hem de endometriozis, üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen hastalıklar olup her ikisinin de doğurganlık üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Literatürde endometriozis ve polikistik over sendromunun birlikte görülebildiğini raporlayan çalışmalar vardır ve bu oranın %7-%16 civarında olduğu gösterilmiştir [7-9].

Bu çalışmada infertiliteye neden olan polikistik over sendromu ve endometriozisin beraber görüldüğü olguların bu hastalıkların izole görüldüğü olgularla kıyaslanarak; öncelikle biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik sonuçlarını, ayrıca oosit ve embriyo sayısı ve kalitesi, fertilizasyon oranlarındaki farklılıkları araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS

Endometriozis endometrium benzeri bir dokunun uterin kavite dışında görülmesi olarak tanımlanmış olup endometriozis benzeri semptomlara ilişkin en erken referanslar eski zamanlara kadar izlenebilmektedir. İlk bilimsel tanımı Alman patolog Karl von Rokitansky'ye (1804-1878) atfedilmektedir. 19. yüzyılın ortalarında bugün endometrioma olarak adlandırılan endometriozis kistlerini, overde endometriuma benzeyen materyal içeren kistik kitleler olarak tanımlamış ve "adenomyoma" olarak isimlendirmiştir [10]. Karl Freiherr von Rokitansky, Viyana Tıp Üniversitesi'nde anatomi profesörü olduğu 1999 yılında Viyana'da yayınlan endometriozisin ilk ayrıntılı histopatolojik tanımını temsil eden "Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen" ("Uterin ve over sarkomlarında uterin bezlerin neoplazileri") başlıklı yazısı yayınlamıştır [11].



Resim 1: Karl Freiherr von Rokitansky'nin "Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen" ("Uterin ve over sarkomlarında uterin bezlerin neoplazileri") başlıklı yazısının ilk sayfası [11]

1920lerde John Sampson tarafından yapılan bir çalışma ile endometriozisin ilk kapsamlı klinik tanımı oluşturulmuş ve potansiyel bir mekanizma olarak retrograd menstürasyon teorisi sunulmuştur. Sampson, endometriyal dokunun menstürasyon sırasında salpenkslerden geriye doğru ilerleyebileceğini ve peritoneal boşluğa yerleşerek endometriozise yol açabileceğini gözlemlemiştir [12].

Yirminci yüzyılın sonlarında ve yirmi birinci yüzyılın başlarında, araştırmalar büyük ölçüde endometriozisin altında yatan moleküler ve genetik mekanizmaları, endometriozis ve kısırlık arasındaki ilişkiyi anlamaya ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine odaklanmıştır [13].

2.1.1. Endometriozis Tanımı ve Epidemiyolojisi

Endometriozisin kesin nedeni belirsizliğini korumakla birlikte en yaygın kabul gören teori, menstrüel kanın vücuttan atılması yerine geriye doğru pelvik boşluğa aktığı retrograd menstürasyondur. Bu durum genellikle pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkilidir, ancak semptomlar etkilenen kadınlar arasında büyük farklılıklar gösterebilir [14]. Azalmış fertilite oranları ve kronik ağrı, endometriozisin iki temel klinik özelliğidir. Endometriozis, infertilitenin ana nedenlerinden biridir, ancak her ikisi arasındaki gerçek ilişki belirsiz olup henüz kesin nedenler sunularak anlaşılamamıştır. İleri evre endometriozis ile fertilitenin azalması arasındaki ilişki, pelviste meydana gelen ciddi anatomik ve fonksiyonel anormallikler ile açıklanabilir. Bu hastalar ayrıca, geçirilmiş cerrahiden bağımsız olarak, önemli ölçüde daha düşük over rezerv belirteçlerine sahiptir. Erken evre endometriozisin infertiliteye neden olma olasılığı halen tartışma konusudur [15].

Endometriozis, reproduktif çağıdaki kadınlarda prevalansı ortalama %5-15 görüldüğü tahmin edilmekle birlikte infertil kadınların ise %50'sinde görülen östrojen bağımlı, inflamatuvar bir hastalıktır [10, 16]. Endometriozis implantları en sık olarak overler, Fossa ovarica, sakrouterin ligamentler ve posterior *coul-de-sac*'ta görülmektedir [17]. Fertil kadınlarda rutin kontroller esnasında tesadüfen endometrioma tespit edilip diğer yandan bazı asemptomatik infertil kadınlarda infertilite değerlendirmesi sırasında ilk kez endometriozis tanısı konulması veya ileri evre endometriozisi olan bazı kadınların spontan gebe kalması, endometriozis ve infertilite arasında daha kompleks bir ilişki olduğunu göstermektedir. Minimal veya

hafif endometriozis görülen kadınların %50'sinin spontan gebe kalabildiği bildirilerken orta şiddete endometriozis görülen kadınlarda bu oran %25'in altında olup şiddetli hastalık görülen olguların çok azında spontan gebelik oluşmaktadır [18].

2.1.2. Endometriozis ve Kadın Sağlığı

Endometriozis bir kadının fiziksel sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir. Kronik pelvik ağrı, dismenore ve dispareni yaygın semptomlarken, bazı kadınlarda ayrıca gastrointestinal ve üriner semptomlar da görülebilmektedir. Ayrıca, endometriozis, infertilitenin önde gelen nedenlerinden biri olup etkilenen kadınların yaklaşık %30-50'si gebe kalmakta zorluk yaşamaktadır [19]. Fiziksel semptomların ötesinde, endometriozis psikolojik sağlığı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Endometriozisi olan kadınlar genellikle anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere artan düzeyde psikolojik problemlerini bildirmektedirler. Bu, kronik ağrıya, fertilitenin azalmasına ve genellikle zor tanı almaya bağlı olmaktadır [20]. Endometriozisin kronik seyri ayrıca yaşam kalitesinin düşmesine ve sağlık hizmeti kullanımının artmasına da neden olmaktadır [21].

2.1.3. Endometriozis Tanısı

Endometriozis lezyonlarının laparoskopik tanısı ve histopatolojik doğrulaması geçmişte altın standart tanı yöntemi olarak tanımlanmıştır [22, 23]. Bununla birlikte, görüntüleme yöntemlerinin kalitesindeki ve erişilebilirliğindeki ilerlemeler göz önüne alındığında ve diğer yandan ameliyat riskleri, yüksek nitelikli cerrahlara sınırlı erişim değerlendirildiğinde, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology-ESHRE) 2022 yılında yayınladığı Endometriozis Yönergeleri'nde endometriozis tanısı için görüntüleme (ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme) kullanımı önerilmiş olup negatif bir sonucun endometriozisi, özellikle yüzeysel peritoneal hastalığı dışlamadığı vurgulanmıştır. Ayrıca over kaynaklı endometriozis kistlerinin, yani endometriomaların, ve deneyimli bir kişinin yaptığı transvajinal ultrason ve aynı zamanda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), overdeki endometriomaların ve pelvisteki derin endometriozis lezyonlarının tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir [24].

2.1.4. Endometrioma Volüm Hesabı

Endometrioma volüm hesabında en iyi hesabın yapılmasındaki yaklaşımının belirlenmesi oldukça önemli olup büyük endometriomalar cerrahi müdahale gerektirebilirken, daha küçük olanlar medikal tedaviler ile yönetilebilir. Hacim aynı zamanda tedavinin etkinliğini izlemek için bir temel sağlamakla birlikte özellikle hacimdeki bir azalma genellikle tedavi başarısını göstermektedir [25]. Endometrioma hacminin doğru tahmini, hastalık şiddeti ve ilerlemesinin niceliksel bir ölçüsünü sağladığından, endometriozis için tedavi planlarını yönetmek ve tasarlamak için çok önemlidir.

Geleneksel olarak endometrioma hacmi, ultrasonografi ile değerlendirildiğinde elipsoid formül kullanılarak tahmin edilir. $Hacim = 0,523 \times uzunluk \times genişlik \times yükseklik$ formülü kullanılmaktadır [26]. Ancak, endometrioma morfolojisindeki değişkenliklerin bu yaklaşımın doğruluğunu sınırlayabildiği unutulmamalıdır.

Görüntüleme teknolojilerinde ortaya çıkan gelişmeler, daha doğru hacim tahminleri sunmakla birlikte üç boyutlu (3D) ultrason ve MRG, özellikle düzensiz şekilli veya karmaşık endometriomalar için iki boyutlu ultrasona göre daha doğru sonuçlar sunmaktadır [27]. Tıbbi görüntülemede yapay zekâ uygulamaları, özellikle derin öğrenme teknikleri, endometrioma hacmi hesaplamasının kesinliğini artırma konusunda umut vaat etmektedir. Ön çalışmalar, yapay zekanın geleneksel yöntemlerin sınırlamalarını aşarak endometriomaları doğru bir şekilde tanımlamak ve ölçmek için eğitilebileceğini göstermektedir [28].

2.1.5. Endometriozis Olgularında Anti-Müllerian Hormonun Değerlendirilmesi

Anti Müllerian Hormon (AMH), overde granüloza hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoprotein hormondur [29]. Fizyolojik olarak, AMH'nin ana rolü, follikül gelişimini inhibe ederek over rezervini korumaktır [30]. AMH, primer ve sekonder folliküllerin büyümesini engelleyerek dominant follikül seçimini düzenler. AMH, infertilite değerlendirmesinde önemli bir araç haline gelmiştir. AMH seviyeleri, kadınların cevap vereceği kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokollerinin seçiminde ve yardımcı üreme tekniklerinin sonuçlarının tahmin edilmesinde kullanılır [31].

Son yıllarda yapılan araştırmalar, AMH'nin endometriozis tanısı ve prognoz tahmini için değerli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalar, endometriozis olgularında AMH seviyelerinin düşük olduğunu ortaya koymakla birlikte düşük AMH seviyelerinin, düşük over rezervi ile ilişkili olduğunu ve spontan gebe kalma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir [32]. Ayrıca, AMH seviyeleri, endometriozis tedavisi sonrası spontan gebe kalma olasılığını tahmin etmede de kullanılabilir [33]. Bu nedenle, AMH değerlendirmesi, endometriozisli kadınların infertilite yönetiminde önemini korumaktadır.

