



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

İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİSİ YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA OOSİT TOPLAMA İŞLEMİNİN HORMONAL PARAMETRELER VE TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Hakan Bilgesoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2020





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

İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİSİ YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA OOSİT TOPLAMA İŞLEMİNİN HORMONAL PARAMETRELER VE TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Hakan Bilgesoy

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semra Kayataş Eser

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim sürecindeki emeklerinden dolayı, Hastane Başhekimimiz ve tez danışmanım Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlık ve tez sürecimde desteğini her zaman arkamda hissettiğim, kendisinden mesleki anlamda çok şey öğrendiğim ve birlikte çalışma imkânı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli tez yardımcı uzmanım Dr. Öğr. Üyesi M. Banu Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan, birlikte keyifle çalıştığım değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa Eroğlu, Doç. Dr. Sadık Şahin, Doç. Dr Erbil Çakar, Doç. Dr. Oya Demirci, Doç. Dr. Çetin Kılıççı, Doç. Dr. Ahmet Eser, Doç. Dr. H.Tayfun Kutlu, Doç. Dr. Ebru Çöğendez, Doç Dr. Belgin Devranoğlu, Doç. Dr. Pınar Kumru, Doç. Dr. Evrim Bostancı Ergen, Doç. Dr. Çiğdem Yayla Abide, Op. Dr. Elif Tozkır, Op. Dr Oya Pekin, Op. Dr Habibe Ayvacı Taşan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinin yanında, desteğini her zaman arkamda hissettiğim Doç. Dr İlhan Şanverdi, Doç Dr. Enis Özkaya, Op. Dr. Resul Karakuş, Op. Dr. Sultan Seren Karakuş'a,

Eşkıdemlerim Dr. Merve Albayrak, Dr. Selma Atiye Kılıç, Dr. Ezgi Darıcı ve sonradan aramıza katılan, beraber çalışmaktan keyif aldığımız Op. Dr. Eralp Bulutlara'a ve adını sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan ve her koşulda en büyük destekçim ailem, annem Huriye Bilgesoy, babam ve öğretmenim Mehmet Bilgesoy, ablam Tuba Bilgesoy Kaya'ya,

Üniversite 2.yılımdan itibaren yanımda olan, her kararımın arkasında, iyi ve kötü günde beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, böylesine zor bir bölümde bana her zaman destek olan, biricik eşim Dr. Ceren Bilgesoy'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR vii
ŞEKİLLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Tarihçe 2
2.1.3. Tanı Kriterleri 2
2.1.4. Prevalans 4
2.1.5. Patofizyoloji 4
2.1.6. Klinik Bulgular 9
2.1.7. PKOS Ultrason Bulguları 14
2.1.8. PKOS Laboratuvar Bulguları 16
2.1.9. PKOS'un Uzun Dönem Etkileri 17
2.1.10. PKOS Ayırıcı Tanı 19
2.1.11. PKOS Tedavisi ve Klinik Yönetimi 20
2.1.12. PKOS'ta İnfertilite Tedavisi 26
2.1.13. PKOS ve IVF 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 44

3.1. İSTATİKSEL YÖNTEM 44
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ 61
7. KAYNAKLAR 62
8. EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ETİK KURUL ONAY FORMU ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
TEZ KONUSU ONAY FORMU ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropin hormon

AES : Androjen Excess Society

AMH : Antimüllerian Hormon

ASRM : American Society for Reproductive Medicine

CC : Clomiphene Citrate

CRP : C Reaktif Protein

DHEA : Dehidroepiandrostenedion

DHEA-S : Dehidroepiandrostenedion Sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

DM : Diyabetes Mellitus

E2 : Estradiol

EGF : Epidermal Growth Faktör

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

ET : Embriyo Transferi

FAI : Free Androjen Index

FSH : Folikül Stimülan Hormon

GDF : Growth Diferansiyasyon Faktör

GH : Growth Hormon

GNRH : Gonadotropin Releasing Hormon

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

HDL : High Density Lipoprotein

HLA : Human Leukocyte Antigen

HMG : Human Menopause Gonadotropin

HS-CRP : High Sensitivity C Reaktif Protein

ICSI : Intra Citoplasmic Sperm Injection

IGF : İnsülin like Growth Factor

IGF-BP : İnsülin like Growth Factor Binding Protein

IUI : İntrauterin İnseminasyon

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi

KOH : Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon

KOK : Kombine Oral Kontraseptif

LDL : Low Density Lipoprotein

LH : Luteinize edici Hormon

LOD : Laparoskopik Ovaryan Drilling

NIH : National İnstitutes of Health

OHSS : Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

OKS : Oral kontraseptif

OPU : Oosit Pick-up

PKOS : Polikistik Over Sendromu

POF : Prematüre Ovaryan Failure

PPAR : Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör

PRL : Prolaktin

SHBG : Sex Hormon Bağlayıcı Globulin

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TV-USG **:** Transvajinal Ultrasonografi

USG **:** Ultrasonografi

VEGF **:** Vascular Endothelial Growth Factor

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

WHO **:** World Health Organization

YÜT **:** Yardımcı Üreme Teknikleri

ZIFT **:** Zigot Intrafallopian Transfer

TABLOLAR

Tablo 1. 1990 NIH (National Institutes of Health) Tanı Kriterleri 3
Tablo 2. 2003 ASRM/ESHRE (Rotterdam) Tanı Kriterleri 3
Tablo 3. 2006 AES (Androgen Excess Society) Tanı Kriterleri 4
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezite sınıflaması 17
Tablo 5. Tedavi başlangıcında demografik ve hormonal özellikleri 46
Tablo 6. Tedavilere Göre FSH, LH, E2, TSH ve PRL Ölçümlerinin Değerlendirilmesi 47
Tablo 7. 1. Tüp Bebek Tedavisine Göre 2. Tüp Bebek Tedavisindeki Ölçümlerin Değerlendirilmesi 47
Tablo 8. Transfer edilen embriyo günlerinin her iki tedavideki sayısal dağılımları 50
Tablo 9. Tedavilere Göre Transfer Edilen Embriyo Günlerinin Değerlendirilmesi 51
Tablo 10. Tedavilere Göre Embriyo Derecelerinin Değerlendirilmesi 51
Tablo 11. İkinci Tüp Bebek Tedavisi Sonucu Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırmalar 53
Tablo 12. İkinci Tüp Bebek Tedavisi Sonucu Doğum Görülme Durumuna Göre Karşılaştırmalar 54

ŞEKİLLER

Şekil 1. Modifiye Ferrimann-Gallwey Skorlama Sistemi 13
Şekil 2. Ultrasonografik polikistik over görünümü 15
Şekil 3. Trigger günü E2 dağılımı 49
Şekil 4. Transfer edilen embriyo sayısı 50
Şekil 5. Transfer edilen embriyo derecesi 52
Şekil 6. Gebelik durumlarına göre dağılımlar 53
Şekil 7. LH ölçümlerinin gebelik durumuna göre dağılımı 55
Şekil 8. Prolaktin ölçümlerinin gebelik durumuna göre dağılımı 56

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış, primer infertil hastaların altı ay içinde yapılmış iki in vitro fertilizasyon tedavisinde oosit toplama işleminin, hormonal parametreler ve gebelik sonuçlarına olan etkisinin araştırılmasıdır. IVF tedavisinin son aşaması olan oosit toplama işleminin (OPU) over korteksi üzerinde hasar yaparak hücreleri remodellinge zorlayabileceği, hiperandrojenik mikroçevreyi optimize ederek hastalığın bulgularında iyileşme ile birlikte tedavi sonuçlarına olumlu etki edebileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Oosit toplama işlemi sırasında meydana gelen stromal hasar ve foliküler yıkımın drilling etkisine benzer yanıt oluşturacağı düşünülmüştür.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2015-2019 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde primer infertil, in vitro fertilizasyon tedavisine alınıp gebe kalamayan, 6 ay içinde ikinci kez tedavi uygulanmış 92 polikistik over sendromlu (PKOS) hasta dahil edildi. İlk tedavide embriyo transferi sonucu beta hCG negatifliği saptanmasından sonra ilaçların kesilmesi ile oluşan çekilme kanamasını takiben hastaların ilk spontan menstrüel siklusunun 2. günü bakılan LH, FSH, estradiol, TSH ve prolaktin düzeyleri bazal ölçümlerle kıyaslandı. Birinci tedavide kullanılan gonadotropin dozu, toplam indüksiyon günü, hCG günü estradiol seviyesi, toplanan oosit sayısı, MI ve MII oosit oranları, fertilize olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, günü ve derecesi gibi parametreleri ikinci IVF tedavisinin sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada bazal hormon değerleri, kullanılan gonadotropin dozu, toplam indüksiyon günü, toplanan oosit sayısı, MI ve MII oosit oranları, fertilize olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo günü ve derecesi arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen 2.tedavide LH seviyesinin birinci tedaviden önce bakılan bazal değere oranla azaldığı gözlenmiştir. 2. Tedavide transfer edilen embriyo sayısı 1.tedaviye göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur **(p=0,001).** Ayrıca 2.tedavide gebe kalıp doğum yapan hastalarda LH düzeyleri anlamlı oranda düşük olup **(p=0,049)**, yine aynı hastalarda PRL değerleri de anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır **(p=0,047).**

Sonuç: Oosit toplama işleminin (OPU) basit, güvenilir, daha az invaziv ve postoperatif komplikasyonlarının daha az olması nedeniyle laparoskopik ovaryan drilling(LOD)'e alternatif bir tedavi olarak sunulabilir.

Anahtar kelimeler: PKOS, OPU, oosit toplama işlemi, IVF

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of oocyte pick-up on hormonal parameters and pregnancy outcomes in two in vitro fertilization treatment within six months of primary infertile patients diagnosed with polycystic ovarian syndrome (PCOS). The hypothesis is that the final stage of IVF treatment, the oocyte pick-up (OPU), can damage the ovarian cortex, force the cells to remodel, optimize the hyperandrogenic microenvironment and improve the findings of the disease, as well as affect the outcome of the treatment. It was thought that stromal damage and follicular destruction during oocyte collection will produce a response similar to the drilling effect.

Material and method: In the study, 92 patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) who received primary infertile, in vitro fertilization treatment and could not conceive in the IVF department of Zeynep Kamil Woman and Children Training and Research Hospital, between 2015 and 2019, were treated for the second time in 6 months. In the first treatment, after the withdrawal bleeding caused by discontinuation of the drugs after beta hCG negativity was detected as a result of embryo transfer, the LH, FSH, estradiol, TSH and prolactin levels of the patients were compared with baseline measurements. The parameters such as gonadotropin dose, total induction day, estradiol level on hCG, number of oocytes collected, MI and MII oocyte ratios, fertilized oocyte count, number of embryos transferred, day and grade were compared with the results of the second IVF treatment.

Results: In the study, no significant difference was found between basal hormone values, gonadotropin dose used, total induction day, number of oocytes collected, MI and MII oocyte ratios, fertilized oocyte count, transferred embryo day and grade. In the second treatment, it was observed that the LH level decreased compared to the baseline value before the first treatment. In the second treatment, the number of embryos transferred was significantly higher than that of the first treatment **(p = 0.001)**. In addition, in the second treatment, LH levels were significantly low in pregnant women who gave birth **(p = 0.049)**, and PRL values were found to be significantly higher in the same patients **(p = 0.047).**

Conclusion: Since oocyte pick-up (OPU) is simple, reliable, less invasive and has less postoperative complications, it can be presented as an alternative treatment to laparoscopic ovarian drilling (LOD).

Key words: PCOS, OPU, oocyte pick-up, IVF

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) reprodüktif yaştaki kadınlarda sık rastlanan bir endokrin bozukluktur. Klinik ve biyokimyasal prezentasyon değişken olabilmekle birlikte, sendromun temel özelliği kronik anovulasyonla ilişkili androjen fazlalığıdır.

Ovulasyon indüksiyonuna dirençli polikistik over sendromlu infertil hastalarda laparoskopik cerrahi uygulaması tedavi seçeneklerinden biridir. Bu prosedürde elektrik veya lazer enerjisiyle overe termal hasar verilmektedir. Operasyonun etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte intrafoliküler mikroortamın androjen dominant durumdan, östrojen dominant duruma geçerek ovulasyonu düzenlediği düşünülmektedir. Etki geçicidir ve gebe kalmayan hastalar bir yıl içinde anovulatuar hale dönmektedirler.

Termal hasarın over korteksinde özellikle granulosa hücrelerindeki androjenik hakimiyeti azalttığı, düşük androjen düzeylerinin periferik östradiol dönüşümünün azaltarak LH üzerine azalmış pozitif, FSH üzerine azalmış negatif feedback etkiye sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca ovaryan büyüme faktörleri gibi lokal faktörlerdeki değişiklikler ("insulin-like growth factor" sistemi gibi) veya artmış kan akımıyla lokal gonadotropin taşınmasında artışa neden olan bir enflamatuar reaksiyonu tetikliyor olabilir. Buna göre çeşitli termal hasar yöntemleri ile elde edilen etkinin benzerinin oosit toplama işlemi sırasında mekanik etki ile de elde edilip edilemeyeceği sorusuna cevap bulmak amacıyla IVF prosedürünün standart bir aşaması olan oosit toplama işleminin foliküler hücrelerdeki disfonksiyonun olası bir tedavisi olarak sunulma ihtimali araştırılmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligo-ovulasyon veya anovulasyon, polikistik morfolojideki overler, klinik ve/veya biyokimyasal olarak gösterilmiş hiperandrojenizm ile karakterize, reprodüktif dönemdeki kadınlarda sık karşılaşılan bir endokrin bozukluktur (1).