2.1.6. Endometriozis Evreleri

Endometriozis birçok formuyla kendini gösterebilmektedir; yüzeysel peritoneal lezyonlardan over kaynaklı kistlere (endometriomalara), genellikle fibroz ve adezyonların eşlik ettiği derin infiltratif nodüllere ve ekstrapelvik lezyonlara kadar çeşitli lokalizasyonlardan kaynaklanan endometriozis formları görülebilmektedir. Endometriozis sınıflamasında kullanılan birçok sınıflandırma tekniği bulunmaktadır. Endometriozisin yönetilmesindeki zorluklardan biri, hastalığın evrelendirilmesi için evrensel olarak kabul edilmiş, standartlaştırılmış bir sistemin olmamasıdır. En yaygın olarak kabul edilen endometriozis sınıflandırma sistemlerinden biri ASRM'nin yayınladığı revize ASRM (rASRM) sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırmada puanlama yapılarak endometriozis evreleri belirlenmektedir. Evre I, minimal hastalık; evre II, hafif hastalık; evre III, orta şiddetli hastalık ve evre IV, şiddetli hastalığı belirtmektedir. rASRM sınıflandırması laparoskopide görülen lezyonların yeri, boyutu, invazyon derinliği ve yönüne dayalıdır [34]. Bu revize sınıflandırma sisteminin de revizyon öncesi sunulan sınıflandırma sisteminin de infertil olgularda gebelik öngörüsü açısından duyarlılığı zayıf bulunmuştur [35, 36].

Amerikan Jinekolojik Laparoskopi Derneği (American Association of Gynaecologic Laparoscopists-AAGL), 2007 yılında yeni bir endometriozis sınıflandırması geliştirmek için bir proje başlatmıştır. AAGL skoru olarak adlandırılan skorun ağrı, infertilite ve cerrahi zorluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak şu ana kadar fertilite öngörüsü ve görüntüleme yöntemleriyle puanlanabilirliği ile ilgili veriler açısından eksiktir [37]. AAGL, endometriozisin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için tasarlanmış bir puanlama sistemi olan ENZIAN

sınıflandırmasını onaylamıştır. Yaygın olarak kullanılan ancak sınırlamaları olan rASRM skorunun aksine, ENZIAN sistemi endometriotik lezyonların üç boyutlu doğasını dikkate alınmaktadır ve derin infiltratif endometriozis değerlendirilmesinde önemlidir [38]. ENZIAN puanlama sistemi üç bölüme ayrılmıştır (A, B, C). A harfi uterosakral bağdaki lezyonları, B harfi vajina veya rektovajinal septumdaki lezyonları ve C harfi rektum veya sigmoid kolondaki lezyonları belirtmektedir. Her harf, 0 ile 3 arasında derecelendirilir ve endometriozis şiddetinin daha bütünsel bir görünümünü ortaya koyar [39]. ENZIAN skortlama sistemi, endometriozis derecesini kategorize etmek için temel bir araç sağlar ve cerrahi tedaviye rehberlik edebilir. Daha ayrıntılı ve doğru bir sınıflandırma sağlayarak hasta danışmanlığına, cerrahi planlamaya ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı olur [38].

Diğer yaygın kullanılan sınıflandırma tekniklerinden biri ise #ENZIAN sınıflandırması. #ENZIAN 2021 yılında ileri sürülmüş ve daha önceki ENZIAN sınıflandırmasının eksiklerini gidermek hedeflenerek düzenlenmiştir. Bu sınıflandırma sisteminde periton, over kaynaklı endometriozis ve adhezyonlar da dahil edilmiş ve endometriozis detaylı bir haritalandırmasını cerrahi veya görüntüleme teknikleri ile sunmak hedeflenmiştir [40]. Yine infertilite ile olan ilişkisine bakıldığında # ENZIAN skorunun gebelik öngörüsündeki başarısı ile bir korelasyon bulunmamıştır [37].

Son olarak diğer bir sınıflandırma sistemi de Endometriozis Doğurganlık İndeksi (Endometriosis Fertility Index-EFİ), diğer sınıflandırmaların aksine infertiliteye odaklanarak infertilitenin daha iyi değerlendirilmesi için uygun bir prognostik skor olarak tasarlanmıştır. Endometriozis cerrahi evrelemesini takiben hastanın fertilitate sonucunu tahmin etmede basit, güçlü ve validasyonu yapılmış klinik bir araç olarak kullanılmaktadır. EFİ, rASRM skoru tarafından verilen bilgileri, obstetrik öyküyü (anne yaşı, infertilite süresi, gebelik) ve salpenksler ile overlerin mevcut fonksiyonel durumunun makroskopik değerlendirmesini birleştirmektedir [41]. Ancak, değerli öngörüler sağlasa da dikkate alınması gereken birkaç limitasyonları vardır. EFİ'nin rASRM puanı üzerinden oluşturulması, potansiyel zayıflıklarından biri olup derin infiltratif endometriozisi yeterince dikkate almaması nedeniyle eleştirilmiştir [42]. Ayrıca EFİ, fertilitenin kritik bir parçası olan over rezervini hesaba katmamaktadır ve antral folikül sayısı (AFS) ve AMH seviyeleri gibi

parametreler, özellikle ileri yaş ve ovaryan cerrahi geçirmiş olgularda gebe kalma olasılığını önemli ölçüde etkileyebilmektedir [43]. EFİ'nin bir diğer potansiyel eksikliği de infertilitede erkek faktörünü dikkate almamasıdır. Sperm kalitesi, spontan gebe kalma şansını büyük ölçüde etkileyebilir ve bunun ihmal edilmesi, cerrahi sonrası fertilitenin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açabilir [44]. EFİ, postoperatif spontan gebelik şansını tahmin etmek için geliştirilmiştir, yardımcı üreme teknolojilerini dikkate almamaktadır [41]. EFİ, endometriozis tanılı kadınlarda postoperatif fertilitayı tahmin etmek için değerli bir araç olsa da limitasyonlar, fertilitenin karmaşıklığını ve kapsamlı değerlendirme ihtiyacını vurgulamaktadır. Mevcut modelleri iyileştirmek ve fertilitayı daha doğru yönetmede daha fazla araştırma gereklidir.

2.1.7. Endometriozis ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Endometriozis tanısı olmayan üreme çağındaki kadınlarda aylık gebelik oranı %30 civarındayken, endometriozisi olan kadınlarda bu oran %2-10 arasındadır [33]. Bu düşük gebelik oranı, minimal endometriozisi olan kadınlar için bile geçerli olabilmektedir. Endometriozis ile düşük fertilitite oranları arasındaki epidemiyolojik ilişki, nedensellik gösteren bir ilişkiye işaret edebilmektedir. Bu durumun altında yatan birkaç hipotez; ovulasyon ve fertilizasyon bozuklukları, düşük oosit ve embriyo kalitesi ve disfonksiyonel implantasyon, periton kaynaklı immünolojik ve inflamatuvar bozukluklar, tubal oklüzyon veya yetersiz hormonal stimülasyon ve progesteron direncine bağlı endometrial reseptivite bozuklukları sayılabilmektedir.

Endometriozis ilişkili infertilitede oosit kalitesindeki düşüklüğün bir neden olabileceğini sunan çalışmalar olmakla birlikte özellikle ileri evre endometriozis ve endometrioma olgularını içeren in vitro fertilizasyon (İVF) çalışmalarında oosit sayısının etkilendiği ancak embriyo kalitesinin veya gebelik sonuçlarının etkilendiği öne sürülmüştür [45]. Diğer yandan endometriozis olgularında İVF sonuçlarını değerlendiren bir metaanalizde ise bu olgularda, diğer İVF endikasyonları olan olgulara kıyasla neredeyse yarısı kadar bir gebelik başarısı görüldüğü ve endometriozisin etkisinin sadece endometriyal reseptivite ile ilişkisi olmayıp aynı zamanda oosit ve embriyonun gelişimi üzerinde de negatif etkisi olabileceği

vurgulanmıştır [46]. Diğer yandan başka bir analiz, diğer infertil gruplarla endometriozis tanılı grup arasında benzer sonuçlar olduğunu ileri sürmüştür [47]. Yakın zamanda yayınlanan bir derleme yazısında Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uygulanan endometrioma olgularında, üreme sonuçları özetlenmiştir. Endometrioma olgularında, endometriozis görülmeyen olgulara kıyasla daha az sayıda MII oositler elde edilmiş olup üreme sonuçlarında başka hiçbir fark tanımlanmamıştır [48]. Literatürle uyumlu başka bir çalışmada da endometrioma görülen kadınların elde edilen ortalama oosit sayısının azaldığı ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu için daha yüksek FSH dozuna ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir [49]. Endometrioma boyutunun etkisi açısından literatür, endometrioma boyutuna göre toplanan oosit sayısında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ve bu da endometrioma boyutundan bağımsız olarak over stimülasyonunun tüm endometrioma olgularında fayda sağlayabileceğini yansıtmaktadır [50].

Derin infiltratif endometriozis (DİE) ile infertilite arasındaki ilişkiye dair mevcut kanıtların yorumlanması oldukça zordur. DİE ile ilgili verilerin çoğu, cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan gelmektedir. Bununla birlikte, DİE görülen olguların %61,3'ünde yüzeysel endometriotik implantlar, %50,5'inde endometriomalar ve %74,2'sinde pelvik adezyonların varlığı gözlenmiş olup olguların %6,5'inde tek başına DİE izole olarak görülmüştür [51]. Adenomyozis ve derin infiltratif endometriozis birlikteliği de sık görülen bir durum olup bu durumda adenomyozisin de fertilitayı etkileyebileceği unutulmamalıdır [14].

Yakın tarihli bir literatür taramasında, Cohen ve ark. in situ barsak endometriozisi olan infertil olgularda YÜT sonrası %37,9 ve kolorektal endometriozisin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra yapılan YÜT sonrası %35 gebelik oranı bildirmiştir. Temel zorluklardan birinin, ilk olarak YÜT'den mi yoksa cerrahiden mi fayda görecektir olgular olduğuna karar vermeyi vurgulanmıştır [52]. Ayrıca, yakın zamanda bildirildiği gibi, spontan ve YÜT sonrası elde edilen gebelikler birlikte değerlendirildiğinde postoperatif gebelik oranları %65,8'e ulaşabilmektedir [53]. Sonuç olarak infertil olgularda endometriozis oldukça heterojen sonuçlar gösterebilmektedir.

2.2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.2.1 Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Epidemiyolojisi

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin durumdur [54]. Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır [55]. PKOS, over fonksiyon bozukluğunun neden olduğu bir sendrom olup en temel özellikleri hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisidir [56]. PKOS, üreme çağındaki kadınlarda en yaygın durumlardan biri olup üreme çağındaki kadınların %5-18'ini etkilemektedir [57]. Ayrıca etkilenen kadınların %68-69'u da teşhis edilememektedir [58].

Ovülasyon bozuklukları, infertilite ile başvuran çiftlerin yaklaşık %25'ini oluşturmakla birlikte, PKOS tanılı kadınlarda anovülasyonun eşlik ettiği infertilite prevalansı %70-80 civarında seyredebilmektedir [59].

2.2.2. Polikistik Over Sendromu ve Kadın Sağlığı

Polikistik Over Sendromu, insülin direnci ve hiperandrojenizm gibi biyokimyasal özelliklerin yanı sıra menstrüel düzensizlikler, hirsütizm, obezite ve infertilite gibi bir dizi klinik semptomla karakterizedir [60]. PKOS'nin bu heterojen doğası, etkilenen kadınlar için tanı, yönetim ve uzun vadeli sağlık etkileri açısından önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. PKOS'nin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin bir etkileşimi olduğu düşünülmektedir [61]. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm iki temel patofizyolojik yönü olup insülin direnci, kompensatuar hiperinsülinemiye yol açarak androjen üretimini artırır ve PKOS'nin karakteristik özelliklerine yol açar [62].

Üreme sağlığının ötesinde PKOS birçok hastalıkla ilişkili olabilmektedir. PKOS metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar gibi çok sayıda sağlık riskiyle ilişkilidir [58]. Bu nedenle hem üreme hem de üreme dışı sağlık yönlerini dikkate alarak PKOS yönetimine bütüncül bir yaklaşım çok önemlidir.

2.2.3. Polikistik Over Sendromu Tanısı

Polikistik over sendromunun teşhis kriterleri, üreme tıbbındaki ve teknolojiye ilerlemelerle birlikte zamanla gelişmiştir. PKOS'nin en eski tanımları, overlerde boyut artışı, hirsütizm ve menstrüel disfonksiyon bulgularına dayanmaktaydı [63]. Ultrasonografideki gelişmeler ve PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin öneminin fark edilmesi, dikkatleri over morfolojisine ve bozukluğun metabolik eşlikçilerine ve sonuçlarına çevirmiştir [64]. PKOS için tanı kriterleri üç grup tarafından sunulmuştur: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri/Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Hastalığı Enstitüsü (NIH/NICHD); Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) ve Androgen Excess ve PCOS Society (AEPCOS) [55, 65, 66]. Bu kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir. PKOS tanısı için günümüzde, 2003 tarihli Rotterdam kriterleri olarak da bilinen ESHRE ve ASRM kriterleri ile belirlenmektedir. PKOS tanısı için 3 tane tanı kriterinden ikisi karşılanmalıdır. Bunlardan ilki oligo/anovulasyon, ikincisi hiperandrojenizm bulgularının klinik (hirsütizm, akne, erkek tipi alopesi) veya biyokimyasal belirteçleri (yüksek serum testosteron seviyeleri) ve üçüncü kriter de polikistik overler olup, transvajinal ultrasonografide 2 ile 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül içeren veya 10 cm³'ün üzerinde over hacminde artış ile tanımlanmıştır. PKOS tanısı için menstrüel bozukluk ve hiperandrojenizmin diğer etiyolojilerinin dışlanması zorunludur [66]. 2006 yılında AEPCOS tarafından PKOS tanı kriterleri (I) hiperandrojenizm (hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi), (II) over disfonksiyonu (oligo/anovülasyon veya polikistik overler) ve diğer androjen fazlalığının veya ilgili bozuklukların dışlanması ile belirlenmiştir [55, 67, 68]. PKOS teşhisi olan kadınların yaklaşık %85'i belirgin menstrüel disfonksiyonu olmakla birlikte en sık görülen menstrüel anormallikleri oligomenore (bir yıl boyunca 8'den az menstrüel siklusun görülmesi) ve amenore olup akne ve androjenik alopesi hirsütizmi takip etmektedir [67]. Hiperandrojenizmin önemli belirteçlerinden biri olan hirsütizm varlığını ve ciddiyetini derecelendirmek için Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, klinik pratikte kullanılan en yaygın yöntemdir [69, 70].

TABLO 1: Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri [55, 65, 66].

		NIH/NICHD 1992	ESHRE/ASRM 2004 (3 kriterden 2' si)	AEPCOS 2006
Hiperandrojenizm	Klinik hiperandrojenizm Akne ya da hirsütizm ya da androjenik alopesi Biyokimyasal hiperandrojenizm Yükselmiş serum androjen seviyesi (Total ya da serbest testosteron)	+	+/-	+
Oligo-anovülasyon	<8 menstrüel siklus/yıl 24 günden az ya da 38 günden uzun süren aralıklarla menstrüel kanama Anovülasyonu dokümente eden midluteal progesteron	+	+/-	+/-
Polikistik Over	En az bir overde 2-9 mm çaplı 12'den fazla folikül >10ml ovaryan hacim	Gerekli değil	+/-	+/-

Diğer androjen fazlalığı veya ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte

PKOS konusunda coğrafi olarak farklı, uluslararası uzmanlardan oluşan Uluslararası PKOS Ağı (International PCOS Network), ESHRE ve ASRM tarafından desteklenen uluslararası kanıta dayalı bir kılavuz geliştirme sürecine dahil olmuştur ve 2018 yılında PKOS ile ilgili 40'tan fazla uluslararası dernek tarafından onaylanan bir kılavuz yayınlanmıştır [6]. AEPCOS derneği, 2014 yılında ovaryan foliküllerin maksimum çözünürlüğünü sağlayan bir ultrasonografi (dönüştürücü frekansı ≥ 8 MHz)

ile polikistik over görünümünü tanımlamak için over başına folikül sayısı eşliğini ≥ 25 olarak düzenlenmesini önermiştir, ancak kullanılan ultrasonografide uygun çözünürlük mevcut değilse, rutin günlük uygulamada polikistik over görünümünü tanımlamak için over başına folikül sayısı kullanmak yerine ovaryan hacmin kullanılması önerilmiştir [71].

2.2.4. Polikistik Over Sendromu ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Polikistik over sendromunda infertilite nedeni olarak anovülasyon düşünüldüğünde, ovülasyonu sağlamaya yönelik stratejiler birinci basamak yaklaşımıdır. Ovülasyon indüksiyonu için tercih edilen bir ilaç klomifen sitrat olup Gebelikte Polikistik Over Sendromu II (Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II-PPCOS II) randomize kontrollü çalışmasında, PKOS tanılı infertil kadınlar arasında önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum ve ovülasyon oranları elde etmede bir aromataz inhibitörü olan letrozolün klomifen sitrata üstünlüğü gösterilmiştir [72, 73]. PPCOS II, Rotterdam kriterlerine göre PKOS teşhisi konan anovülatuar kadınların beş tedavi siklusuna kadar letrozol veya klomifen alacak şekilde randomize edildiği çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışma sonucunda kümülatif canlı doğum oranı klomifen alan kadınlarda %19,1 iken letrozol alan grupta bu oran %27,5 olarak bulunmuştur [73]. PKOS'de ovülatuar disfonksiyonu yönetmek için birinci basamak yaklaşım olarak mevcudiyetine ve artan kullanımına rağmen, ovülasyon indüksiyonu için aromataz inhibitörlerinin kullanımı henüz üreticinin endikasyonlarında bulunmamaktadır; etiket dışı bir kullanımı mevcut olup bu durum ilaç sınıfı, düzenleyici kurumların onayını henüz almamıştır. Letrozol, PKOS'li kadınlarda ve klomifene direnç öyküsü olanlarda ovülasyon indüksiyonu için birinci basamak ajan olarak kullanılabilir.

Klomifen veya letrozol kullanımıyla birden fazla başarılı ovülasyona rağmen başarılı gebelik elde edemeyen PKOS tanılı kadınlar için, riskleri en aza indirirken gebelik elde etme olasılığını en üst düzeye çıkaran bir strateji olarak doğrudan tek embriyo transferi ile in vitro fertilizasyon planlanmaktadır. ESHRE'nin kontrollü over stimülasyonu için 2019 yılında yayınladığı kılavuzda PKOS'li kadınlar için GnRH antagonist protokolünün, gelişmiş güvenlik ve eşit etkinlik açısından önerildiği belirtilmiştir [74]. 2017 yılında Lambalk ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-

analizde GnRH antagonisti veya long GnRH agonist protokolü kullanımına randomize edilmiş PKOS teşhisi olan kadınlarda karşılaştırılabilir bir canlı doğum oranı gösterilmiş ve GnRH antagonisti kullanımının, GnRH agonist protokolüne kıyasla OHSS riskini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir [75]. Kanıtlar, GnRH antagonist protokolünün GnRH agonist protokolü kadar etkili olduğunu ve PKOS'li kadınlarda OHSS riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.

2.3. ENDOMETRİOZİS VE POLİKİSİTİK OVER SENDROMU BİRLİKTELİĞİ

Geleneksel olarak ayrı antiteler olarak kabul edilmekle birlikte, son araştırmalar polikistik over sendromu ve endometriozisin potansiyel olarak örtüştüğünü öne süren kanıtlar sunarak ortak etiyolojik yollar ve tanı, tedavi ve hasta sonuçlarına yönelik çıkarımlar hakkında temel sorulara işaret etmektedir. Klinikte bariz görülen farklılıklara rağmen, birkaç çalışma hem endometriozis hem de PKOS teşhisi konan olgular bildirmiştir [68]. Bu iki tanının bir arada bulunması, bir bozukluğun semptomlarının diğeri tarafından potansiyel olarak maskelenmesi nedeniyle tanısal zorluklar ortaya çıkarabilmektedir. Ek olarak, ortak patofizyolojik yollar ve hasta yönetimi için olası sonuçlar hakkında yeni sorular geçerliliğini korumaktadır.

Hem endometriozis hem de PKOS'nin sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve immün disregülasyon tarafından gelişebildiğine işaret eden kanıtlar vardır [76]. Hormonal dengesizliklerin, genetik faktörlerin ve çevresel tetikleyicilerin rolü dahil olmak üzere bu durumların patofizyolojisindeki potansiyel örtüşmeyi net olarak ortaya koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Endometriozis ve PKOS arasındaki potansiyel ortak noktalar, jinekoloji polikliniğine başvuran kadınlar için kapsamlı tanısal değerlendirmelerin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, sistemik inflamasyonu ve hormonal dengesizlikleri hedef alan tedavilerin her iki durumda da tanı alan kadınlar için tedavi hedefi olabilmesi açısından faydalı olabileceğini düşündürmektedir [77].