2.1.2. Tarihçe

'Sklerotik' veya multikistik overler 18. Yüzyılın ortası gibi çok erken dönemlerde fark edilmiştir, fakat esas olarak menoraji ve/veya pelvik ağrı ile ilişkilendirilmiştir. 20. Yüzyılın başlarında, polikistik overlerin; bası nedeniyle olan konjesyondan, infeksiyona bağlı inflamasyondan, overin normal kan akımını bozan parsiyel torsiyondan veya overin beslenmedeki anormalliklere bağlı distrofiden kaynaklandığı yaygın hipotezler olarak görülmüştür (2). PKOS, 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından büyük polikistik overler amenore, hirsutizm ve anovulasyon ile karakterize bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır.

Yapılan histopatolojik çalışmalar sonucunda bu overlerde daha fazla kesit alanlarının olduğu, primordiyal folikül sayılarının benzer olduğu fakat gelişen ve atreziye giden folikül sayısının iki kat fazla olduğu, daha fazla kollajen içeren tunikaya, 4 kat daha fazla sayıda hilar hücre alanına sahip olduğu ve 5 kat daha kalın subkortikal stromaya gösterilmiştir (3)

2.1.3. Tanı Kriterleri

PKOS tanı kriterleri için hala net bir fikir birliği sağlanamamıştır. National Institute of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androjen Excess Society (AES) 2006, Androjen Excess Society (AES) ve PKOS Society 2009 raporları olmak üzere çeşitli konsensuslar bildirilmiştir (4; 3; 5; 6). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) 1990 yılındaki PKOS konferansında, PKOS tanısı için spesifik kriterler kabul edilmiştir (7).

Tablo 1. 1990 NIH (National Institutes of Health) Tanı Kriterleri

1. Kronik anovulasyon 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

*Etyolojik diğer nedenler ekarte edilerek tanı için iki kriterde gereklidir.

NIH tanı kriterlerinde ultrasonografinin yeri yoktur çünkü bu tanı kriterlerinin oluşturulduğu yıllarda ultrason kullanımı sınırlı idi (8). Bu tarih sonrası yapılan uluslararası kongrelerde ve toplantılarda, PKOS'un daha geniş farklı ve geniş spektrumlu klinik durumlarla ortaya çıkabileceği görüşü kabul görmeye başlamıştır. Bu sebeple 2003 yılında Rotterdam'da, The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embriyology (ASRM/ESHRE), PKOS tanımını yeniden düzenlemiş ve genişletmiştir (6). Rotterdam'da alınan kararlara göre; PKOS'un primer olarak, over disfonksiyonu olduğu, polikistik over morfolojisinin ve hiperandrojenizm bu sendromun temel özelliklerini oluşturduğu kabul edilmiştir (4,6,9). 1990 NIH Kriterlerine benzer şekilde prolaktinoma, klasik başlangıçlı olmayan konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi diğer klinik durumlar ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığında PKOS tanısı koyulması kararına varılmıştır (6,9).

Tablo 2. 2003 ASRM/ESHRE (Rotterdam) Tanı Kriterleri (6,9,10)

1.Oligo veya anovulasyon 2.Ultrasonografide polikistik överler 3.Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları

*Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi ile birlikte üç kriterden en az ikisinin olması gerekir.

Rotterdam'da alınan karara göre ultrasonografide her overde 2-9 mm çaplı en az 12 adet kolye tanesi gibi dizilmiş folikül olması ya da over hacminin 10 ml'den fazla olması tanı için ultrasonografi özelliklerinde yer almıştır ve tek

overde görülmesi yeterlidir. Fakat ekojenite veya artmış stromal volüm gibi subjektif tariflere tanımlamada yer verilmemiştir (9).

PKOS tanımının 2003 yılında genişletilmesi ile yeni PKOS fenotipleri gündeme gelmiştir. Bu durum hasta populasyonundaki heterojenite nedeniyle bazı klinisyenler tarafından dezavantajlı bulunmuştur. Androgen Excess Society (AES) 2006 yılında toplanmış ve Polikistik over sendromunun primer olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmıştır. Bununla birlikte AES kriterleri yayımlanmıştır (4,11).

Tablo 3. 2006 AES (Androgen Excess Society) Tanı Kriterleri (11)

1.Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik over görünümünün olması)
2.Hiperandrojeneminin biyokimyasal ve/veya klinik bulgularının olması

* Tanı için her iki kriter de gerekli ve diğer etyolojik ve klinik bulguların ekarte edilmelidir.

2.1.4. Prevalans

PKOS prevalansı ülkelere göre değişiklik gösterebilmekle beraber dünya genelinde prevalansı benzerdir. Bu durum, yaş, ırk, etnik köken, klinik ve biyokimyasal özelliklerin ve nüfus dağılımının farklılıklar göstermesinden, kaynaklanabilir.

Yapılan araştırmalara göre üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda PKOS görülmektedir. Bu hastaların %50-65'i obezdir, %35-45'inde insülin direnci ve %7- 10'unda insülinden bağımsız diyabetes mellitus mevcuttur (12). Anovulatuar kadınlarda PKOS görülme sıklığı %75'tir (13) (14). Hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon hikayesi olmayan kadınların %20 – 25'inde de polikistik over görünümü izlenmektedir (15).

2.1.5. Patofizyoloji

Ovulatuar siklusların düzenli olması için hipotalamus-hipofiz-over aksının düzgün çalışması gerekir. GnRH sıklığı, amplitüdü ve artan serum östradiol seviyelerine bağlı olarak oluşan pozitif feedback cevap ile ovulatuar LH piki meydana

gelir. Ovulasyon ile birlikte plazma progesteron seviyeleri artar. Plazma LH sekresyonu orta ve geç foliküler faz boyunca artar ve GnRH'ın salınımı 90 dakikadan 60 dakikada bire çıkar. FSH hormonu foliküler gelişimi, granüloza hücrelerinde bulunan LH reseptörlerini ve aromataz enzimini indükler. Artan plazma E2 ve inhibin B'nin inhibitör etkisine bağlı olarak plazma FSH seviyeleri geç foliküler fazda düşer (16). Korpus luteumun kaybolması ile plazma inhibin A,progesteron ve E2 seviyeleri azalır,progesteron seviyesindeki düşme GnRH sekresyon frekansında artmaya sebep olur (17). PKOS'ta hipofizer gonadotropinlerin konsantrasyonları,amplitüdü veya puls sıklığı normal sağlıklı siklustan farklılık göstermektedir.

PKOS, reprodüktif, multisistemik, metabolik bir sendrom olarak tanımlanmakla beraber etyopatolojisi halen net bir şekilde ortaya koyulamamıştır (18) (19). Heterojen bir kliniğe sahip olan PKOS, oligo-amenore, hiperandrojenemi, hiperinsülinemi , yağlı cilt, akne, hirsutizm gibi anormallikleri ile seyretmektedir (20).

- **Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon**

GnRH hipotalamustaki arkuat çekirdekten, FSH ve LH ön hipofizden pulsatil olarak salınır. PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar saptanmıştır. LH hormonunun hem pulse frekansında hem de pulse miktarında artış vardır (21,22). Normal siklusa sahip kişilerde seks steroidleri ve gonadotropinlerin konsantrasyonu siklik olarak değişmektedir, fakat PKOS hastalarında gonadotropinler ve seks steroidlerinin konsantrasyonu siklik olarak değişmeyip sabit kalmaktadır (23,24).

PKOS'da anovulasyon nedeniyle kronik karşılanmamış yüksek düzeydeki serbest östrojen gonadotropin sentezine direkt etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'ın kendi reseptörlerini arttırarak LH'ın pulsatil salınımının artmasına sebep olur. PKOS' ta FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin olarak düşük tespit edilmiştir. Patofizyolojisinde önemli olan mekanizma kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ile FSH düzeyini düşürmesi ve artmış GnRH pulsatilitesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırmasıdır (25,26).

FSH, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini; LH, teka hücrelerinde androjen sentezini düzenler. LH pulse sıklığındaki hızlı ve persistan artış PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur ve bu PKOS tanısında bir belirteç olarak kullanılmıştır (15,27,28). LH hipersekresyonu, PKOS için karakteristiktir ancak LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir; hatta PKOS'lu kadınların sadece üçte birinde LH hipersekresyonu görülür (29).

LH'nın artışı teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır. Düşük siklik salınım nedeniyle foliküler gelişimin aksamasıyla, androjenler granüloza hücrelerinde östrojenlere inkomplet aromatize edilir (28,30).

- **İntraovaryan Faktörler**

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek konsantrasyonda ise aromatizasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar.

Serbest Androstenedion ve Östradiol'ün periferik dönüşümü sonucu oluşan Östron'un negatif feed back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lu olgularda FSH'nin tam baskılanamaması dolayısıyla yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır, fakat foliküller tam mature olamaz ve dolayısıyla ovulasyon evresine ulaşamazlar (31). Folikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin, östrojen hakimiyetine dönüştürülememesi sonucunda oositler yeterli matürasyona ulaşamaz. Foliküller ortalama 2-8 mm çapında kalıp birkaç ay over dokusunda varlıklarını devam ettirirler. Bu foliküller atreziye uğrarken, başka bir grup aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi süreci, ovaryan stromal dokuyu artırır. Bu artış ise LH uyarısını ve dolayısıyla testosteron ve androstenedion sentezini artırır. Androjen düzeyindeki artış, normal foliküler gelişimi önler ve prematür foliküler atreziyi indüklemektedir (27).

Polikistik over sendromu'nun erken foliküler fazında, küçük preantral ve antral folikül yüzdesi artmıştır. Endokrin kontrol altında olmayan bu dönemde, otokrin ve parakrin faktörler rol oynamaktadır. IGF-1, aktivin, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- beta), Growth Diferansiyasyon Faktör-9 (GDF-9), Oocyte Derived Growth Faktör (ODGF) gibi pekçok faktörün bu süreci etkilediği düşünülmektedir (15,27). Polikistik over sendromu'nda, antral foliküler

dönemdeki steroidogenez, normal populasyondaki kadınlarla benzerlik göstermekte olup, artmış progesteron üretimi ve aromataz aktivitesi vardır (18).

- **Abartılmış Adrenarş**

Hiperandrojenizm Polikistik over sendromunun en temel özelliklerinden biridir (32,33). PKOS hastalarında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon ile supresyon sonrası ACTH stimulasyonuyla adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu aktivite artışına bağlı olarak, P450 c l7 geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artar. Bu durum, androjenlerde artışa neden olur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini arttırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak, LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feed-back ile azalır (34).

- **İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi**

Glikoz metabolizması ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk kez 1921 yılında Archard'ın hirsutizmi olan diyabetik bir kadını yayınlaması ile ortaya konmuştur (35).

1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin korelasyonu bulunmuş ve birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Ancak androjen fazlalığı ve/veya obezitenin bulunması PKOS'ta görülen insülin etki bozukluğunu tek başına açıklayamamaktadır (36).

İnsülin direncinin oluşum mekanizması, insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyinde defekt oluşması, reseptöre karşı antikor oluşması veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığı ile açıklanmaktadır (27). PKOS'taki insülin direncinin etyolojisi net olarak ortaya konulamamış olmakla beraber yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (15).

İnsülin direnci PKOS'un önemli özelliklerinden biridir ve hiperandrojenizmde patofizyolojik bir rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin pek çok farklı yoldan endojen androjen üretimini arttırmaktadır. Artmış insülin, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'nin karaciğerdeki üretimini azaltır ve dolaşımdaki serbest testosteron

düzeylerini artırır (37). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül gelişimi ve steroidogenezde önemli rol oynayan IGF-1 ve IGF-2'nin artmasına yol açar (38) (39). IGF-1, LH'nın stimülasyonuna neden olur. Bu da teka hücrelerinden overyan androjen üretimini indirekt olarak arttırır (40).

Overdeki androjen artışı sonucunda granüloza hücrelerinde apopitozis ile foliküler atrezi meydana gelir. Ovulasyon oluşamaz, over stroma miktarı artar ve bu artışla LH'ya cevap olarak androjen sekresyonu devam eder (37). Androjenlerin periferik aromatizasyonu sonucu östrojen seviyesi artar. Bu artış, santral LH salınımını uyarır ayrıca fizyolojik hiperinsülinemi de hipotalamus ve/veya hipofize etki ile LH pulsatilitesini arttırır. İnsülin ayrıca sitokrom p-450c enzim aktivitesini arttırarak over ve adrenal bezden steroid hormon sentezini artırır (41). Sonuç olarak insülin direnci, PKOS tanı kriterlerinden arasında yer almamasına rağmen, PKOS patogenezinde önemli bir rolü vardır.

- **Genetik Faktörler**

Polikistik over sendromlu hastaların aile üyelerinde de PKOS görülmesi hastalığın kalıtımsal olabileceğini düşündürmüştür. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde menstruel bozukluk ve hiperandrojenizm bulgularının yanı sıra erkek kardeş ve babalarında da serum androjen düzeylerinin arttığı saptanmıştır (42). Yapılan bir çalışmada PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (43). Başka bir çalışmada ise HLADRW6 (Human Leucocyte Antigen) frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6.kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (44).

- **Obezite**

PKOS'lu hastaların yaklaşık yarısı obezdir. Çoğu olguda menstrüel değişiklikler başlamadan önce ciddi kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'daki obezite android tiptedir. Bu tip obezitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, diyabetes mellitus(DM), glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve androjen yapım hızında artış olur.

Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak E2 ve serbest testosteron düzeylerinde artışa neden olmaktadır (43,45). Zayıf PKOS'lularda serum LH ve GH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile birlikte sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artışına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (43).

- **Enzimatik Defekt**

Overin teka hücrelerinde yapılan in vitro ve klinik çalışmalar sonucu androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormallik saptanmıştır (46).

- **Anormal Granüloza Hücreleri**

Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastaların overlerindeki foliküllerin yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (24).

- **İnflamatuar Belirteçler**

PKOS'da düzensiz menstrüasyon, hiperandrojenemi, hirsutizm, insülin direnci gibi kısa dönem bulgular olmasına rağmen, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon gibi uzun dönem sonuçlara da rastlanır. Bu PKOS patofizyolojisinde kronik inflamatuar sürecin ve endotel disfonksiyonunun olabileceğini düşündürmektedir (47).

Yapılan bazı çalışmalarda, PKOS'lu hastalarda birçok akut faz proteininin yüksek olduğu saptanmıştır (47,48). C-Reaktif protein (CRP), interlökin-6, TNF-alfa bu belirteçlerdendir (49).Bunların dışında birçok farklı belirteçler ile de çeşitli yayınlar yapılmıştır.

2.1.6. Klinik Bulgular

PKOS genellikle peripubertal dönemde başlayan oligo-amenore, hiperandrojenizm bulguları (akne, hirsutizm, ciltte yağlanma, alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (50). Erken yaşlarda menstrüel şikayetler belirginken, yaş ilerledikçe hirsutizm ve infertilite ön plana çıkar.

- **Menstrüel bozukluk**

PKOS'lu hastaların en sık şikâyeti adet düzensizliğidir. PKOS'da tipik olarak oligomenore veya amenore menarş ile başlar. Menarş yaşında bu olgularda ortalama popülasyona göre bir gecikme olmaz fakat peripubertal menstrüel düzensizlikleri olur. Fakat, tüm postmenarşal kızların yaklaşık %50'sinde hipotalamus-hipofiz-over aksının immatür olması nedeniyle 2 yıl kadar düzensiz sikluslar olabilir. PKOS'lu olguların ovulatuar menstrüel siklusları genç kızlığın ortalarına kadar oluşmayabilir ve sonrasında da genellikle düzensiz siklusları devam eder (50,51).

PKOS'da anovulasyon oligo veya amenore şeklinde kendini gösterir. Kronik anovulasyon ve progesteron yokluğu nedeniyle progesteron çekilme kanamasının olmaması amenoreye yol açar. Anovulasyon sonucu progesteronun olmaması ve kronik östrojen maruziyeti ise oligomenore ve aşırı kanamalara neden olur. Endometrium, progesteron eksikliğinden dolayı stromal destekten yoksun kalırken, östrojenin etkisiyle sürekli prolifere olur. Bu nedenle endometriumun frajilitesi artmıştır ve kanamaya meyillidir (52).

PKOS olgularında, menstruel siklus düzensizliğini, oligomenore ve amenoreyi saptamak için bir yıl içinde spontan adet sayısı mutlaka sorgulanmalıdır.

Yapılan çoğu klinik çalışmada yılda 8 ve daha az adet görme veya 45 günden daha uzun süren intermenstruel intervaller kronik oligo-anovulasyon olarak kabul edilmiştir (53-56). Fakat bu olgularda uzun süreli maruz kalınan karşılanmamış östrojene nedeniyle sık adet görülebileceği de unutulmamalıdır.

PKOS'ta anormal folikülogenez ve kronik anovulasyon infertiliteye yol açar. Nadiren ovulasyon ve spontan gebelik meydana gelebilmektedir (57). Kronik anovulasyon klinik olarak hirsutizm, akne, infertilite, oligomenore-amenore gibi menstrüel kanama gibi problemlere yol açabilir.

Kronik karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı endometrial hiperplazi ve ardından neoplazi gelişme riski vardır. Bu hastaların endometrial kalınlıkları belirli aralıklarla transvajinal ultrasonografi ile ölçerek veriler kaydedilmelidir. Fakat ultrason monitörizasyonunun malign transformasyon için risk altındaki kadınları belirlemede hassasiyeti kesin değildir. Bu nedenle şiddetli oligomenoresi olan

kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekir. Ayrıca meme kanseri riskinde de muhtemelen artış söz konusudur.

- **Hiperandrojenizm**

Hiperandrojenizm kliniği tipik olarak hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi (androjenik alopesi) ve akne olarak bulgu verir. Kliteromegali, ses kalınlaşması, artmış kas kütlesi gibi virilizasyon bulguları PKOS için tipik değildir. Çok daha yüksek androjen düzeyleri virilizasyon kliniği ile kendini gösterir. Virilizasyon kliniği olan olgularda adrenal gland ve/veya over kökenli androjen üreten tümörler mutlaka araştırılmalıdır.

Hiperandrojenemi, PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde gözlenir (11). Fakat gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Androjenlerin, hangi yöntemle ne sıklıkta ve ne zaman ölçülmesi gerektiği ve kadınlardaki normal değerler net olarak belirlenememiştir (58). Hiperandrojenemi tanısını esas olarak overler tarafından üretilen ve en önemli androjen olan testesteron oluşturur. PKOS'lu olguların çoğunda testosteron düzeyleri yüksektir. Ayrıca DHEA, DHEA-S, androstenedion da yükselebilir.

PKOS'lu kişilerde en duyarlı hiperandrojenizm değerlendirme yöntemi serbest testosteron ölçümüdür (6,9). Direkt ölçülen serbest testosteron, SHBG düzeyinin azaldığı kişilerde ve alt aralıklarda doğru sonuçlar vermez (59,60). Daha doğru sonuç veren yöntemler ise (gaz veya sıvı kromatografi kitle spektrofotometresi, denge diyalizi) pahalı ve karmaşık olduğundan çoğu yerde kullanılmaz (61). Ayrıca testosteron androjen duyarlı dokularda daha uzun etkili dihidrotestosteron (DHT)'a dönüşür ve bu nedenle total testosteronun serum konsantrasyonları her zaman androjenin biyolojik aktivitesini göstermez.

Ani başlayan, hızlı ilerleyen veya virilizasyon bulgu ve belirtileri yoksa androjen üreten tümörler genelde dışlanır. Hirsutizm hiperandrojenizm için genellikle yeterli kanıt sağlar. Genel olarak PKOS'lu kadınların yarısından fazlasında serum DHEA-S konsantrasyonu artmıştır (62). DHEA-S'ın neredeyse tamamı adrenal kökenli olduğundan DHEA-S yüksekliği adrenal hiperandrojenizmi gösterir.

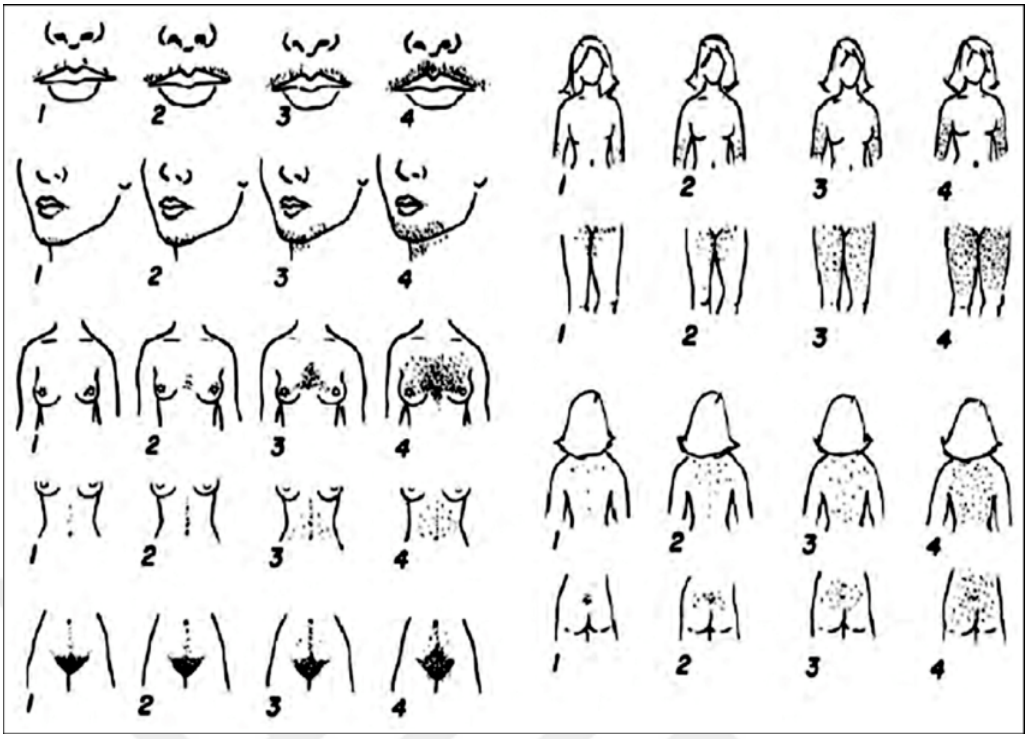
- **Hirsutizm**

Hirsutizm PKOS'lu olguların %70'inde görülmektedir (63). Androjenler, kılın büyüme hızını ve vellöz kılın terminal kıla dönüşümünü arttırmaktadır. Hirsutizm, malignite ve bazı ilaçlar ile ilişkili olan yumuşak açık renkli lanugoların generalize artışı olan hipertekozisten ayırt edilmelidir. Yaş, etnik grup ve 5α redüktaz enziminin genetik varyasyonlar kıl büyümesinde etkilidir. Akdeniz ve Asyalı kadınlarda benzer androjen düzeylerine rağmen Amerika ve Avrupalı kadınlara göre daha az tüylenme gözlenmiştir (64).

Hirsutizm, genelde standart bir skorlama sistemi kullanmadan, klinisyenler tarafından subjektif olarak değerlendirilmektedir (9). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin daha objektif değerlendirilmesini sağlamak için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (65).

Bu skorlama sistemine göre, vücut 11 alana ayrılmakta, her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir. Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmaktadır ve normal kadınlarda üst limit 6-8 puan arasında değerlendirilmektedir (66).

Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplam >8 ise hirsutizm olarak tanımlanır (65).



Şekil 1. Modifiye Ferrimann-Gallwey Skorlama Sistemi

Ferriman-Gallwey skorlama sistemi ile hirsutizmin derecesi belirlenebilir, ancak pratik klinikte çok kullanışlı değildir. Hastalarda tedaviye yanıtın takibinde faydalı olabilir.

PKOS tanısı almasına rağmen kişide hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Bu nedenler: hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, hipertekozis, non-klasik adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, over veya adrenal kaynaklı androjen üreten tümörler olarak sıralanabilir.

- **Alopesi**

Kadınlarda androjenik alopesi (erkek tipi saç dökülmesi), PKOS'lu olgularda nadir gözlenen bulgudur. Androjenik alopeside saç dökülmesi yavaş ilerler veya frontal bölgedeki saç çizgisi korunarak saç tepesinde yaygın incelme ya da bitemporal çekilme olarak izlenir (67). Patofizyolojisinde, kıl folikülünde aşırı artmış 5α-redüktaz aktivitesi vardır. Bunun sonucunda DHT düzeylerinde yükselme olur. Ayrıca, bu kişilerde, androjen reseptörlerinin artmış ekspresyonu vardır. Ancak, alopesi başka sebeplerden de olabileceği için bu kadınlarda, tiroid disfonksiyonu, anemi ve diğer kronik hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

- **Akne vulgaris**

Akne vulgaris, adolesan çağda sıkça görülen bir klinik bulgudur. Ancak, özellikle geç başlangıçlı veya ısrarcı akneler, PKOS'u akla getirmelidir. Hiperandrojenizmli hastalarda akne yüzde, boyunda, sırt ve göğüste oluşabilir. Akne vulgarisin patogenezinde; Propionibacterium Acnes'in çoğalması, inflamasyon, hiperkeratozis nedeniyle foliküllerin açılmasının engellenmesi, aşırı sebum üretimi rol oynamaktadır. Androjen üretimindeki artış pilosebase ünitedeki androjen reseptörlerinin fazla uyarılmasına, komedon ve inflamasyon oluşumuna yol açan sebum üretiminin artmasına sebep olur. İnflamasyon ise uzun dönemde skar oluşumu ile sonuçlanır. Bunun için tedavide androjen seviyelerinin düşürülmesi hedeflenir.

- **İnfertilite**

İnfertilite PKOS olan kadınlarda sık görülen bir yakınmadır ve nedeni anovulatuar sikluslardır. Ayrıca, anovulasyona sekonder infertilitesi olan kadınlarda en sık neden PKOS 'tur. Ovulasyon indüksiyonu, laparoskopik ovaryan drilling ve YÜT (yardımcı üreme teknikleri) ile olumlu sonuçlar elde edilmektedir.