Endometriozis ve PKOS'nin bir arada bulunması, araştırma ve klinik uygulama için hem zorluklar hem de fırsatlar sunmaktadır. Bu durumların altında yatan ortak

etiyojik yolları aydınlatmak aynı zamanda teşhis ve tedavi için etkili stratejiler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.4 YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİLERİ (YÜT)

2.4.1. İn Vitro Fertilizasyon

İn Vitro Fertilizasyon (İVF), oositlerin çıkarılmasını, sperm örneğinin alınmasını ve over ile spermin bir laboratuvar ortamında birleştirilmesini içeren bir yardımcı üreme teknolojisidir. Gelişen embriyo daha sonra uterin kaviteye transfer edilir [78]. İVF süreci, ovaryan stimülasyon, oosit aspirasyonu, sperm örneğinin alınması, fertilizasyon ve embriyo transferi gibi birkaç adımı içerir [44]. 1970'lerin sonlarından beri infertilitenin tedavisi olarak kullanılmaktadır ve açıklanamayan infertilite, erkek faktörü infertilite ve yaşa bağlı gelişen infertilite dahil olmak üzere endometriozis ve polikistik over sendromu gibi çok çeşitli infertilite öyküsü olan olguların tedavisinde kullanılmaktadır.

2.4.2. İntrasitoplazmik Sperm İnjesyonu

İntrasitoplazmik Sperm İnjesyonu (İCSİ), öncelikle şiddetli erkek faktöre bağlı infertilite olgularında kullanılan özel bir İVF şeklidir ancak günümüzde kullanımı sadece erkek faktör ile sınırlı kalmamaktadır [79]. İCSİ işlemi oosit aspirasyonunu takiben tek bir spermin doğrudan matür oosite enjekte edilmesini ve laboratuvar ortamında fertilizasyonunu içerir [80]. Hem İVF hem de İCSİ fertilizasyona yardımcı olmayı amaçlasa da bunu başarma yönteminde farklılık gösterdiğine dikkat etmek önemlidir. İVF, oositin bir sperm konsantrasyonuna maruz bırakılmasını ve spermin doğal seçimini içerirken, İCSİ herhangi bir doğal seçim sürecini atlayarak tek bir spermin oosite doğrudan enjeksiyonunu içermektedir [81]. Bununla birlikte, çoğul gebelik riski, ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve yardımcı üreme teknolojileri ile ilişkili fiziksel ve duygusal stres dahil olmak üzere bu tekniklerin risksiz olmadığı unutulmamalıdır [82].

2.4.3 Kontröllü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH)

Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH), İVF ve İCSİ gibi yardımcı üreme teknolojisi protokollerinin merkezinde olan bir prosedürdür. Overlerin daha sonra laboratuvarında fertilizasyon amacıyla alınabilen çok sayıda olgun oosit üretmek üzere uyarılması için hormonal ilaçların kullanılmasını içermektedir. KOH'nin birincil amacı, tipik olarak her menstrüel siklus sırasında tek bir dominant folikülün matürasyonu ve ovülasyonu ile sonuçlanan foliküler atrezinin doğal sürecinin üstesinden gelmektir. Eksojen hormonlar uygulanarak, birden fazla folikülün aynı anda büyümesi için uyarılır ve YÜT prosedürleri için bir oosit kohortu sağlanır[83].

KOH'nin iki ana bileşeni vardır. İlki folikül uyarıcı hormon (FSH) ya da human menopozal gonadotropinler (HMG) ile foliküllerin uyarılması ve ikinci olarak tipik olarak gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonistlerinin veya antagonistlerinin uygulanması yoluyla erken ovülasyonu önleme yöntemidir. HMG, postmenopozal kadınların idrarından ekstrakte edilen ve saflaştırılan iki doğal hormon olan FSH ve lüteinizan hormon (LH) içermekte olup aynı zamanda rekombinant yöntemle de üretilmektedir. FSH, çoklu foliküllerin büyümesini ve gelişimini uyarmak için uygulanır. FSH uygulamasının dozajı ve süresi; yaş, over rezervi ve önceki stimülasyon döngülerine verilen yanıt gibi hasta özelliklerine göre ayarlanabilmektedir [84]. HMG tedavisinin amacı, oosit büyümesi ve sistemik bir inflamatuvar yanıt ile karakterize, potansiyel olarak ciddi bir iyatrojenik komplikasyon olan OHSS'yi hızlandırmadan multifoliküler gelişimi indüklemektir [85]. GnRH agonistleri veya antagonistleri, oositler toplanmaya hazır olmadan önce erken ovülasyona yol açabilecek LH erken dalgalanmasını önlemek için kullanılmaktadır. GnRH agonistleri tipik olarak önceki siklusun luteal fazında (uzun protokol) başlatılırken, GnRH antagonistleri foliküler gelişim başladıktan sonra başlatılır. Agonistler ve antagonistler arasındaki seçim, hastanın uygunluğu, maliyeti ve over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski gibi çeşitli faktörlere bağlıdır [86].

Son zamanlarda, daha hasta dostu ve bireyselleştirilmiş KOH protokollerine doğru bir geçiş olmuştur. Amaç, toplanan oositlerin sayısı ve kalitesi, OHSS riski ve genel hasta deneyimi arasındaki dengeyi optimize etmektir. Örneğin, GnRH antagonist protokollerinin kullanımı, daha kısa süreleri, daha düşük OHSS riskleri ve daha iyi gebelik sonuçları nedeniyle artmaktadır [87]. GnRH antagonist

protokollerinin birincil amacı, erken ovülasyona neden olabilecek ve YÜT prosedürlerinin sonuçlarını tehlikeye atabilecek erken LH dalgalanmasını önlemektir. GnRH antagonist protokolü, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerinin kompetitif inhibisyonuna dayanır. GnRH reseptörlerinin aşırı uyarılması nedeniyle önce alevlenme etkisine neden olan GnRH agonistlerinin aksine, GnRH antagonistleri reseptörlerin anında inhibisyonunu sağlayarak hipofiz bezinden FSH ve LH salınımını önler [86].

Ek olarak, özellikle PKOS olgularında, letrozol ve kломifen sitrat gibi oral ilaçların tek başına veya gonadotropinlerle kombinasyon halinde kullanımı, hafif stimülasyon veya zayıf yanıt verenler için araştırılmaktadır [88]. Laboratuvar teknikleri ve dondurma teknolojisindeki gelişmeler de KOH protokollerini etkilemiştir. Vitrifikasyonun artan başarısıyla, hepsini dondurma stratejisi daha yaygın hale gelmiş ve bu yaklaşım ile taze transfer mecburiyeti ortadan kalkmış ve taze transfer ilişkili OHSS riski olmadan KOH protokollerini mümkün kılmıştır [89].

2.4.4. Oosit Derecelendirilmesi

Oosit puanlaması veya derecelendirmesi, morfolojik özelliklere dayalı olarak oosit kalitesinin subjektif bir değerlendirmesini yaparak en yüksek gelişim potansiyeline sahip oositleri belirlemeyi ve seçmeyi amaçlamaktadır. Bu sayede başarılı fertilizasyon ve devamında embriyo gelişim şansını optimize etmek amaçlanmıştır.

Oosit Puanlaması için Morfolojik Kriterler

Oosit sınıflandırması öncelikle üç morfolojik özelliğin değerlendirilmesine dayanır: sitoplazma, zona pellucida ve perivitellin boşluk (PVB) ile birlikte birinci polar cismin (PB) varlığı [44]. Öncelikle sitoplazma ideal olarak homojen ve yarı saydam olmalıdır. Koyu veya granüler sitoplazma, vakuoller veya kırılğan cisimler gibi anormallikler, oositin gelişimsel potansiyelini olumsuz etkileyebilir [90]. Zona pellucida ise normalde üniformdur ve düzenli bir kalınlığa sahiptir. ZP'nin incilmesi veya kalınlaşması gibi anormallikler potansiyel olarak oositin fertilizasyonunu ve bunun sonucunda oluşan embriyonun implantasyon potansiyelini etkileyebilir [91]. Son olarak, PVB ideal olarak düz ve net olmalıdır, birinci polar body varlığı ise oosit

matürasyonunun bir işaretidir ve oositin mayoz I'i tamamladığını ve fertilizasyon için hazır olan metafaz II aşamasında olduğunu göstermektedir [92].

Oosit Derecelendirme Sistemleri

Yukarıda belirtilen morfolojik kriterlere dayalı olarak oositleri derecelendirmek için çeşitli skrolama sistemleri önerilmiştir. Örneğin, Rienzi ve arkadaşları ilk PB'nin varlığı ve sitoplazmik anomalilerin varlığı veya yokluğunun kombinasyonuna dayalı olarak, oositleri dört sınıfa (sınıf 1 en iyiden; sınıf 4 en kötüye) sınıflandıran bir skrolama sistemini önermiştir [93].

Limitasyonlar ve Yakın Gelecek

Oosit kalitesinin değerlendirilmesinde morfolojik derecelendirmenin faydasına rağmen, gözlemciler arası değişkenliğe bağlı sınırlamalar ve morfolojik özelliklerin oositin sitoplazmik veya genetik bütünlüğü ile her zaman ilişkili olmadığı gerçeği nedeniyle subjektif bir süreç olarak değerlendirilebilmektedir [94]. Hızlandırılmış görüntüleme ve metabolik ve proteomik profil oluşturma gibi invaziv olmayan teknolojilerdeki gelişmeler, oosit kalitesinin daha objektif ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için umut vaat etmektedir [95].

2.4.5. Embriyo Derecelendirilmesi

Embriyo sınıflandırması, İVF ve İCSİ gibi yardımcı üreme teknolojileri sürecinde embriyo kalitelerini ve implantasyon ve sağlıklı bir fetüs gelişimi için potansiyellerini değerlendirmek için embriyoların mikroskobik değerlendirmesini içermektedir.

Bölünme Aşaması Embriyo Derecelendirmesi

Tipik olarak fertilizasyondan sonraki 2. veya 3. günlerde değerlendirilen bölünme aşamasındaki embriyolar, hücre sayısına/blastomere, parçalanma derecesine ve blastomerlerin simetrisine göre derecelendirilir. Yüksek kaliteli bir bölünme aşamasındaki embriyo, minimum parçalanma (<%10) ve eşit boyutlu blastomerlerle tipik olarak 2. günde 4 hücreye ve 3. günde 8 hücreye sahiptir. Embriyolar, çeşitli

derecelendirme sistemleri uygulanarak genellikle sınıf 1 en iyiden; sınıf 4 en kötüye kadar bir ölçekte derecelendirilir [94].

Blastokist Embriyo Derecelendirmesi

Fertilizasyondan sonraki 5. veya 6. günlerde değerlendirilen blastokistler, genişleme derecelerine ve oositten çıkma durumlarına, iç hücre matriksinin (İCM) görünümüne ve trofoektodermin (TE) görünümüne göre derecelendirilir. Gardner ve Schoolcraft sistemi, blastokist sınıflandırması için yaygın olarak kullanılan sistemdir. İCM ve TE için iki harfli bir derece (A=en iyi, B=iyi, C=zayıf) ve genişleme derecesi ve tarama durumu için 1'den (erken blastokist) 6'ya (taranmış blastokist) kadar sayısal bir derece içermektedir [96].

Limitasyonlar ve Yakın Gelecek

Embriyo derecelendirmesi, embriyo kalitesi hakkında değerli bilgiler sağlarken ve de transfer veya kriyoprezervasyon için en iyi embriyo veya embriyoların seçilmesine yardımcı olurken, bunun en önemli limitasyonu subjektif bir süreç olmasıdır. Gözlemciler arası değişkenlik ve embriyo gelişiminin dinamik doğası, tutarlı derecelendirmede zorluklara yol açabilmektedir [97]. Hızlandırılmış görüntüleme teknolojilerindeki son gelişmeler, embriyo gelişiminin daha dinamik ve objektif bir şekilde değerlendirilmesini sağlama konusunda umut vericidir. Embriyo değerlendirmesinde yapay zekâ ve makine öğreniminin kullanımı, embriyo seçiminin öngörücü doğruluğunu iyileştirme potansiyeline sahip aktif bir araştırma alanı olarak görünmektedir [98].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif kohort çalışmaya, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Üremeye Yardımcı Tedavileri Ünitesi'nde Aralık 2022 ile Mayıs 2023 zaman aralığında başvurmuş ve İVF/İCSİ tedavileri gerçekleştirilmesi planlanan 123 hasta dahil edilmiştir. Hastanenin etik kurul heyetinden 21.12.2022 tarih ve 148 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar, sadece endometriozis tanısı alan, sadece polikistik over sendromu tanısı alan ve son olarak hem endometriozis hem polikistik over sendromu tanısı alan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Polikistik over sendromu tanısı 2018 yılında revize edilen Rotterdam kriterlerine göre konulmuştur. Endometriozis tanısı, ultrasonografik olarak endometrioma ve derin infiltratif endometriozis nodülü varlığına göre konulmuştur. Endometrioma volüm hesabı standart formül kullanılarak ($0,523 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{maksimum genişlikteki ön-arka uzunluk}$ çarpılmasıyla) hesaplanmıştır.

18 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalar, herhangi bir hormon tedavisi alan hastalar, ovaryan cerrahi geçirmiş hastalar, kronik hastalığı olan hastalar, son 6 ay içerisinde kombine oral kontraseptif veya herhangi bir hormonal tedavi alan hastalar veya sistemik ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.



Transvajinal yolla yapılan ultrasonografilerde endometriomanın üç kesitte çapları, unilateral veya bilateral endometrioma olması ve derin infiltratif endometriozis nodül varlığı kaydedilmiştir. Çap ölçümleri kaydedildikten sonra standart formülle volüm hesabı yapılmıştır. Yapılan ölçümler Samsung WS80A Ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir. İncelemede EV2-10A intrakaviter prob kullanılmıştır.

Bağımlı ve bağımsız değişken veriler; hastalara ait demografik bilgiler (yaş, vücut kitle indeksi) ve takibinde menstrüel siklusun 2-3. günü bakılan FSH, LH, E2, TSH, PRL değerleri ile AMH değerleri, ultrasonografi bulguları ve İVF/İCSİ sikluslarında kullanılan gonadotropin çeşidi, dozu, gonadotropin ve antagonist kullanım süreleri, trigger şekli, hCG günü estradiol (E2) düzeyi, hCG günü endometrium kalınlığı, toplanan oosit sayısı, oosit puanı ve skoru, MI ve MII oosit sayısı, MII oosit oranı, matürasyon oranı, GV sayısı, çoklu polar body sayısı, empty zona sayısı, dejenere embriyo sayısı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve derecesi, transfer edilen embriyonun günü, geri kalan embriyo sayısı ile biyokimyasal ve klinik gebelik oranları takip edilerek kaydedilmiştir.

Gonadotropin çeşidi olarak FSH, HMG ve ikisinin kombinasyonu kullanılmış olup dozlar indüksiyon gün sayılarındaki doz toplamaları olarak kaydedilmiştir. Trigger şekli, agonist trigger ve hCG trigger olarak iki farklı trigger yöntemi, olgulara özgü olarak kaydedilmiştir.

Oosit değerlendirilmesi dekoronizasyon sonrası matürite ve oosit morfolojisinin değerlendirilmesi, sperm enjeksiyonundan hemen önce oosit aspirasyonundan yaklaşık 2 saat sonra embriyoloji ekibi tarafından hasta dosyasına kaydedilmiştir. Embriyolog tarafından kaydedilen santral sitoplazmik granülasyon, koyu sitoplazma, ooplasmada bol vaküol, düz endoplazmik retikulum birikintileri, geniş perivitellin aralık, perivitellin aralıkta debris, parçalı polar body, kalın/ince zona pellusida, membran rezistansı (kolay/zor geçiş) ve şekil anormallikleri parametrelerine göre değerlendirilerek derecelendirilmiştir. Bu parametrelerin her biri için 1 puan verilmiş olup toplam puan 10'a bölünerek yüzdelik bir oosit skoru olarak raporlanmıştır. Bu skorlandırma tarafımızca belirlenmiştir. İlk polar body ayrılması gözlenen oositler matür kabul edilip İCSİ için kullanılmıştır.

İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu embriyoloji ekibi tarafından bir sperm bir oosit içerisine mikro injeksiyon ile enjekte edilmiştir. Fertilizasyon, İCSI'den yaklaşık 24 saat sonra doğrulanmıştır. Embriyoların, beş gün boyunca, blastokist aşamasına kadar kültürü gerçekleştirilmiştir.

MI ve MII oosit sayısı, MII oosit oranı, matürasyon oranı, GV sayısı, çoklu polar body sayısı, empty zona sayısı, dejenere embriyo sayısı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı sayısal değerleri ile kaydedilmiştir. Embriyo transferlerinin hepsi taze transfer olarak gerçekleştirilmiştir.

Embriyo skorları Gardner sistemine göre embriyoloji ekibi tarafından morfolojik değerlendirme için verilen sayısal değerler kullanılarak kaydedilmiştir. Biyokimyasal gebelik beta-hCG değerinin pozitifliği olarak değerlendirilmiş olup klinik gebelik ise ultrasonografide intrauterin fetal kardiyak aktivitenin gözlenmesi olarak tanımlanmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin  ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmış, test sonucunda anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını belirlemek amacıyla ise Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc testler yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi ile incelenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi bir bağımlı değişkenin bir dizi bağımsız değişkenle ilişkisini incelemek için kullanıldı. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 49 (%39.8) PKOS, 49 (%39.8) endometriozis ve 25 (%20.3) PKOS ve endometriozis (PKOS + Endometriozis) tanılı olmak üzere toplam 123 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir. Tablo 2’de gösterildiği gibi grupların bazal FSH değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun bazal FSH değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Grupların AMH değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun AMH değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların sağ ve sol endometrioma volüm değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun sağ ve sol endometrioma volüm değerinin PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Gruplarda bilateral endometrioma varlığına bakıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p: .046$) ve bilateral endometrioma varlığı PKOS + Endometriozis grubunda %28.0 olup endometriozis grubuna göre (%22.4) daha yüksek bulunmuştur.

DİE varlığı ile grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p: .005$) ve PKOS + Endometriozis grubunda DİE varlığı olan hastaların oranı (%20.0), endometriozis grubuna göre (%10.2) daha yüksek bulunmuştur.

TABLO 2: Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	PKOS	Endometriozis	PKOS + Endometriozis	p
Yaş	30.51 ± 4.34	32.49 ± 5.12	29.60 ± 3.40	.054
VKİ	26.05 ± 3.49	24.21 ± 3.95	25.31 ± 3.37	.065
İnfertilite süresi	5.76 ± 2.98	4.80 ± 3.05	4.88 ± 1.69	.161
Önceki İVF Sayısı	1.37 ± .60	1.37 ± .64	1.48 ± .59	.515
Bazal LH (mIU/ml)	8.09 ± 4.89	5.93 ± 2.47	6.78 ± 3.26	.134
Bazal E2 (pg/mL)	44.29 ± 18.26	51.12 ± 23.43	46.75 ± 24.25	.278
Bazal FSH (mIU/mL)	5.54 ± 1.49	7.68 ± 4.09	5.54 ± 3.89	<.001*
Prolaktin (ng/mL)	19.41 ± 8.81	20.67 ± 11.01	19.76 ± 10.39	.454
TSH (mIU/mL)	2.08 ± .95	2.07 ± 1.02	2.88 ± 10.11	.168
AMH (ng/mL)	6.33 ± 3.50	1.53 ± 1.11	6.92 ± 5.11	<.001*
Sağ OMA volüm (cm ³)	.00 ± .00	18.61 ± 38.58	60.12 ± 236.87	<.001**
Sol OMA volüm (cm ³)	.00 ± .00	7.23 ± 10.28	31.43 ± 112.09	<.001**
Parite				.691
Nullipar	45 (91.8)	42 (85.7)	23 (92.0)	
Primipar / Multipar	4 (8.2)	7 (14.3)	2 (8.0)	
PKOS varlığı				<.001*
Yok	0 (0.0)	49 (100.0)	0 (0.0)	
Var	49 (100.0)	0 (0.0)	25 (100.0)	
Endometriozis varlığı				<.001*
Yok	49 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Var	0 (0.0)	49 (100.0)	25 (100.0)	
Bilateral endometrioma varlığı				.046**
Yok	49 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tek taraf	0 (0.0)	38 (77.5)	18 (72.0)	
Çift taraf	0 (0.0)	11 (22.4)	7 (28.0)	
DİE varlığı				.005**
Yok	49 (100.0)	44 (89.8)	20 (80.0)	
Var	0 (0.0)	5 (10.2)	5 (20.0)	

OMA: Endometrioma. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, SD, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, n (%) olarak ifade edilmiştir. * Anlamlılık değeri olarak p < 0.05 olarak alınmıştır. **Endometriozis ve PKOS + Endometriozis grupları arasında kıyaslanmıştır