- **Obezite**

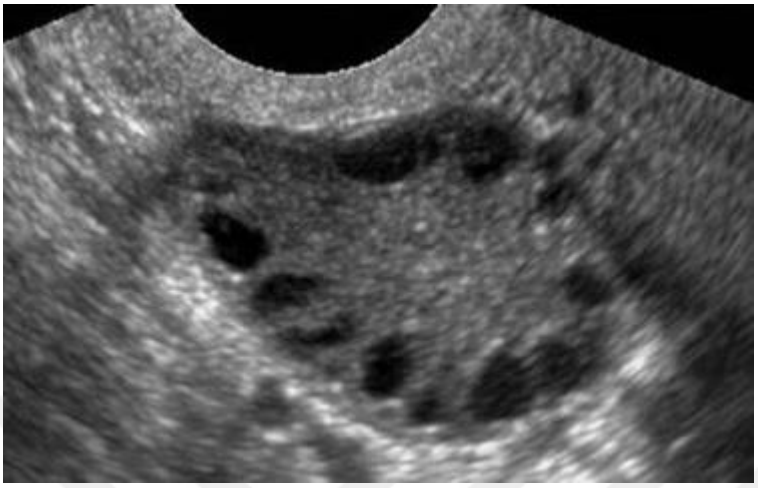
PKOS'da obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir. Bu obezite tipik olarak bel/kalça oranının 0.85'ten fazla olduğu android tip obezitedir (68). Artmış visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, dislipidemi, insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir (1).

Obezite periferik androjenlerin östrojene aromatizasyonunda artış, serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma, overde androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış mekanizmalarıyla anovulasyona neden olur ve hasta zayıfladığı durumda bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir. PKOS'lu hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İnsülin direnci hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle koreledir. PKOS'lu hastalar kilolarının %10-15'ini verdiklerinde adet döngülerinin tekrar başladığı kaydedilmiştir (69).

2.1.7. PKOS Ultrason Bulguları

Over periferinde yerleşimli küçük kistlerin siyah inci tanesi benzeri dizilimleri, polikistik over görüntüsünü oluşturmaktadır. Bu kistler gerçek kist değil, atrofik veya

immatür foliküllerdir. Bu foliküllerin çevrelediği stroma ise hiperekojen ve kalın görünümdedir. PKOS'lu populasyonda %75 oranında bulunurken, normal popülasyonda ise %22 oranında görülebilmektedir (70,71).



Şekil 2. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Rotterdam 2003 PKOS çalışma grubu tarafından tanının objektif olması amacıyla ultrasonografik görünüm için belli kriterler getirilmiştir. Bu kriterler her bir overde periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış over hacmi (>10 mL) olarak tanımlanmıştır. Over hacmi stromal kalınlığını da yansıtacağından obejektif olmayan bir tanımlama olan ovaryan stromanın kalın ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içine alınmamıştır. Bu kriterlere sahip sadece tek bir over olması polikistik over tanımlaması için yeterlidir. Yapılan ultrasonografi esnasında 10mm'den büyük (dominant folikül) veya korpus luteum olması halinde bir sonraki siklusta tekrar ultrasonografik inceleme yapılmalıdır (6,9).

Çalışma grubu bu kriterlerle beraber birtakım önerilerde bulunmuştur. Bunlar menstrüel siklusları düzenli kadınlarda siklusun 3-5.günlerinde, oligo-amenoreli kadınlarda rastgele veya progesteron tedavisi sonrası çekilme kanamasının 3-5. gününde ultrasonografinin yapılması, obez kişilerde transvajinal ultrasonografi uygulanması, folikül sayısının overin hem uzun aksının hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm'den küçük folikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölçüm ortalamasının 10 mm'den küçük olması ve ultrasonografinin deneyimli kişilerce yapılmalıdır (6,9).

2.1.8. PKOS Laboratuvar Bulguları

PKOS'a spesifik, tanı koydurucu herhangi bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Yapılan testlerde özellikle androjen düzeyleri tanı koymada önemlidir. Hiperandrojenemiyi değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir (FAI= [total testosteron (nmol / L) / SHBG (nmol / L)] x100). PKOS'lu olguların %60-80'inde androjen düzeyleri artmıştır (11). Çoğunlukla serbest testosteron düzeyleri yüksektir. Serbest testosteronun yüksek düzeyleri (80 ng/dL'den fazla) hirsutizmli ve oligo-anovulasyonlu kadınlarda bulunur. Total testosteron ölçümü serbest testosterondan daha değersizdir (72). 200 ng/dL nin üzerinde total testosteron düzeylerinin saptanması durumunda adrenal ve over kaynaklı tümör olasılığı araştırılmalıdır (73). Fakat androjen üreten adrenal tümörlerinin %10'unda, over tümörlerinin ise %20'sinde testosteron düzeylerinin 200 ng/dL'nin altında olduğu da unutulmamalıdır.

PKOS'lu kadınların %25'inde DHEA-S normal değerlerin üzerinde saptanır (74). Orta dereceli yükselmelerde hirsutizmin adrenal kaynaklı olduğu düşünülürken, DHEA-S düzeyleri normal sınırın iki katından yüksek olursa adrenal tümör açısından araştırılmalıdır. 800 ng/dL'den yüksek değerler adrenal tümörü düşündürür.

PKOS'lu kadınlarda genelde serum LH düzeyleri yükselmiş ve FSH düzeyleri ise baskılanmıştır. LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı bir parametredir.

Dislipidemi PKOS'lu olgularda sık görülen metabolik bozukluktur. PKOS'lu hastalarda LDL, total kolesterol, trigliserit düzeyleri artmış, apoprotein A-I ve HDL düzeyleri azalmıştır (75). İnsülin direnci dislipideminin oluşmasında anahtar rol oynamaktadır (76).

PKOS'lu hastaların %25'inde prolaktin (PRL) düzeyleri hafif artmış olarak görülebilir. Hipofizdeki anormal östrojen feedback mekanizması sonucu bu durumun oluştuğu düşünülmektedir. Bromokriptin ile LH düzeylerini ve ovulasyonun düzeldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (77).

İnsülin direnci ile hs-CRP konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmaktadır. İnsülin direnci, hs-CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezini arttırır (78). Yapılan çalışmalar PKOS ve Tip 2 DM gibi insulin direnci ile birlikte görülen

hastalıklarda hafif artmış hs-CRP düzeylerinin kardiyovaskuler hastalık riskini arttırdığını göstermiştir (79).

2.1.9. PKOS'un Uzun Dönem Etkileri

- **PKOS ve Obezite**

PKOS'da obezitenin görülme oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmektedir. Bel/kalça oranının 0.85'ten fazla olduğu android tip obezitedir (68). Artmış visseral yağ dokusu, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hiperandrojenemi ile ilişkilidir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezite tanısı ve sınıflandırılmasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanılmasını önermektedir.

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezite sınıflaması

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	kg /m²
Normal	18,5 – 24,9
Fazla kilolu	25 – 29,9
Obezite	30 – 39,9
Morbid Obezite	> 40

Obezite periferik androjenlerin östrojene aromatizasyonunda artış, serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma, overde androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış mekanizmalarıyla anovulasyona neden olur ve hasta zayıfladığı zaman bu durumların hepsi düzelebilmektedir. PKOS'lu hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İnsülin direnci hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle koreledir. PKOS'lu hastalar kilolarının %10-15'ini verdiklerinde adet döngülerinin tekrar başladığı kaydedilmiştir (69).

- **PKOS ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM)**

PKOS patogenezinde insülin direnci temel rol oynamaktadır. İnsülin direncine ek olarak obezite varlığı PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet

için önemli risk faktörüdür. Ayrıca PKOS'lu kişilerde obeziteden bağımsız olarak β hücre disfonksiyonu bildirilmiştir (80).

Reprodüktif dönemdeki PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %31-35; tip 2 diyabet sıklığı ise %7,5-10 olarak saptanmıştır (81).

PKOS'lu kadınlarda 40'lı yaşlarda %30-40'ının bozulmuş glukoz toleransı, %10'unun diyabet geliştireceği düşünülmektedir (81). Normal glukoz metabolizmasına sahip PKOS'lu hastaların %25'inde 3 yıl içinde anormal glukoz metabolizması gelişmiştir (82).

- **PKOS ve Hipertansiyon**

Androjen ve endotelin-1 düzeylerindeki yükseklik PKOS'lu kadınlardaki hipertansiyonun nedeni olduğu düşünülmüştür (83). Retrospektif yapılan bir çalışmada patolojik olarak belirlenen PKOS'lu kadınların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansiyon oranında yaklaşık 4 kat artışa sebep oldukları bildirilmiştir (84). Yapılan başka bir çalışmada postmenopozal PKOS'lu hastalarda sağlıklı kişilere göre 2,5 kat daha fazla hipertansiyon tespit edilmiştir (85).

- **PKOS ve Dislipidemi**

PKOS'lu kadınlarda Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi önemli derecede azalırken, trigliserid, total-kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) artar (86). LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri ön planda iken, yüksek trigliserid ve düşük HDL-kolesterolün koroner arter hastalığı açısından hastalarda daha prediktif olduğu gösterilmiştir (87).

- **PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık**

Kalp hastalığına sebep olabilecek birkaç risk faktörü android tip obezite, hipertansiyon, hiperandrojenizm, dislipidemi, bozuk glukoz toleransı olarak sıralanabilir. Koroner arter hastalığının sıklığı PKOS'lu kadınların çoğunda 2-5 kat fazla bulunmuştur ve karotis ve femoral arterlerde intima-media kalınlığı anlamlı olarak artmıştır (88).

- **PKOS ve Kanser**

PKOS'lu kadınlarda kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojen sebebiyle endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riski artmıştır (89). Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kişilerde çoğu 50 yaşından daha erken endometrium kanseri oranı 3-4 kat artmış olarak görülmüştür (90).

Kanser ve Steroid Hormon Çalışması bulgularına göre PKOS ve over kanseri arasında bir ilişki bildirilmiştir. Çalışmaya göre epitelyal over kanserli kadınlar kontrol grubuna kıyasla artmış PKOS tanısına sahipti (91). Yaş, parite, oral kontraseptif kullanımı, infertilite ve eğitim durumu gibi özelliklerle de ilişkilidir.

Yapılan bir çalışmada 31 over kanseri gelişmiş kadın ve bu kişiler 62 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; over kanseri gelişen olguların tanı öncesi androstenodion ve dehidroepiandrosteron düzeyleri belirgin bir şekilde yüksek tespit edilmiştir. Bu durum over kanserinde androjenlerin rol oynadığını düşündürmektedir (92).

Meme kanseri ve PKOS arasında direkt bir ilişki saptanmamıştır. Örneğin, Mayo Kliniğinde PKOS olduğu düşünülen kronik anovulatuvar kişilerin geriye dönük yapılan araştırmasında meme kanseri riskinde artış bulunmamıştır (93).

2.1.10. PKOS Ayırıcı Tanı

- **Hipertekozis**

PKOS ile Hipertekozis'in klinik ve histolojik özellikleri benzerdir. Over stroması boyunca yayılmış lüteinize teka hücre adacıkları vardır (94). Klinik bulgulardaki yoğun androjen etkisinin nedeni androjen sentezindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olarak LH düzeyi daha düşüktür (95, 96).

Anovulasyon ve insülin rezistansı görülmektedir. Hiperandrojeneminin klinik bulguları mevcuttur. PKOS ile ayırıcı tanısı LH düzeylerinin daha düşük olması ile yapılır.

- **Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) çoğunlukla 21-hidroksilaz daha az sıklıkla da 11-hidrosiklaz enziminin parsiyel veya komplet eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif bozukluğu tanımlar (97). Semptomlar yaşamın başlangıcında ağır hipotansiyon, ambigus genitalya gibi bulgular verebilirken, adolesan ve erişkin çağa kadar hiç semptom olmadan da gelebilir. Bu da bize geç başlangıçlı KAH'ı düşündürür. Semptomlar, 19 karbonlu steroid hormon öncüllerinin birikimi sonucu oluşur. Bu öncüller DHEA, androstenedion ve testosterona çevrilir ve virilizasyon semptomları baskındır.

Geç başlangıçlı non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, 17 alfa hidroksiprogesteron seviyesinin erken foliküler fazda 3 ng/ml'den düşük olması ile

ekarte edilebilmektedir. 3 ng/ml üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17 alfa hidroksiprogesteron seviyesinin 10 ng/ml'nin üzerinde olması 21- hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur.

- **İdiopatik Hirsutizm**

Normal ovulasyon ve düzenli menstrüel fonksiyonların olduğu fakat hiperandrojenizmin olmadığı durumlar izole hirsutizm olarak tanımlanır. Periferik 5 α-redüktaz aktivitesinde artışı sonucu oluşur. Prevalansı %5-7 civarındadır (98).

- **Androjen Salgılayan Tümörler**

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glanlardan gelişebilir. Hiperandrojenizmi olan olgularda over kaynaklı androjen üreten tümörlerin prevalansı 1/300 ve 1/1000 arasındadır (99). Aylar içinde şiddetli hirsutizm, kliteromegali ve erkek tipi vücut yapısıyla virilizasyon ortaya çıkabilir. Ayrıca, ses kalınlaşması ve akne de olabilir. Adrenal beze ait tümörler overe göre daha nadir görülür. Bir tümör ön tanısı basit anamnez ve fizik muayene ile dışlanabilir. 200 ng/dl'nin üzerindeki total testesteron düzeylerinde olası bir tümörü araştırmak için transvajinal sonografi, manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografi kullanılabilir.

- **Cushing Sendromu**

Cushing sendromunun en sık nedeni uzun süreli ekzojen glukokortikoidlere maruz kalınmasıdır. Bununla beraber endojen glukokortikoidler de etkilidir. Klasik olarak, aydede yüz ve abdominal strialar ile klinik bulgu verir. Bunun yanında akne, hirsutizm, menstrüel disfonksiyon, obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi semptomlarla da başvurabilirler. Ancak, hiperandrojenizm ile başvuran kadınlarda cushing sendromu prevalansı %1'in altındadır. Tanı için yapılacak ilk test glukokortikoid üretimini göstermeye yönelik 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarının belirlenmesidir. Normal değerler 24 satte 90µg'nın altında olup, günde 300µg'dan daha fazla değerler, Cushing sendromu için tanısaldır (100). Deksametazon supresyon testi tanı için diğer başvurulabilecek yöntemdir.

2.1.11. PKOS Tedavisi ve Klinik Yönetimi

PKOS tedavisi, hastanın isteği ve endokrin bozukluğun şiddetine bağlıdır. PKOS'lu aknesi ve menstrüel düzensizliği olan adolesan ile çocuk istemi olan anovulatuar kadının tedavisi tamamen farklı olacaktır. Birçok durumda, eğitim, kilo

verme, yaşam tarzı değişikliği, danışmanlık, moral ve izlem, klinik yönetimin önemli bir parçası olacaktır.

PKOS'lu olguların izleminde hem kısa hem de uzun dönem klinik sonuçlarını önlemek veya düzeltmek gereklidir. PKOS'lu hastalarda tedavi amaçları; hastaların standart vücut kilosuna ulaşmasını sağlamak, ovulasyonu indüklemek, hirsutizmi önlemek, androjen seviyelerini düşürmek, endometriumu korumak, uzun dönem kardiyovasküler riskleri azaltmak, insülin direncini önlemektir.

Çocuk istemi olmayan kişilerde östrojen-progesteron içeren kontraseptifler menstrüel disfonksiyonun yönetiminde önemli rol oynar. Aynı zamanda hiperandrojenemiyi, endometrial hiperplazi ve kanser oluşumunu engeller (11, 89).

Gebe kalmak isteyenler ovulasyon indüksiyonu için adaydırlar. Bozulmuş glukoz intoleransına sahip olan kişiler, metabolik sendrom ve/veya tip 2 diyabet geliştirme riskine sahiptirler ve kardiyovasküler hastalık riski artar, tüm bu risklerin azaltılması için özellikle insulin duyarlılığını arttırıcı ilaçların kullanılması gerekebilir (80).

- **İzlem**

Düzenli siklusları(yılda 8 ila 12 mens) ve hafif hiperandrojenizmi olan PKOS'lu olgular tedaviyi tercih etmeyebilirler. Bu kadınlarda, diyabet ve dislipidemi için rutin tarama gereklidir (81).

- **Yaşam Tarzı Değişikliği ve Obezite Tedavisi**

PKOS olan obez kadınlar için en iyi tedavi şekli kilo vermektir. Obezite PKOS'lu olguların %35-60'ında görülen ve tedaviye yanıtı zorlaştıran bir durumdur (101). Obezitenin anovulasyon, abortus ve obstetrik komplikasyonları (preeklampsi,gestasyonel diyabet vs) ile birlikteliği gösterilmiştir (102). Güncel yayınlar fazla kilolu veya obez kadınlarda kilo verilmesini önermektedir. Yağ alımının azaltılması, kalori kısıtlanması ve düzenli egzersiz yapılarak kiloda %5'lik bir azalmayla bile menstrüel siklusların düzenlenmesinde ve fertilitede olumlu etkiler gözlenmiştir (103). Kilo kaybı SHBG düzeylerini arttırır böylece serbest testosteron düzeylerini düşer ve hirsutizmin gerilemesine yardımcı olur. Yapılan bir çalışmada

%2-5 arasında kilo verilmesi ile serbest testosteron düzeylerinde azalma ve 18 hastanın 9 unda adetlerde düzelme görülmüştür (104).

Kilo kaybı aynı zamanda lipid düşürücü, insulin direnci ve kardiyovasküler risk azaltıcı etkileri nedeniyle önemlidir. Bu kadınlar metformin gibi insulin duyarlaştırıcılara veya statinlere ihtiyaç duyabilirler (105).

- **Kombine oral kontraseptifler**

Menstrüasyon bozukluğunda ilk basamak tedavi, düzenli menstrüel siklusları sağlayacak kombine oral kontraseptif (KOK) hap kullanımıdır. Gebelik istemeyen kadınlarda oligo-anovulasyon ve hirsutizm tedavisinde kullanılan etkili ilaçlardır (106). Bu ilaçlar, progestin ve sentetik östrojen içerirler. İçerdiği hormonlar sayesinde GnRH salınımını inhibe ederek etki gösterir. Östrojen FSH üzerine negatif feed back yaparak folikül gelişimini baskılarken, progestinler ise LH üzerine negatif feed back etki ile ovulasyona engel olur (107). LH baskılanmasıyla overlerde androjen sentezi azalırken, östrojenin karaciğer üzerindeki etkisiyle SHBG düzeyleri artar, böylece serbest androjen seviyeleri azalır (108). Ayrıca 5-α redüktaz enzimini inhibe ederek periferik androjen üretiminin azalmasında rol oynarlar (109).

KOK'lar östrojen içeriği genellikle etinil östradiol olmasına rağmen progestin içerikleri çok çeşitlidir. İlk çıkan preparatlarda etinil östradiol miktarı 150 mcg seviyelerinde iken, günümüzde 20-35 mcg'a kadar düşmüştür ve bu sayede tolere edilebilmesi, etkinlik, güvenebilirliği arttırılmıştır. Progestin içeriği olarak da noretindron, desogestrel, norgestrel, levonorgestrel, norgestimat ve gestoden kullanılmıştır. Bu progestinlerin tümünün yapısı, etkinliği, farmakokinetiği farklıdır. Bu moleküller, testosterona benzerlikleri nedeniyle farklı düzeylerde androjenik özelliğe sahiptirler. Norgestimat, desogestrel ve gestodene diğerlerine göre daha az androjenik etkiye sahiptir ve glukoz, lipid ve insülin metabolizması üzerinde yan etkileri daha azdır (110). Fakat anti-androjenik etkinliğe sahip progestinler de bulunmuştur. Bunlar dienogest, drospirenon ve siproteron asetattır. Siproteron asetat bunların içinde en potent anti-androjenik olandır (111).

PKOS'ta androjen seviyelerindeki artış belirleyici bir sorun olduğundan anti-androjenik etkinliği olan preparatların kullanımı ön plandadır. Hirsutizm tedavisinde

KOK'lar tek başlarına etkinlikleri olsa da anti-androjen tedaviyle kombine edildiklerinde daha etkin oldukları görülmüştür.

KOK tedavisinde hasta uyumsuzluğuna ve ilacın bırakılmasına neden olan en önemli yan etkiler, bulantı-kusma, anormal vajinal kanama, baş ağrısı, meme hassasiyeti ve duygulanım değişikliğidir. Bu yan etkilerin çoğu kullanımdan kısa süre sonra azalır (107).

KOK'ların bilinen faydaları, aneminin azalması, menoraji, dismenore, osteoporoz, hirsutizm, aknenin tedavisidir. Uzun dönem etkilerinde ise endometrium ve over ca riskini azaltır (112).

- **Medroksiprogesteron asetat**

GnRH üretimini ve gonadotropin salınımını azaltarak ovaryan östrojen ve testosteron salınımını azaltır. Oral ve intramuskuler formu bulunur. Hirsutizm tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Önerilen doz oral fortrmu 20-40 mg/gün veya depo formunda 2-3 ayda bir intramuskuler 150mg'dır. Hastaların neredeyse tamamına yakınında kıl büyümesi azalmaktadır. Baş ağrısı, kilo alımı, sıvı retansiyonu, depresyon, kemik mineral yoğunlunda azalma, hepatik disfonksiyon gibi yan etkiler tanımlanmıştır.

- **GnRH Agonistleri**

GnRH agonistleri gonadotropin salınımını baskılayarak ovaryan steroidogenezi inhibe eder fakat adrenal androjen yapımına etkisi yoktur. Böylece ovaryan ve adrenal hiperandrojeneminin ayrımını sağlar. Leuprolid asetat ile birlikte ayda bir depo şeklinde intramuskuler tedavi hirsutizmi azaltır.

- **Siproteron asetat**

Siproteron asetat'ın anti-androjen etkisi etinil östradiolle beraber, ön hipofizden LH salınımını baskılar, gonadotropin tetiklemesini baskılayarak midsiklus overlerden androjen salgısını azaltır. Androjen reseptörü için yarışır ve bloke eder. SHBG' nin artmasını sağlar. 5alfa redüktazın etkisini baskılayan bir progestin olarak androjen reseptör antagonisti gibi davranır.

Siklik olarak verildiğinde; siproteron asetat (2 mg/gün) ve etinil östradiol (35 ug/gün) kombinasyonu oldukça etkin bir tedavidir, akne lezyon sayıları ve sebum

sekresyonunda önemli etkileri vardır. Yan etkileri; kilo alımı, depresyon, libido kaybı, sıvı retansiyonudur.

- **Finasterid**

Finasterid 5α-redüktaz enzimini inhibe ederek testesteronun DHT'a dönüşümünü azaltır. Günde 1-5 mg oral yoldan alınmakta ve yan etkisi olmadan etkili olmaktadır. 5 mg'lık günlük doz birçok çalışmada kullanılmış ve hirsutizm tedavisinde finasterid'in etkin olduğu gösterilmiştir (113).

- **Flutamid**

Flutamid, androjen reseptörlerine dihidrotestosteron'nun (DHT) bağlanmasını inhibe eden steroid olmayan anti-androjendir. Hirsutizm ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılır. Minimum etkin dozu 125 mg/gün olan flutamidin en önemli yan etkisi ciddi hepatotoksik olmasıdır (56).

- **Spironolakton**

Aldosteron antagonisti olan spironolaktonun anti-androjenik etkisi androjen reseptörlerine bağlanarak testosteron ve dihidro-testosterona karşı yarışmalı inhibisyon yapması ile sağlanır. SHBG arttırarak testosteron klirensini arttırır. Spironolakton diğer anti-androjenlerle, finasterid ve siproteron asetat karşılaştırıldığında; Ferriman Galleway skorunda iyileşmenin spironolaktonla daha iyi olduğu gösterilmiştir (114). 100 mg/gün dozu ile başlanabilir, obez hastalarda 300 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Yan etki olarak menstrüel düzensizlik (polimenore), meme hassasiyeti, halsizlik, baş ağrısı, libido azalması, duygu durum bozukluğu görülebilir. İntrauterin erkek fetuslarda psödohermafroditizme yol açabileceği belirtilmiştir ancak rapor edilen teratojenik durum görülmemiştir. Tedaviyi bıraktıktan sonra en az 3 ay korunma önerilir (63).

- **Metformin**

Kronik anovulasyonlu kadınlarda genellikle insulin direnci vardır ve tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından riskli gruptadır. Bu hastalarda insülin duyarlaştırıcılar tedavide etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Metformin PKOS'ta en sık kullanılan, güvenilir ve kabul görmüş tedavilerin başında gelir (115). Metformin, oral biguaniddir. Periferik ve hepatik dokularda insülin

duyarlılığını iyileştirir, hepatik glukoneogenezi baskılar, intestinal glukoz emilimini azaltır. Serum serbest androjen, androstenedion ve testosteron seviyesini düşürür. Teka hücrelerine direkt etkiyle androjen üretimini baskılar (116). Metformin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, viseral obezitede azalma ile hormonal ve metabolik profili iyileştirir.

Metforminin regüler ve uzun etkili formları bulunmaktadır. Uzun etkili form daha az gastrointestinal sistem yan etkileri ile ilişkili olabilir (bulantı, kusma, kabızlık, ishal, reflü, şişkinlik, hazımsızlık, metalik tat). Yan etkilerini azaltmak ve hasta toleransını arttırmak için, genellikle tedavinin düşük dozda (250-500 mg/gün) başlanması önerilmektedir, doz artışı 4-6 haftalık aralar ile yavaş yavaş istenen doza çıkılana kadar devam edilebilir. İlaç aynı zamanda vit B12'nin barsaktan emilimine engel olur, hastaların vit B12 eksikliği semptomlarına karşı uyarılmaları gerekir (parestezi, uyuşma, pernisiyöz anemi, makroglossi, hafıza kaybı, davranış değişikliği gibi). Laktik asidoz, metformin tedavisinin nadir bir komplikasyonudur (117). Karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve alkol kullanan kişilere metformin verilmemelidir.