Tablo 3'te gruplar arasında tedavi özelliklerini karşılaştırılması gösterilmiştir. Tablo 3'te gösterildiği gibi grupların toplam indüksiyon günü değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur (p=.008) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun toplam

indüksiyon günü değerlerinin PKOS grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların toplam gonadotropin dozu değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun toplam gonadotropin dozu değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Grupların hCG günü E2 değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun hCG günü E2 değerlerinin PKOS grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların hCG günü endometrium kalınlığı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun hCG günü endometrium kalınlığı değerlerinin PKOS grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

TABLO 3: Gruplar arasında tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	PKOS	Endometriozis	PKOS + Endometriozis	p
Toplam indüksiyon günü	9.49 ± 1.75	8.51 ± 1.65	9.36 ± 1.63	.008*
Toplam gonadotropin dozu	1651.02 ± 510.08	2769.39 ± 1061.66	1593.00 ± 493.42	<.001*
Antagonist gün sayısı	5.14 ± 1.55	4.92 ± 1.06	5.00 ± 1.29	.914
hCG günü E2	2629.47 ± 1905.45	1444.78 ± 696.28	1977.96 ± 952.25	<.001*
hCG günü EL (mm)	10.56 ± 1.85	10.00 ± 1.89	9.52 ± 1.75	.008*
Gonadotropin Çeşidi				-
FSH + HMG	1 (2.0)	19 (38.8)	1 (4.0)	
FSH	45 (91.8)	24 (49.0)	23 (92.0)	
HMG	3 (6.1)	6 (12.2)	1 (4.0)	
Trigger Şekli				-
Agonist	6 (12.2)	0 (0.0)	3 (12.0)	
hCG	43 (87.8)	49 (100.0)	22 (88.0)	

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, SD, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, n (%) olarak ifade edilmiştir. * Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Tablo 4'te gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. Tablo 4'te gösterildiği gibi grupların toplanan oosit sayısı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun toplanan oosit sayısı değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların MII sayısı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun MII sayısı değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların MII oranı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=.034$) ve Post-Hoc testler PKOS grubunun MII oranı değerlerinin PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Grupların empty zona sayısı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=.005$) ve Post-Hoc testler PKOS grubunun empty zona sayısı değerlerinin endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Grupların fertilize oosit sayısı (2pn) değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun fertilize oosit sayısı (2pn) değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların elde edilen embriyo sayısı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler Endometriozis grubunun elde edilen embriyo sayısı değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların embriyo derecesi değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler PKOS grubunun embriyo derecesi değerlerinin endometriozis grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Grupların geri kalan embriyo sayısı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<.001$) ve Post-Hoc testler endometriozis grubunun geri kalan embriyo sayısı değerlerinin PKOS grubuna ve PKOS + Endometriozis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

TABLO 4: Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

	PKOS	Endometriozis	PKOS + Endometriozis	p
Toplanan oosit sayısı	14.86 ± 6.87	7.55 ± 4.69	14.36 ± 7.25	<.001*
Oosit skoru	.18 ± .13	.19 ± .12	.18 ± .15	.795
Oosit puanı	2.69 ± 1.93	2.80 ± 1.87	2.68 ± 2.23	.795
MII sayısı	11.35 ± 5.17	4.73 ± 2.96	9.32 ± 4.16	<.001*
MI sayısı	.80 ± 1.47	.88 ± 1.24	1.48 ± 1.83	.080
MII oranı	94.11 ± 9.59	85.14 ± 19.45	87.40 ± 12.53	.034*
Matürasyon oranı	77.34 ± 13.30	66.75 ± 24.77	69.61 ± 19.35	.067
GV sayısı	.88 ± 1.51	1.02 ± 1.76	2.00 ± 2.71	.207
Çoklu polar body sayısı	.14 ± .35	.10 ± .37	.24 ± .60	.522
Empty zona sayısı	1.31 ± 1.29	.59 ± 1.12	.92 ± 1.08	.005*
Dejenere embriyo sayısı	.35 ± .69	.20 ± .61	.40 ± .76	.217
Fertilize oosit sayısı (2pn)	6.88 ± 3.36	3.00 ± 2.18	5.28 ± 2.94	<.001*
Fertilizasyon oranı (2pn/MI)	61.33 ± 17.90	68.03 ± 24.70	56.43 ± 18.09	.117
Elde edilen embriyo sayısı	5.78 ± 3.45	2.86 ± 1.86	5.00 ± 2.43	<.001*
Transfer edilen embriyo günü	3.43 ± .94	3.24 ± .85	2.96 ± .84	.097
Transfer edilen embriyo sayısı	1.18 ± .39	1.29 ± .46	1.08 ± .28	.106
Embriyo derecesi	1.54 ± .49	1.92 ± .52	1.98 ± .42	<.001*
Geri kalan embriyo sayısı	4.59 ± 3.43	1.57 ± 1.81	3.92 ± 2.38	<.001*

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, SD, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, n (%) olarak ifade edilmiştir. * Anlamlılık değeri olarak p < 0.05 olarak alınmıştır.

Tablo 5'te gösterildiği gibi, grup türü ile klinik gebelik arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=.046) ve PKOS grubunda klinik gebeliğin pozitif olma oranı (%38.8), PKOS + Endometriozis grubuna (%28.0) ve endometriozis grubuna (%16.3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda grup türü ile biyokimyasal gebelik arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=.003) ve PKOS grubunda biyokimyasal gebeliğin pozitif olma oranı %59.2, PKOS + Endometriozis

grubuna %26.5 ve endometriozis grubuna %32 göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur

TABLO 5: Gruplar arasında biyokimyasal ve klinik gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	PKOS	Endometriozis	PKOS + Endometriozis	p
Biyokimyasal gebelik				.003
Yok	20 (40.8)	36 (73.5)	17 (68.0)	
Var	29 (59.2)	13 (26.5)	8 (32.0)	
Klinik gebelik				.046
Yok	30 (61.2)	41 (83.7)	18 (72.0)	
Var	19 (38.8)	8 (16.3)	7 (28.0)	

Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, n (%) olarak ifade edilmiştir. * Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Tablo 6’da gösterildiği gibi endometriozis grubu ve PKOS ve endometriozis grubuna göre referans olarak alındığında PKOS grubunda biyokimyasal gebeliğin anlamlı olarak pozitif görüldüğü ($p=.010$), buna karşın yaş, AMH, VKİ, infertilite süresi düzeltildiğinde [53] ise bu anlamlılığın kaybolduğu bulunmuştur ($p=.757$).

PKOS grubu ve PKOS ve endometriozis grubuna göre referans olarak alındığında endometriozis grubunda olanlarda biyokimyasal gebeliğin anlamlı olarak pozitif görülmediği ($p=.686$), buna karşın yaş, AMH, VKİ, infertilite süresi düzeltildiğinde ise anlamlı olarak pozitif görüldüğü bulunmuştur ($p=.011$).

TABLO 6: Biyokimyasal gebelik için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Biyokimyasal Gebelik Yok	Biyokimyasal Gebelik Var	Unadjusted OR %95 CI	p	Adjusted OR %95 CI	p
Referans grup (endometriozis, PKOS+endometriozis)	53 (72.6)	21 (42.0)	Referans			
PKOS	20 (27.4)	29 (58.0)	3.295 (1.327- 8.184)	.010	.809 (.212- 3.086)	.757
Referans grup (PKOS, PKOS+endometriozis)	37 (50.7)	37 (74.0)	Referans			
Endometriozis	36 (49.3)	13 (26.0)	.812 (.295- 2.233)	.686	.245 (.083- .724)	.011

Yaş, AMH, VKİ, Infertilite süresi için adjust edilmiştir.

Tablo 7’de gösterildiği gibi endometriozis grubu ve PKOS ve endometriozis grubuna göre PKOS grubunda olanlarda klinik gebeliğin anlamlı olarak pozitif görülmediği (p=.242). Ayrıca yaş, AMH, VKİ, infertilite süresi düzeltildiğinde de benzer olarak ön görmediği bulunmuştur (p=.216).

PKOS ve PKOS ve endometriozis grubuna göre referans olarak alındığında endometriozis grubunda grubunda olanlarda klinik gebeliğin anlamlı olarak pozitif görülmediği (p=.360). Ayrıca yaş, AMH, VKİ, infertilite süresi düzeltildiğinde de benzer olarak ön görmediği bulunmuştur (p=.216).

TABLO 7. Klinik gebelik için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

		Klinik Gebelik yok	Klinik Gebelik var	Unadjusted OR %95 CI	p	Adjusted OR %95 CI	p
Referans (endometriozis, PKOS+endometriozis)	grup	59 (66.3)	15 (44.1)	Referans			
PKOS		30 (33.7)	19 (55.9)	1.993 (.627-6.332)	.242	2.540 (.579-11.136)	.216
Referans grup (PKOS, PKOS+endometriozis)		57 (64.0)	28 (82.4)	Referans			
Endometriozis		32 (36.0)	6 (17.6)	.614 (.216-1.746)	.360	.487 (.161-1.467)	.201

Yaş, AMH, VKİ, Infertilite süresi için adjust edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, hastaların bazal FSH ve AMH değerlerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu sonuçlar, PKOS ve endometriozis hastalarının hormonal ve anatomik düzeyde önemli farklılıklar gösterdiğini belgelemektedir. Beklediğimiz gibi endometriozis grubunda AMH over rezervinin daha düşük olmasından ötürü düşük çıkmıştır. Endometriozis hastalarında daha yüksek FSH seviyeleri ve daha düşük AMH seviyeleri bu hastaların over rezervinin azalmış olduğuna işaret etmektedir. 2011 yılında Kitajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35 yaş altındaki 20 hastanın over korteks dokuları incelenmiş ve endometriomaların over rezervi üzerindeki olumsuz etkilerini değerlendirilerek foliküler yoğunluğun endometrioma olan overde anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur [99]. Ayrıca Fanchin ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir yayında da 75 infertil kadının siklusun üçüncü gününde bakılan AMH düzeyleri kaydedilmiş ve diğer hormon belirteçlerine göre over folikül sayısı ile daha güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu nedenle AMH, over rezervini değerlendirmek ve infertilite tedavilerinde over yanıtını tahmin etmek için daha güvenilir bir gösterge olarak yorumlanmıştır [100]. Diğer yandan, PKOS hastalarında daha yüksek AMH seviyeleri ve daha düşük FSH seviyeleri görülmüştür. Bu durum, bu hastaların polikistik overlerinin daha fazla antral folikül içerdiğini ve bu foliküllerin FSH'a daha az duyarlı olduğunu göstermektedir. PKOS ve endometriozisin beraber görüldüğü grupta AMH yüksekliği over rezervinin baştan yüksek olduğuna ve endometriomanın eklenmesiyle de bu rezervin laboratuvar olarak çok etkilenmediğine işaret etmektedir. Dolayısıyla bu bulgular, PKOS ve endometriozisin beraber görüldüğü olgularda over rezervinin PKOS hastalarına daha yakın olabileceğini düşündürmektedir.

Tedavi sürecine dair bulgularda, toplam indüksiyon günü ve toplam gonadotropin dozlarında anlamlı fark izlenmiştir. Öncelikle toplam indüksiyon gününe bakıldığında sadece PKOS görülen olgularda indüksiyon günü daha yüksek bulunmuştur. Bu durum PKOS hastalarında dirençli olgularda doz konusunda OHSS riski açısından tedbirli yaklaşıldığı için indüksiyon gün sayısının daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Diğer yandan endometriozis olgularında toplam gonadotropin dozu en yüksek, toplam indüksiyon günü en az izlenmiştir. Düşük over

rezervi olgularında toplam indüksiyon günün uzun olmasını bekleriz ancak düşük over rezervi olan endometriozis olgularında luteal fazın kısa olması ve erken folikül gelişimi ile ilişkili olması ile de açıklanabilmektedir. Bu sonuçlar tedavi sürecinin hızlandırılması ve potansiyel yan etkilerin azaltılması ile hastaların yaşam kalitesinin artırılması açısından umut vericidir. Daha az gonadotropin süresi ile birlikte hastalar, tedavi sürecinde daha az stres ve anksiyeteye maruz kalmakla birlikte, genel yaşam kalitelerini iyileşmesi açısından önem arz etmektedir.

Toplanan oosit sayısı, MII sayısı, MII oranı, fertilize oosit sayısı ve elde edilen embriyo sayısı, embriyo derecesi ve geriye kalan embriyo sayısı bakımından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu değerler beklenildiği üzere endometriozis grubundan en az; ancak PKOS ve endometriozisin beraber görüldüğü olgularda bu sayı yaklaşık olarak sadece PKOS görülen olgulardaki sayı ile aynı bulunmuştur. Bu bulgular, endometriozisin oosit toplama ve olgunlaşma sürecine olumsuz etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, literatürde yapılan önceki çalışmalarla tutarlıdır. Daha önce bahsedildiği gibi Kitajima ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları çalışmada endometriozis tanılı hastalarda düşük oosit sayısı raporlamışlardır [99]. PKOS grubunda ve PKOS endometriozis beraber görüldüğü grupta toplam oosit sayısı anlamlı olarak daha fazla görülse de oosit skorları her 3 grup için de benzer sonuçlar göstermektedir. Nikbakht ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı 135 hastayı kapsayan vaka kontrol çalışmasında da PKOS hastalarında istatistiksel olarak daha yüksek oosit sayıları elde edilse de oosit kalitesinde belirgin bir fark izlenmemiştir [101]. Ayrıca, PKOS grubunda MII oranı, PKOS + endometriozis grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, PKOS grubunda oositlerin olgunlaşma sürecine endometriozise kıyasla daha az etkisi olabileceğini gösteriyor olabilir, ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmek gerekir. PKOS grubunda empty zona sayısının endometriozis grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu, PKOS hastalarında zona pellucida anormalliklerinin daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir. PKOS, oosit kalitesini ve dolayısıyla embriyo gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Uk ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı bir retrospektif kohort çalışmasında PKOS hastalarında 1496 MII oosit değerlendirilmiştir gözlemlenen zona pellucida anomalileri ile bu sonuçlar paralellik göstermektedir [102]. Ayrıca endometriozis grubunda fertilize oosit sayısı

ve elde edilen embriyo sayısı, PKOS ve PKOS ve endometriozisin beraber görüldüğü gruplara kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgular, endometriozisin fertilizasyon ve embriyo gelişimini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, endometriozis tanılı kadınların tedavi sürecinde daha fazla destek ve dikkat gerektirebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, 2015 yılında Hamdan ve ark. tarafından endometriomanın İVF/İCSİ sonuçlarına etkisi üzerine yaptıkları meta analizdeki sonuçlar ile değerlendirildiğinde sonuçlar uyumludur [103]. Fertilizasyon oranına tüm gruplar için bakıldığında bu oranın kabul edilebilir düzeylerde olduğu ve değişmediği görülmüştür. Tedavi sonuçları ile ilgili son olarak, embriyo derecesi ve geri kalan embriyo sayısında da anlamlı farklılıklar bulunmuştur. PKOS grubunda embriyo derecesinin endometriozis ve PKOS + endometriozis gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu, PKOS hastalarında hormonal dengesizliğinin yarattığı toksik etkinin embriyo kalitesi üzerinde endometriozise göre daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Endometriozis grubunda geri kalan embriyo sayısının PKOS ve PKOS+endometriozis gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum, endometriozis hastalığının, embriyo kalitesi ve elde edilebilecek embriyo sayısını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, Qiao ve arkadaşlarının PKOS'ta düşük embriyo kalitesi ve endometriozisli hastalarda düşük embriyo sayısı hakkında yayınladıkları derleme ile de uyumludur [104].

Bu çalışma sonucuna göre PKOS, endometriozis ve PKOS + endometriozis grupları birbiri ile kıyaslandığında klinik gebelik sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur; PKOS grubunda klinik gebeliğin pozitif olma oranı %38,8, PKOS + endometriozis grubunda %28,0 ve endometriozis grubunda %16,3 olarak bulunmuştur. Ayrıca biyokimyasal gebelik pozitiflik oranlarına bakıldığında da her üç grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur PKOS grubunda biyokimyasal gebeliğin pozitif olma oranı %59,2; PKOS + endometriozis grubunda %26,5 ve endometriozis grubunda %32 olarak bulunmuştur.

PKOS veya endometriozis nedeniyle İCSİ yapılan olgularda biyokimyasal gebeliğin oluşumu üzerindeki etkilerine bakıldığında, PKOS grubunda biyokimyasal gebelik görülme ihtimali, endometriozis ve PKOS ve endometriozis grupları referans alındığında daha yüksek görünmektedir. Bu etki düzeltilindiğinde (yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresi dikkate alındığında) anlamlı olmaya devam etmektedir. Bu, PKOS'nin

biyokimyasal gebelik üzerindeki etkisinin, diğer faktörler tarafından etkilenebileceğini gösterir. Endometriozis grubunda ise biyokimyasal gebelik görülme ihtimali, PKOS ve PKOS ve endometriozis grupları referans alındığında daha düşük görünmektedir. Bu etki, diğer faktörler (yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresi) dikkate alındığında da anlamlıdır. Bu, endometriozis olan kişilerin biyokimyasal gebelik yaşama olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak Hamdan ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı 33 çalışmayı içeren metaanalizde endometriomasi olmayan kadınlarla kıyaslandığında endometrioma görülen kadınların üreme sonuçlarının benzer olduğu raporlanmıştır [103].

Çalışmada PKOS grubunda diğer iki grup ile kıyaslandığında biyokimyasal gebeliğin pozitiflik ihtimali 3,295 kat artmıştır (OR 3,295; %95 GA 1.327-8.184) ancak yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresine göre düzeltilindiğinde çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu oran 0,809 olarak bulunmuştur (OR 0,809; %95 GA 0,212-3,086) ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer yandan endometriozis grubu diğer iki grup ile kıyaslandığında biyokimyasal gebeliğin pozitiflik ihtimali 0,812 kat azalmıştır (OR 0,812; %95 GA 0,295-2,233) ve yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresine göre düzeltilindiğinde çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu oran daha da azalmış olarak bulunmuştur (OR 0,245; %95 GA 0,083-0,724) ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır. Klinik gebelik açısından da bu gruplar değerlendirilmiştir. PKOS grubunda diğer iki grup ile kıyaslandığında klinik gebeliğin pozitiflik ihtimali 1,993 kat artmıştır (OR 1,993; %95 GA 0,627-6,332) ve yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresine göre düzeltilindiğinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu artış 2,540 kat (OR 2,540; %95 GA 0,579-11,136) olarak bulunmuştur. Endometriozis grubu diğer iki grup ile kıyaslandığında klinik gebeliğin pozitiflik ihtimali 0,614 kat azalmış olup (OR 0,614; %95 GA 0,216-1,746) yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresine göre düzeltilindiğinde çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu oran daha da azalmış (OR 0,487; %95 GA 0,161-1,467) olarak bulunmuştur. Klinik gebelik pozitifliğinde bulunan bu değerlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE ZAYIF YÖNLERİ

Yapılan literatür taramasında günümüze kadar PKOS ve endometriozis birlikte bulunan hastaların IVF sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. PKOS ve endometriozis kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmesi ve prospektif olarak gözlenmesi de göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız tasarımı ve sonuçları itibarıyla yapılacak çalışmalara referans olacak niteliktedir.

Her ne kadar erkek faktör infertilitesi dışlanmış olsa da İCSİ öncesi hazırlanan semen örneklerinin spermioqram sonuçlarının çalışmaya dahil edilmemesi İCSİ sonuçlarında erkeğe ait nedenleri net ortaya konulamamasına neden olmuş olabilir. Çalışmaya açıklanamayan infertilite grubu dahil edilmesi sonuçlardaki farkların yorum gücünü artıracaktır. Aynı zamanda pozitif klinik gebelik sonuçlarının perinatal sonuçlarını ve canlı doğum oranlarını dahil eden daha kapsamlı çalışmalar yapılarak literatürdeki bilgi eksiklerini gidermek son derece önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada hem İVF/İCSİ tedavi sonuçları hem de gebelik başarısı açısından anlamlı olarak farklılıklar bulunmuştur. PKOS ve endometriozisin beraber görüldüğü grup ve endometriozis grubu ile kıyaslandığında PKOS grubunda biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranlarında artış var gibi görülse de yaş, AMH, VKİ ve infertilite süresine göre veriler düzeltildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir; ancak endometriozis grubunda biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranlarında azalma görülmüş olup bu azalma karıştırıcı faktörlere göre düzenlendiğinde biyokimyasal gebelik oranlarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Literatürde daha önce hem endometriozis hem de PKOS hasta grubun İVF/İCSİ başarısını değerlendiren bir çalışma olmaması nedeniyle bu çalışma özgün ve bu alanda yapılacak çalışmalara referans olacak niteliktedir.