PKOS'lu hastalarla yapılan pek çok çalışmada günlük 1500-2000 mg arasındaki dozlarda metforminin faydası gözlenmiştir (118). Metformin tedavisi genel olarak VKİ'ini azaltır, insulin duyarlılığını arttırır, kan basıncını düşürür, LDL kolesterolü azaltır. Yapılan çalışmaların metaanalizinde metforminin; %3-5 oranında vücut ağırlığını ve VKİ'ni azalttığı, %20 oranında insulin duyarlılığını arttırdığı, açlık kan şekerini %5 azalttığı, HDL kolesterolü arttırdığı ve %10 oranında trigliseridi azalttığı gösterilmiştir (119).

Hirsutizm ve menstrüel bozukluk tedavisinde primer tedavi seçeneği olmamasına rağmen her ikisinde de iyileşme sağlar (120). Hiperandrojenizm ve anovulasyona metforminin etkisi indirektir ve azdır. PKOS'lu olguların çoğunda yalnız metformin tedavisi yeterli olmayacaktır, östrojen-progestin içeren kontraseptifler ve antiandrojenlerle ile kombine tedavi gerekli olacaktır.

- **Tiazolidinedionlar**

İnsulin duyarlaştırıcı bir başka grup ajan tiazolidinedionlardır. PKOS'lu olgularda insulin direncini düzeltmek için kullanılırlar.

Bunlar pioglitazon, rosiglitazon ve troglitazondur. Troglitazon karaciğer toksisitesi yüzünden piyasadan kaldırılmıştır. Tiazolidinedionlar peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPARγ) için sentetik agonistlerdir ve bu reseptörde karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasında yer alan genlerin düzenlenmesinde bir nükleer transkripsiyon faktörü olarak görev yapar (121).

PKOS'lu kadınları içeren çalışmalarda pioglitazon ve rosiglitazon insulin duyarlılığını arttırmış, glukoz toleransını doza bağlı olarak düzeltmiştir. Fakat, bu ilaçların kardiyak komplikasyonları olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (122). Metformin insülin duyarlılığını daha çok arttırdığı için PKOS'lu hastalarda ilk tercih olmalıdır.

- **Kılların mekanik uzaklaştırılması**

Hirsutizm genellikle mekanik olarak tedavi edilir. Kılların uzaklaştırılmasına ek olarak renk ağartıcılar ile renginin açılması da ek kozmetik bir seçenektir. Depilasyon, kılın cilt yüzeyi üzerinden uzaklaştırılması olarak tanımlanır. Tıraş genelde ilk seçenektir ve kıl foliküllerinin yoğunluğunu arttırdığına dair inanışın aksine hirsutizmi arttırmaz. Kılın protein zincirleri arasındaki disülfit bağlarını kıran ve böylece kılın kırılmasını ve cilt yüzeyinden kolayca ayrılmasını sağlayan kalsiyum tioglikolat içeren topikal kimyasal, krem, jel, losyon, aerosol formları olan ajanlarda kullanılabilir. Epilasyon ise depilasyondan farklı olarak tüm saç gövde ve kökünü çıkarır ve tutarak çekme, ip ile alma, ağda, elektroliz ve laser tedavisi gibi teknikleri bulunur.

2.1.12. PKOS'ta İnfertilite Tedavisi

Kronik anovulasyon infertilitenin en sık görülen nedenlerinden birisidir. PKOS'lu olgularda infertiliteye, oosit kalitesi, endometrium ve implantasyon anomalileri gibi faktörler ek katkıda bulunabilir. Gebelik istemi olan infertil anovulatuar kadınlar ovulasyon indüksiyonu için iyi adaylardır.

ESHRE/ASRM‘nin 2007’de belirttiği konsensusa göre infertil hastanın tedavisinde

* Kilo verilmesi

* Birincil basamak tedavide selektif östrojen reseptör modülatörleri (Klomifen sitrat)

* İkincil basamak tedavide gonadotropinler ve ovaryan drilling

* Üçüncü basamak tedavide IVF olarak görüşülmüştür.

- **Kilo verme**

Kilo verilmesi ile gebelik oranında artma, insülin duyarlılığında artış, ovulatuar sikluslar ve menstrüel sikluslarda düzelme olmaktadır. Anovulasyona bağlı infertilite VKİ>27 olan hastalarda artmıştır ve ovulasyon indüksiyonu planlanan bu hastalarda daha yüksek dozda klomifen sitrat (CC) ve gonadotropin ihtiyacı duyarlar.

Kilo verilmesi VKİ>25-27 olan olgulara önerilmelidir (123). PKOS’lu kilolu kadınlarda ilk adım tedavi kilo verilmesi olmalıdır.

- **Klomifen Sitrat(CC)**

PKOS’lu hastalarda ovulasyon indüksiyonunda amaç ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini minimuma indirmek ve tek folikül gelişmesini sağlamaktır.

Klomifen sitrat (CC), anovulasyon tedavisinde ucuz, kullanımı kolay ve hastada az monitörizasyon gerektirdiği için ilk seçenek tedavidir (124). Hipotalamustaki östrojen reseptörlerine uzun süreli bağlanarak down regülasyon yapar. Fizyolojik over-hipotalamus östrojen feedback sistemini zayıflatarak, GnRH amplitüdü arttırmakta, böylece hipofizden daha fazla FSH salgılanarak folikül gelişimi uyarılmaktadır (125).

Klomifen sitrat tedavisine günlük dozu 50-150 mg olacak şekilde başlanır. Adetin 2-5. gününden itibaren 5 gün süreyle kullanılır. Tedavi ultrasonografi ile monitörize edilir. Folikül gelişimini değerlendirip takip etmek için son ilaç dozundan

5 gün sonra ultrasonografi yapılır; eğer 2'den fazla preovulatuar folikül varsa çoğul gebelik riski nedeniyle o siklus iptal edilir. 50 mg/gün doz ile birden fazla folikül gelişimi olursa, 25 mg/gün dozuna düşülebilir. Eğer ovulasyon sağlanırsa takip eden sikluslarda doz arttırmaya gerek kalmaz. Eğer cevap alınamazsa, takip eden sikluslarda ovulasyon elde edilene kadar doz 50mg arttırılarak kullanılır. Bazal vücut sıcaklığının bifazik paternde olması veya luteal fazda (siklusun 21.günü) serum progesteron seviyesinin >10nmol/L ovulasyonun kanıtıdır (126).

50 mg/gün ile tedaviye başlanan olguların %46'sında cevap elde edilir, %21'i 100 mg/gün dozunda yarar görmekte, %8'i ise 150 mg/gün dozunda cevap vermektedir. 150 mg/gün üzerindeki dozların ovulasyon ve gebeliğe etkili olduğu gösterilememiştir (127). Klomifen sitrat (CC), anovulatuar PKOS' lu hastalarda 6 siklus sonunda %60-85 oranında ovulasyonu sağlar ve %30-50'sinde gebeliği indükler (128).

Maksimum siklus sayısı genellikle altı siklus ile sınırlandırılır. On iki siklus sonrası borderline over tm gelişme riski artar (127). Klomifen sitrat tedavisi ile OHSS (ovaryan hiperstimülasyon sendromu) riski <%1'dir. Abortus riski değişmez, çoğul gebelik oranı ise %6-8' dir, Sık görülmeyen yan etkileri OHSS, sıcak basması, karın distansiyonu ve görme bozukluklarıdır.

- **Aromataz inhibitörleri**

Aromataz inhibitörleri östrojen sentezini baskılayan, testosteron ve androstenedionu östrojene çeviren aromataz enzimini bloke eden güçlü non-steroid yapıda bileşiklerdir, over seviyesinde etki gösterir. Hipotalamusta östrojenin negatif feedback etkisinin ortadan kalkmasını ve FSH salınımının artmasını sağlar, bu da folikül gelişimini uyarmaktadır. Aromataz inhibitörlerinin östrojen reseptörleri üzerinde bir etkisi olmadığı için endometrium ve servikal mukus üzerinde zararlı etkileri yoktur.

Aromataz inhibitörleri (letrozol ve anastrozol) ovulasyon indüksiyon amaçlı ilk kez 2001 yılında önerilmiştir (129). Yarı ömrü klomifen sitrata göre kısadır (klomifen sitratın yarı ömrü 2 hafta iken, aromataz inhibitörlerinin 45 saattir.)

Cochrane 2014 derlemesinde anovulatuar sikluslara sahip PKOS'lu infertil hastalarda letrozolün klomifen sitrata göre gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirdiği görülmüştür ancak bunun kanıt değeri düşüktür. OHSS riski ise çok nadir bulunmuştur (129).

- **Gonadotropin tedavisi**

Gonadotropinler, klomifen sitrat tedavisine dirençli PKOS'lu olgularda ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Dört farklı çeşit gonadotropin preparatı mevcuttur. Bunlar; Rekombinant FSH, Üriner saf FSH, Yüksek saflıkta üriner FSH ve Human menapozal gonadotropin'dir . PKOS hastalarında LH düzeyleri yüksek olduğu için bu hasta grubunda rekombinant FSH preparatlarının daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Gonadotropin tedavisiyle ovaryan hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riskinin önlemek amacıyla, geleneksel standart step-up rejimi (başlangıç dozu 75-150 IU/ gün, her 3-5 günde 75 IU artar); yerine düşük doz step-up veya düşük doz step-down rejimi kullanılmaktadır (130).

2007'de Yunanistan'da düzenlenen ESHRE/ASRM Konsensusunda PKOS'lu hastaların infertilite tedavisinde;

* Gonadotropin başlangıç dozu 37.5- 50 IU /gün olmalıdır.

* Aşırı stimulasyonun önlenmesinde en azından ilk siklus için 14 gün aynı dozla devam etmek gereklidir.

* Başlangıç FSH dozunun arttırılmasında %50'lik doz artışları yapılması, aşırı stimülasyondan koruyabilir.

* Gonadotropin tedavisi genellikle altı ovulatuar siklusu geçmemelidir.

* Komplikasyonları minimuma indirmek ve güvenilirliği sağlamak için ovaryan cevabın yoğun monitorize edilmesi gerekmektedir.

* Tedaviye başlamadan önce siklus iptali için belli kriterler hasta ile görüşülmelidir.

* Tüm önlemlere rağmen OHSS riski ve çoğul gebelik tamamen önlenemez, PKOS'lu hastalarda gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonunda beraberinde GnRH agonistlerinin rutin kullanımı desteklenmemektedir.

- **Laparoskopik ovaryan drilling (LOD)**

PKOS'un ana problemlerden biri teka hücrelerinde fazla miktarda androjen üretiminin gerçekleşmesidir. "Ovaryan drilling" adı verilen ve laparoskopik olarak gerçekleştirilen (LOD) yöntemde over stromasında yer alan teka hücrelerinin bir kısmı koterizasyon yardımı ile yok edilerek androjen yükü azaltılmakta ve böylece ovulasyonun gerçekleşmesi sağlanmaktadır.

1935'te Stein ve Leventhal, PKOS' la ilişkili infertilitenin cerrahi tedavisinde bilateral ovaryan wedge rezeksiyon yaparak hastaların %80'inde menstruel siklusun tekrar düzeldiğini, %50'sinde spontan gebelik oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Fakat pelvik adhezyon oluşumunun yüksek insidansı nedeniyle bu yöntem terk edilmiştir. Ancak 1984'te laparoskopik drilling, laparatomiyle yapılan ovaryan wedge rezeksiyona alternatif olarak oluşturulunca cerrahi yeniden gündeme gelmiştir.

- **Laparoskopik ovaryan drilling endikasyonları:**

Ana endikasyon, infertil, anovulatuar PKOS'lu hastalarda klomifen sitrata direncin olmasıdır. Diğer endikasyonlar; PKOS'lu anovulatuar olgularda özellikle pelvisin görüntülemesi gereken durumlar, persistan olarak LH hipersekresyonu olan hastalar, sağlık kuruluşuna uzakta yaşayan ve gonadotropin tedavisi boyunca yakın takiple monitorize olamayacak hastalarda faydalı olabilir**.** Fertiliteden bağımsız, sadece menstrüel siklus düzeni veya hiperandrojenizm tedavisi için ovaryan drilling önerilmemelidir.

- **Laparoskopik ovaryan drilling etki mekanizması:**

Overdeki androjen yapımını sağlayan dokuya hasar vererek hipofiz-over feedback mekanizmasının düzeltilmesine yardımcı olur. GnRH'ya verilen hipofizer cevap, serum testosteron düzeyinde düşüş ile beraber olarak azalır, bu da cerrahinin hipofiz-over aksına indirekt olarak etkili olduğunu göstermektedir (131). Over kapsül ve stroması değişerek foliküler ekspansiyon için alan yaratır.

Drilling sonrası ovaryan volüm geçici olarak artar, daha sonra normale döner (132). FSH düzeylerinde geçici yükselme, LH seviyesinde düşme, testosteron seviyelerinde kalıcı ve kesin düşüş görülür (133). Serum östradiol konsantrasyonunun düşmesi ise aromataz aktivitesindeki düşmeye bağlanır. LH/ FSH oranı normal değerleri geriler, vakaların %80'inde folikül gelişimi ve ovulasyon düzenlenir (134). İnhibin B düzeylerinde geçici düşüş olur fakat, daha sonra normal pulsatilitesine döner. Akne ve hirsutizm üzerine etkisi daha azdır (135).

- **Laparoskopik ovaryan drilling tekniği:**

Laparoskopik ovaryan drillingin tekniği ile ilgili herhangi bir standartizasyon yapılmamış olup, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Genellikle drilling işleminde 2-3 mm çapında 4-5 mm derinlikte 4-10 delik over korteksine uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda her overe 600 joule verilmesinin yeterli olduğu veya cm^3 başına 60 joule verilmesinin uygun olduğu gösterilmiştir. Bipolar veya unipolar koter kullanılarak her delikte 30 watt akım 4 sn boyunca 5 deliğe uygulanabilir.

Bu işlem için 1.5- 2 mm çapında monopolar elektrod kullanılabilir. Bu elektrod ile overe dik olarak 3-4 mm' lik derinliğe girilir. Ardından salin ile soğutma yapılır. Cerrahi alana laparoskopi ile ulaşılabilir ancak transvajinal hidrolaparoskopi de yapılabilir. Lazer de kullanılabilir fakat elektrokoterin adezyon açısından daha iyi sonuç verdiği raporlanmıştır.

- **Laparoskopik ovaryan drilling sonrası klinik bulgular:**

Gjonnaess 1998'de drilling sonrası hastaların yarısından fazlasının 10 yıldan fazla bir süre ovule olmaya devam ettiğini belirtmiştir (131). Drilling sonrası gebelik oranına baktığımızda; drilling yapılan bir kliniğin verileri ilk 1 yılda hastaların %49'u spontan gebe kalmış ve %38'i ise 1-9 yıl arasında gebe kalmıştır. 30 ay sonunda kümülatif gebelik oranı %75'tir. LOD'un üreme sonuçlarında birkaç yıl süre etki ettiği saptanmıştır (114).

Cerrahi sonrası ovulasyon indüksiyonunun daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (136).

PKOS'lu olgularda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)'nün artışının LOD'dan sonra azaldığı, PKOS'ta over

stromasındaki azalmış olan kan akımının arttığı, bu faktörlerin de LOD sonrası OHSS riskininin azalmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (131).

- **Laparoskopik ovaryan drilling'de başarıyı etkileyen faktörler:**

İnfertilite süresinin 3 yılın üzerinde, VKİ >35, serum testosteron seviyesinin >4,5 nmol/l olması durumlarında drilling başarının azaldığı gösterilmiştir. İnfertilite süresi <3 yıl, normal kiloda, yüksek LH konsantrasyonu olan ve başka infertilite faktörü olmayan hastalar LOD'dan en fazla faydayı görerek spontan gebe kalabilecek olan hastalardır (137).

- **Laparoskopik ovaryan drilling komplikasyonları:**

Çoğunlukla genel anestezi ve laparoskopinin komplikasyonlarını içerir. Bunların dışında termal hasar oluşabilir. Bir çalışmada, enerjilerin intraoperatif komplikasyonları araştırılmıştır. Bu çalışmada bipolar drillingten sonra aşırı doku hasarı olduğu görülmüştür ancak bu konu tartışmalıdır (134).

Periadneksiyal yapışıklık(adezyon) riski net olarak bilinmemektedir. Over rezervi ile ilgili komplikasyonlar ise yapılan hasarın foliküllere de olabileceği ve uzun vadede prematür ovaryan yetmezlik (POF) riski olabileceği düşünülmüştür. Açılan delik sayısının 10'dan fazla olması bu riski arttırabileceği yönündedir (138).

2.1.13. PKOS ve IVF

PKOS'lu anovulatuar hastalarda, anovulasyon dışında infertiliteye sebep olan başka bir ek durum varlığında ya da 1. ve 2. basamak tedavilere yanıt vermeyen hastalarda 3.basamak tedavide IVF kullanılır (123). IVF ayrıca ovulasyon indüksiyonu ile hiperstimüle olan hastaları kurtarma prosedürü olarak da kullanılabilir. IVF'de siklus başına gebelik oranları %40-50'ye yaklaşır.

- **Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH)**

Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH), yardımcı üreme tedavileri dahilinde overlerden en ideal kalite ve sayıda oosit elde etmek amacı ile aynı siklusta çok sayıda folikülün geliştirilmesi tekniğidir. Ovulasyon indüksiyonundan tanım olarak farkı, multipl folikül gelişiminin hedeflenmesidir. Bu foliküllerden elde edilecek oositler, embriyoloji laboratuarında hastanın eşine ait spermler ile fertilize edilecek ve geliştirilen embriyolar uterus içerisine yerleştirilecektir. Yardımcı üreme teknikleri tedavisinin başarısını belirleyen en önemli faktörlerden birisi embriyo

kalitesidir. Embriyo kalitesi ise kendisini oluşturacak olan gametlerin kalitesi ile doğrudan ilişkidir. Dolayısıyla tedavide optimal bir başarı elde edebilmek için iyi kalitede ve sayıda oosit elde edilmeli, bu imkânı sağlayacak şekilde bir KOH gerçekleştirilmedir.

KOH uygulaması, birbirinden farklı özelliklere sahip, birden fazla protokol ile gerçekleştirilebilir. İdeal bir KOH uygulaması, her hasta için kendi bireysel özellikleri doğrultusunda planlanmalıdır. Tek bir protokole bağlı kalarak tüm hastalara aynı şablon tedaviyi uygulamak mümkün değildir ve başarıyı kısıtlar. Her olgu için en yüksek başarının elde edilebileceği bir KOH protokolü seçilmelidir.

KOH uygulamaları da zaman içerisinde gelişmiştir (139). Yıllar içerisinde embriyoloji bilimindeki gelişmeler sayesinde daha az sayıda embriyo transferi ile yüksek gebelik şansı elde edilebilmesi, KOH stratejisini de değiştirmiştir. Daha önceki yıllarda mümkün olduğunca çok sayıda oosit elde edilmek istenirken, günümüzde amaçlanan kısıtlı sayıda ama yüksek kaliteli oosit edilmesidir. Bu durum kullanılan protokollere, ilaç dozlarına ve gruplarına da yansımakta ve eskiye oranla daha hafif stimülasyon şemaları tercih edilmektedir.

KOH protokolleri, hipotalamus-hipofiz-over aksının tedavi siklusu öncesinde baskılanıp baskılanmamasına göre uzun ve kısa protokoller olarak ikiye ayrılır.

- **Uzun Protokoller**

Uzun etkili GnRH agonistleri, hipofizer gonadotropin salgılanmasını baskılar. Böylece eksojen gonadotropin stimulasyonu sırasında meydana gelebilecek prematür LH yükselişi engellenmiş olur. Alışılagelmiş tedavi protokolünde GnRH agonist tedavisine, midluteal fazda (ovulasyondan 1 hafta sonra) başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH agonist tedavisi menstrüel döneme ya da gonadotropin stimulasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra HCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edilir. GnRH agonist uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınıverir (flare etki). Fakat bu hafif artışın, foliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur. GnRH agonist tedavisine erken foliküler fazda da başlanabilir ancak down regulasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu uygulamayla kistik folikül gelişimi daha fazladır. Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında, gonadotropinlerle daha çok folikül ve oosit elde

edilebilmektedir. Yine bu şekilde uygulandığında oosit ve embriyo sayısı artar. GnRH agonist tedavisine ideal başlama zamanı 28 günlük siklusu olan kadınlarda siklusun 21. günüdür.

Kullanılan GnRH agonistleri

- Triptorelin asetat (subkutan uygulanır.)
- Nafarelin asetat (intranasal uygulanır.)
- Buserelin asetat (subkutan/intranasal uygulanır.)
- Leuprolid asetat (subkutan uygulanır.)

Gonadotropin tedavisi başlangıc dozlarını belirlemek için bakılması gereken faktörler; hastanın yaşı, bazal FSH, LH ve İnhibin B düzeyleri, önceki tedavi durumu, geçirilmiş overlere yönelik cerrahi (örn:Endometrioma) ve USG ile adetin 2. veya 3. günü belirlenen over rezervidir.

Tüm bu faktörler göz önüne alınarak ilaç dozajı belirlenir. VKİ normal sınırlarda ve over cevabının iyi olacağı düşünülen olgularda gonadotropinlerin başlangıc dozu, 225-300 IU/gün'dür. VKİ 18'in altında, over rezervi düşük olan hastalarda planlanan doz azaltılırken, VKİ 28'in üzerinda olan kişilerde ise planlanan doz arttırılabilir. Over cevabın kötü olacağı düşünülen hastalarda ise günlük doz 600 IU'ye kadar çıkarılabilir.

Kullanımda olan gonadotropinler üriner FSH, rekombinant FSH, üriner hMG (menotropin)'dir. Hepsi subkutan uygulanır.

Tedavide kullanılan gonadotropinler

Rekombinant FSH

-Follitropin alfa (Gonal-F): Bir ampul 75 IU FSH içerir. LH içermez.

-Follitropin beta (Puregon): Bir ampul 75 IU FSH içerir. LH içermez.

Üriner FSH (ürofollitropin)

-Saflaştırılmış ürofollitropin(pFSH) (Metrodin R): 1 Ampul 75 IU FSH, 1 IU'den az LH içerirler.

-İleri derecede saflaştırılmış ürofollitropin(hp FSH)(Fertinex R): 1 Ampul 75 IU FSH, 0.1 IU'den az LH içerirler

Rekombinant LH

-Lutropin alfa (Luveris): Flakon başına 75 IU LH içerir, FSH içermez.

Ekstrakte üriner HMG

-Menotropin(Menogon, humegon, menopur, pergonal) Ampul başına 75 IU FSH, 75IU LH içerirler.

Stimulasyona cevap, transvajinal ultrason ve östradiol(E2) ile takip edilir. İlk E2 ölçümü gonadotropin uygulamasından 3-5 gün sonra yapılır ve 1-3 gün arayla tekrarlanır. Pek çok hastaya 7-12 gün stimülasyon gerekir. Amaç, en az iki adet 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül sağlamak ve kohortun büyüklüğüne ve matüritesine uygun E2 seviyelerine ulaşmaktır (Örn: 14 mm'lik folikül için yaklaşık 200 pg/ml E2). Foliküller hazırlandığında, hCG 5.000- 10.000 mIU dozunda uygulanır (Rekombinant formu 250 microgram).

- **Kısa protokoller**

Kısa protokollerde, önceki siklusun midluteal döneminde GnRH analoğu kullanılmadan menstruel siklusun başlangıcı ile indüksiyona başlanır. Böylece daha kısa süreli bir ilaç tedavisi yapılmış olacağından "kısa" protokol olarak adlandırılmıştır. Kısa protokollerde GnRH analoğunun uzun süreli kullanımının getirdiği baskılamadan kaçınarak, overlerin maksimum seviyede uyarılması amaçlanır. Ekzojen gonadotropinler ile yapılacak olan bu uyarının etkinliğini potansiyelize etmek için GnRH analoglarının alevlendirici etkisinden faydalanılır. Kısa protokol, over rezervi düşük ve yanıtın düşük olduğu kişilerde tercih edilir (140, 141).

- **Co-flare protokol**

Bu protokolde menstruel siklusun ikinci gününde GnRH analoğuna başlanır. Bir gün sonra gonadotropinler eklenerek indüksiyona devam edilir. 6. günden itibaren analoğun baskılayıcı etkisi gelişeceğinden, doz yarı yarıya azaltılarak devam edilir.

Kısa protokollerde, endojen gonadotropinler baskılanmadığı için erken spontan LH piki, buna bağlı prematür luteinizasyon ve ovulasyon görülme riski uzun protokollere göre çok daha yüksektir (142). Önden büyüyen folikül 12-13 mm'ye ulaştığı andan itibaren, LH düzeylerinin yükselip yükselmediği kontrol edilmeli, önde giden folikülün 18-19 mm'yi aşmamasına özen gösterilmelidir (142).

- **Mikrodoz protokol**

Co-flare protokolünde gözlenen riskler nedeniyle daha güvenilir sistemler geliştirmek amaçlanmıştır. Mikrodoz protokolünün co-flare protokolden en büyük avantajı spontan LH yükselmesi riskinin minimal olmasıdır. GnRH analoğunun alevlendirici etkisinin gözlenebileceği ama prematür ovulasyonun tetiklenmesi riskinin en düşük olduğu doz araştırmaları sonucunda mikrodoz protokolü geliştirilmiştir (143-145).

Mikrodoz protokolünde, önceki siklusta OKS kullanılarak folikül gelişimi ve dolayısıyla korpus luteum gelişimi engellenmektedir. Bu sayede hem uzun protokoldeki GnRH analoğu baskısına oranla daha hafif bir baskılama sağlanmakta, hem de tedavi siklusunda foliküler faz başlangıcında verilen GnRH analoğunun alevlendirici etkisi ile gelişecek korpus luteumun korunması problemi ortadan kaldırılmaktadır. Günümüzde riskleri nedeniyle co-flare uygulaması yerini neredeyse tamamiyle mikrodoz protokolüne bırakmıştır.

- **Analogsuz protokol**

Zayıf over cevaplı olgularda analog kullanılmadan sadece gonadotropinler ile KOH gerçekleştirilebilir (146). Ancak analoğun baskılayıcı etkisinden uzak kalınması nedeniyle prematür LH surge riski yüksek olacaktır. GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesi ile geçmiş yıllarda kullanılan analogsuz protokol yerini antagonist protokolüne bırakmıştır.