7. KAYNAKÇA

1. Zondervan, K.T., et al., Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. 4(1): p. 9.
2. Eskenazi, B. and M.L. Warner, Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997. 24(2): p. 235-58.
3. Meuleman, C., et al., High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*, 2009. 92(1): p. 68-74.
4. Zondervan, K.T., C.M. Becker, and S.A. Missmer, Endometriosis. *N Engl J Med*, 2020. 382(13): p. 1244-1256.
5. Harb, H.M., et al., The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2013. 120(11): p. 1308-20.
6. Teede, H.J., et al., Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2018. 33(9): p. 1602-1618.
7. Singh, K.B., Y.C. Patel, and J. Wortsman, Coexistence of polycystic ovary syndrome and pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol*, 1989. 74(4): p. 650-2.
8. Hager, M., et al., The Prevalence of Incidental Endometriosis in Women Undergoing Laparoscopic Ovarian Drilling for Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2019. 8(8).
9. Dinsdale, N.L. and B.J. Crespi, Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evol Appl*, 2021. 14(7): p. 1693-1715.
10. Giudice, L.C. and L.C. Kao, Endometriosis. *Lancet*, 2004. 364(9447): p. 1789-99.
11. Hudelist, G., J. Keckstein, and J.T. Wright, The migrating adenomyoma: past views on the etiology of adenomyosis and endometriosis. *Fertil Steril*, 2009. 92(5): p. 1536-43.
12. Sampson, J.A., Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*, 1927. 3(2): p. 93-110 43.
13. Bulun, S.E., Endometriosis. *N Engl J Med*, 2009. 360(3): p. 268-79.
14. Vercellini, P., et al., Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28(6): p. 704-13.
15. Didziokaite, G., et al., Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(4).
16. Rogers, P.A., et al., Research Priorities for Endometriosis. *Reprod Sci*, 2017. 24(2): p. 202-226.
17. Mehedintu, C., et al., Endometriosis still a challenge. *J Med Life*, 2014. 7(3): p. 349-57.
18. Olive, D.L., et al., Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 1985. 44(1): p. 35-41.
19. Bulletti, C., et al., Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*, 2010. 27(8): p. 441-7.
20. Culley, L., et al., The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*, 2013. 19(6): p. 625-39.

21. Facchin, F., et al., Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2015. 36(4): p. 135-41.
22. Dunselman, G.A., et al., ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014. 29(3): p. 400-12.
23. Eskenazi, B., et al., Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*, 2001. 76(5): p. 929-35.
24. Becker, C.M., et al., ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*, 2022. 2022(2): p. hoac009.
25. Alborzi, S., et al., The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol*, 2019. 18(4): p. 312-322.
26. Georgievska, J., et al., Ovarian reserve after laparoscopic treatment of unilateral ovarian endometrioma. *Acta Inform Med*, 2014. 22(6): p. 371-3.
27. Van Holsbeke, C., et al., Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 35(6): p. 730-40.
28. Sivajohan, B., et al., Clinical use of artificial intelligence in endometriosis: a scoping review. *NPJ Digit Med*, 2022. 5(1): p. 109.
29. Nelson, S.M. and A. La Marca, The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online*, 2011. 23(4): p. 411-20.
30. Broer, S.L., et al., Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(5): p. 688-701.
31. La Marca, A., et al., Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 2010. 16(2): p. 113-30.
32. Safdarian, L., et al., Investigation of anti-mullerian hormone (AMH) level and ovarian response in infertile women with endometriosis in IVF cycles. *Int J Reprod Biomed*, 2018. 16(11): p. 719-722.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*, 2004. 82 Suppl 1: p. S40-5.
34. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 1997. 67(5): p. 817-21.
35. Guzick, D.S., et al., Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 1997. 67(5): p. 822-9.
36. Fruscalzo, A., et al., Endometriosis and Infertility: Prognostic Value of #Enzian Classification Compared to rASRM and EFI Score. *J Pers Med*, 2022. 12(10).
37. Abrao, M.S., et al., AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021. 28(11): p. 1941-1950 e1.
38. Haas, D., et al., Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 286(3): p. 667-70.

39. Tuttlies, F., et al., [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol*, 2005. 127(5): p. 275-81.
40. Keckstein, J., et al., The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021. 100(7): p. 1165-1175.
41. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 2010. 94(5): p. 1609-15.
42. Vercellini, P., et al., Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod*, 2006. 21(10): p. 2679-85.
43. La Marca, A. and S.K. Sunkara, Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(1): p. 124-40.
44. Niederberger, C., et al., Forty years of IVF. *Fertil Steril*, 2018. 110(2): p. 185-324 e5.
45. Suzuki, T., et al., Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2005. 83(4): p. 908-13.
46. Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su, and C. Coutifaris, Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2002. 77(6): p. 1148-55.
47. Stern, J.E., et al., Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *J Assist Reprod Genet*, 2013. 30(11): p. 1445-50.
48. Alshehre, S.M., et al., The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2021. 303(1): p. 3-16.
49. Senapati, S., et al., Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*, 2016. 106(1): p. 164-171 e1.
50. Bourdon, M., et al., Influence of endometrioma size on ART outcomes. *Reprod Biomed Online*, 2022. 45(6): p. 1237-1246.
51. Somigliana, E., et al., Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod*, 2004. 19(1): p. 168-71.
52. Cohen, J., et al., Finding the balance between surgery and medically-assisted reproduction in women with deep infiltrating endometriosis. *Minerva Ginecol*, 2016. 68(6): p. 642-52.
53. Roman, H., et al., Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. *Hum Reprod*, 2015. 30(3): p. 558-68.
54. Bozdag, G., et al., The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2016. 31(12): p. 2841-2855.
55. 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.

56. Laven, J.S., et al., New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv*, 2002. 57(11): p. 755-67.
57. Joham, A.E., et al., Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022. 10(9): p. 668-680.
58. 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.
59. Melo, A.S., R.A. Ferriani, and P.A. Navarro, Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015. 70(11): p. 765-9.
60. Norman, R.J., et al., Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 2007. 370(9588): p. 685-97.
61. Goodarzi, M.O., et al., Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2011. 7(4): p. 219-31.
62. Diamanti-Kandarakis, E. and A. Dunaif, Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*, 2012. 33(6): p. 981-1030.
63. Stein IF, L.M., Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935. 29: p. 181.
64. Raj, S.G., et al., Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1978. 52(2): p. 169-71.
65. Lujan, M.E., D.R. Chizen, and R.A. Pierson, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008. 30(8): p. 671-679.
66. Rotterdam, E.A.-S.P.c.w.g., Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004. 19(1): p. 41-7.
67. Azziz, R., et al., The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009. 91(2): p. 456-88.
68. Kristin J. Holoch, R.F.S., David A. Forstein, Paul B. Miller, H. Lee Higdon, III, Creighton E. Likes, Bruce A. Lessey, Coexistence of polycystic ovary syndrome and endometriosis in women with infertility. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 2014. 6(2) p. 79-83.
69. Hatch, R., et al., Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1981. 140(7): p. 815-30.
70. Ferriman, D. and J.D. Gallwey, Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961. 21: p. 1440-7.
71. Dewailly, D., et al., Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(3): p. 334-52.
72. Legro, R.S., et al., The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Contemp Clin Trials*, 2012. 33(3): p. 470-81.
73. Legro, R.S., et al., Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2014. 371(2): p. 119-29.

74. Ovarian Stimulation, T., et al., ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(dagger). *Hum Reprod Open*, 2020. 2020(2): p. hoaa009.
75. Lambalk, C.B., et al., GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*, 2017. 23(5): p. 560-579.
76. Vigano, P., et al., Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004. 18(2): p. 177-200.
77. Escobar-Morreale, H.F., Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. 14(5): p. 270-284.
78. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, a.a.o., Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2020. 113(3): p. 533-535.
79. Practice Committees of the American Society for Reproductive, M. and a.a.o. the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address, Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2020. 114(2): p. 239-245.
80. Palermo, G.D., Q.V. Neri, and Z. Rosenwaks, To ICSI or Not to ICSI. *Semin Reprod Med*, 2015. 33(2): p. 92-102.
81. Barratt, C.L.R., et al., The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*, 2017. 23(6): p. 660-680.
82. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o. and M. Practice Committee of the American Society for Reproductive, Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*, 2016. 106(7): p. 1634-1647.
83. Fauser, B.C., et al., Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 709-15.
84. De Geyter, C., et al., ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*, 2020. 2020(1): p. hoz038.
85. Vlahos, N.F. and O. Gregoriou, Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1092: p. 247-64.
86. Al-Inany, H.G., et al., Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4): p. CD001750.
87. Roque, M., et al., Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*, 2019. 25(1): p. 2-14.
88. Polyzos, N.P. and P. Devroey, A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*, 2011. 96(5): p. 1058-61 e7.
89. Vuong, L.N., et al., IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med*, 2018. 378(2): p. 137-147.

90. Ebner, T., et al., Selection based on morphological assessment of oocytes and embryos at different stages of preimplantation development: a review. *Hum Reprod Update*, 2003. 9(3): p. 251-62.
91. Balaban, B., et al., A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod*, 2008. 23(9): p. 1976-82.
92. Setti, A.S., et al., Relationship between oocyte abnormal morphology and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. 159(2): p. 364-70.
93. Rienzi, L., G. Vajta, and F. Ubaldi, Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update*, 2011. 17(1): p. 34-45.
94. Medicine, A.S.I.R. and E.S.I.G. Embryology, Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*, 2011. 22(6): p. 632-46.
95. Sirard, M.A., 40 years of bovine IVF in the new genomic selection context. *Reproduction*, 2018. 156(1): p. R1-R7.
96. Gardner, D.K. and W.B. Schoolcraft, Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1999. 11(3): p. 307-11.
97. Rienzi, L., et al., Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*, 2017. 23(2): p. 139-155.
98. Khosravi, P., et al., Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digit Med*, 2019. 2: p. 21.
99. Kitajima, M., et al., Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 2011. 96(3): p. 685-91.
100. Fanchin, R., et al., Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*, 2003. 18(2): p. 323-7.
101. Nikbakht, R., et al., Evaluation of oocyte quality in Polycystic ovary syndrome patients undergoing ART cycles. *Fertil Res Pract*, 2021. 7(1): p. 2.
102. Uk, A., et al., Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022. 20(1): p. 7.
103. Hamdan, M., et al., The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2015. 21(6): p. 809-25.
104. Qiao, J. and H.L. Feng, Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*, 2011. 17(1): p. 17-33.