- **GnRH antagonist protokolü**

GnRH antagonistleri hem iyi hem kötü ovaryan cevabı olan olgular için iyi bir alternatif oluşturmuştur. GnRH antagonistleri saatler içerisinde endojen gonadotropinleri baskılayabildiğinden, KOH sırasında en büyük riski yaratan erken LH yükselmesi ve buna bağlı olarak gelişebilecek prematür luteinizasyon veya ovulasyon engellenmektedir (147,148). Antagonistlerin kullanılmasıyla, prematür LH yükselmesi endişesine karşı kullanılan uzun protokoller, GnRH analoğu kullanımı ve overlerin baskılanması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır.

Mentruel siklus başında yapılan depo enjeksiyon veya günlük enjeksiyonlar ile prematür LH yükselmesi önlenmekte ve bu şekilde baskılayıcı bir ajan yardımına gerek duyulmadan multipl folikül gelişimi sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 250 mikrogram ganirelix veya cetrorelix ile prematür LH yükselmesinin önlenebildiğini, daha düşük dozlarda ovulasyon olmasa da prematür luteinizasyon riskinin arttığını göstermiştir. Daha yüksek dozlarda LH aşırı derecede baskılanmakta, bu durumda implantasyonu olumsuz yönde etkilemektedir.

Antagonistler iki şekilde kullanılabilir. Sabit uygulama şemasında gonadotropin kullanımının 6. gününde 0,25 mg ganirelix veya cetrorelix başlanır ve gonadotropinlerle birlikte hCG gününe kadar, hCG günü de dahil olacak şekilde kullanılır. Değişken şemada ise önde giden follikül boyutlarının 13-14 mm'ye ulaşmasıyla 0,25 mg antagoniste başlanır ve sabit şemada olduğu şekilde devam edilir.

Antagonistler, KOH uygulamasında zorluklar yaşanan çok zayıf veya aşırı yüksek yanıt riski olan olgularda avantajlar getirmektedir. Çok zayıf yanıt riski olan olgularda, overler üzerinde herhangi bir baskılama uygulamadan yüksek doz gonadotropinler ile stimülasyon yapılarak overden maksimum yanıt almaya çalışılır. Bu esnada ortaya çıkan spontan LH yükselmesi riski de antagonistler yardımı ile engellenir (149). Aşırı yüksek yanıt riski olan olgularda ise antagonist siklusları uzun protokollerden farklı bir seyir göstermektedir. Antagonist sikluslarında önden gelişen foliküllerin ardından büyüme başlayan, matür oosit eldesi imkânı sağlamadığı halde estrojen seviyelerinde artışa katkıda bulunan bu kohort daha sınırlı bir gelişim göstermekte, bu durum da OHSS riskini azaltmaktadır. Keza antagonist sikluslarında analog sikluslarına oranla daha az OHSS yaşanmaktadır (150).

- **Folikül gelişiminin takibi ve monitörizasyonu**

Temel olarak ultrasonografi ile folikül gelişimi ve gelişen foliküllerden salınan östradiol(E_2) ile monitörizasyon yapılır. Ultrasonografi ve E_2 seviyelerinin günlük takibi ile foliküler gelişimin hızı ve yeterliliği takip edilmelidir. Takibinin sadece USG ile izlenmesi mümkün olmakla birlikte, özellikle polikistik over sendromu gibi foliküler gelişimin gonadotropin uyarısına çok hassas olduğu olgularda, E_2 seviyeleri bilinmeden takibin güvenilir bir şekilde gerçekleştirilmesi imkansızdır. Takipte bazı günlerde ultrasonografi bazen de sadece E_2 değerlerinin görülmesi yeterli olabilir. Ancak monitörizasyonda her iki kriterin kombine edilerek kullanılması ile ovulasyon indüksiyonunda hem güvenilirlik sağlanır hem de verimlilik arttırılabilir.

Transvajinal ultrasonografi ile folikül boyutlarının izlenmesi ve ovulasyonun tetiklenmesi için zamanlama tayini ultrasonografi bulgularına göre yapılır. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan gonadotropin dozu, hCG uygulanma zamanı, OHSS riskinin ön görülmesi gibi pek çok basamakta ultrasonografi yardımcı olmaktadır. Matür folikül ölçümü için kabul edilen kriter folikülün, içten içe 17-19 mm'lik boyuta ulaşmasıdır. Her klinisyen, hCG ile ovulasyonun tetiklenmesi için belirlediği folikül boyutunun doğru olup olmadığını, laboratuardan elde edilen oositin morfolojisi ve matürasyonunu sorgulayarak, zamanlama konusunda doğru kararlar verip vermediğini kontrol etmelidir. Folikülometrinin son aşamasında endometrium ve uterus da gözden geçirilerek endometriumun gelişimi ve bu gelişimin follikül boyutları ile olan uyumu izlenir. Endometrium ekojenik yapısı ve çift duvar kalınlığı belirlenir. Endometriumun siklus seyri sırasında proliferatif ekojenite sergilemesi ve kalınlığında artış gözlenmesi beklenmektedir.

Siklus boyunca artan E_2 düzeyinin etkisi ile endometrium kalınlığının arttığı dikkat çekmektedir. YÜT'de endometrium kalınlığı ve gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. Endometrium kalınlığının 7 mm'nin altında olduğu olgularda gebelik oranının anlamlı oranda düşük olduğu, endometrium kalınlığının 5 mm ve altında olduğu olgularda ise gebelik elde edilemediği gözlenmiştir (151).

Normal bir siklusta, geç foliküler fazda E_2'nin birgün önceki değerine oranla yaklaşık %50 artması, foliküllerin ise 1-3 mm/gün civarında büyümeleri beklenir

(152). Doz ayarlamaları ile E_2 seviyeleri artışı bu sınırlarda tutulmaya çalışılır. Böylece her hasta için belirli matürasyon ve sayısı oosit elde edilmesi sağlanır.

Eğer foliküller yeterli büyüklüğe ulaşmadan yüksek E_2 seviyelerine ulaşılırsa ovaryan hiperstimülasyon (OHSS) riskinden korunmak amacı ile uygulanabilecek yöntemlerden biri gonadotropinleri keserek siklusu kendi seyrine (coasting) bırakmaktır (153). Böylece kontrollü bir folikül atrezisi olacaktır. Analoğa devam edilirken gonadotropin uyarısının kesilmesi, günler içerisinde önde giden foliküllerde büyümenin devam etmesine rağmen, E_2 seviyesinin emniyetli seviyeye (<3500 pg/ml) düşmesini sağlayacaktır. E_2 güvenilir bir değere düştükten sonra ovulasyon tetiklenerek folikül aspirasyonu yapılır. Coasting uygulaması OHSS riskini ciddi bir şekilde azaltmakta ancak tamamen engellememektedir (154).

Coasting süresinin uzaması durumunda atreziye giden folikül sayısı artar, bu durumda hastadan elde edilen oosit sayısını düşürür. Riskli olgularda folikül boyutları göz önüne alınarak tahmini ovulasyonun triger (tetiklenme) günü belirlenerek, kontrollü doz azaltımı (step-down) ile mümkün olduğunca E_2 artışı azaltılmaya çalışılmalı, buna rağmen katlayarak artışlar devam ediyorsa son çare olarak coasting uygulamasına başvurulmalıdır. Folikül çapının 14 mm'nin altında olduğu zaman coasting uygulamasına başlanırsa, şiddetli folikül atrezisi, az sayıda folikül gelişimi ve folikül gelişiminin yavaşlamasına neden olur. Eğer coasting süresi uzarsa derin E_2 düşüşleri görülebilir (155).

Klasik olarak önden giden foliküllerin 17-19 mm boyutlarına ulaştığı dönemde ovulasyonun tetiklenmesi ile matür oositler elde edileceği kabul edilir. Öncü olarak gelişen matür foliküller ile arkadan gelen intermediate foliküller arasındaki ölçüm farkı büyükse, 3 veya 4 tane matür oositin yanısıra çok sayıda immatür oosit elde edilebilir. Bu nedenle gelişen foliküllerin mümkün olduğunca yakın büyüklükte ve senkronize olup olmadığına dikkat edilmelidir.

- **Ovulasyonun tetiklenmesi**

Foliküller yeterli büyüklüğe ulaştıktan sonra ovulasyon tetiklenir. Burada amaç oluşturulan LH piki etkisi sayesinde ovulasyonun gerçekleştirilmesi değil, oositin metafaz-II safhasına geçişini uyarmaktır. Son yıllara kadar bu amaçla üriner kaynaklı hCG 5000-10.000 ünite dozunda kullanılmıştır. Rekombinant DNA

teknolojisinin gelişmesi saf hCG ve LH üretilmiş, ovulasyonun tetiklenmesinde 250 mikrogram rekombinant hCG veya 82.5 ünite rekombinant LH kullanılabilir. Benzer şekilde antagonist sikluslarında son aşamada GnRH analoğu kullanılarak, flare etkisinden yaralanmak suretiyle ovulasyon tetiklenebilir. Bu amaçla kullanılan GnRH analoğunun avantajı, hCG'nin uzun süreli ve potent etkisinden uzak kalınarak OHSS riskinin azaltılmasıdır. Dezavantajı ise daha yüksek dozlarda luteal destek yapılmasına gerek duyulmasıdır (156).

Ovulasyonun tetiklenmesi amacı ile kullanılan GnRH analogları:

*Triptorelin asetat

*Leuprolide asetat

*Buserelin asetat

Son zamanlarda daha az gonadotropin uyarısı ile maksimum sekiz oosit elde etmeyi hedefleyecek şekilde daha hafif bir stimülasyon yapılması önerilmektedir (157).

- **Folikül aspirasyonu(OPU)**

Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu (OPU, oocyte pick-up) işlemi yapılır. GnRH analogları ile gerçekleştirilen bir KOH uygulamasında ovulasyonun tetiklenmesini takiben 38 saatten önce ovulasyon beklenmez. Fakat bu ilacın doğru doz ve saatte uygulanması gerektiği bilgisi hasta ve eşine dikkatle anlatılmalıdır. Oosit toplama işlemi günümüzde son derece basit ve komplikasyonu az olan bir işlem haline gelmiştir. Yardımcı üreme teknikleri merkezlerinde transvajinal ultrasonografi (TvUsg) eşliğinde lokal anestezi ya da intravenöz sedasyon altında ile OPU işlemi başarıyla yapılmaktadır. İşlem öncesi vajene özel olarak formüle edilmiş dengeli solüsyon veya serum fizyolojik ile irrigasyon yapılır. Antiseptik olarak povidin-iyot da kullanılabilir ancak antiseptik bol irrigasyon ile tamamen temizlenmelidir (158).

Oosit toplama işlemi 16-17G folikül aspirasyon iğnesi ile gerçekleştirilir. İğne tek veya çift lümenli olabilir. Çift lümen aspirasyon-irrigasyon işlemini daha kolay hale getirir. Folikül sıvısı 150 mmHg basıncı geçmeyecek bir güç ile aspire edilir, aspire edilen materyalde oosit gözlenmediği durumda folikül içerisi özel dengeli solüsyonlarla irrige edilerek oosit eldesi gerçekleştirilir (159).

Oosit toplama işleminde komplikasyon görülmesi nadirdir. En sık karşılaşılan komplikasyon OPU iğnesinin geçtiği lateral fornikslerden olan kanamalardır (160) (161). Bu kanamalar tamponlama ile rahatlıkla kontrol altına alınabilir. Çok nadiren barsak, mesane, damar gibi komşu organ yaralanmaları görülebilir. Az görülen bir başka komplikasyon da pelvik absedir. Endometrioma varlığı, pelvik abse açısından önemli bir risk faktörüdür (162, 163).

OPU işlemi sırasında aspire edilen folikül içeriği hemen laboratuvara gönderilir. Matür oositler 4-6 saat sonra embriyoloji laboratuvarında yapılan çeşitli işlemler sonrasında fertilizasyon için hazır hale getirilir. Kadından oositlerin toplandığı esnada eşi de semen örneği verir. Sperm alınması için en ideal yöntem mastürbasyondur. Ejekulatında canlı sperm bulunamayan kişilerde ise cerrahi olarak sperm aranır. Alınan semen örneği özel bir kap içine alınır ve likefiye olması beklenir. İncelemenin ardından seçilen sperm fertilizasyon için hazırlanır. Sperm hazırlaması iki nedenden dolayı önemlidir. Bunlardan birincisi seminal plazmada bulunan yabancı proteinleri temizlemek, ikincisi ise akrozom reaksiyonunu indükleyerek hiperaktivasyon sağlamaktır. Sperm hazırlama işlemi için değişik yöntemler ve preparatlar kullanılabilir.

Oosit kültürü ve sperm hazırlanması tamamlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. ICSI işleminde her bir oosit içerisine mikromanipülatör yardımı ile bir sperm enjekte edilirken IVF yönteminde oosit ile spermler uygun ortamda spontan fertilizasyona bırakılır. Mikroenjeksiyon ya da in-vitro fertilizasyon tekniklerinden hangisi tercih edilirse edilsin, 16-18 saat sonra iki pronukleus, yani fertilizasyon olup olmadığı araştırılır.

Elde edilen embriyolar inkübatörler içerisinde yeterli nem, CO2 basıncı ve sıcaklık şartları sağlanarak uygun in-vitro kültür ortamında 2-5 gün süre ile geliştirilirler. Birden fazla embriyo elde edilmesindeki amaç, en hızlı büyüyen ve gebelik sağlama açısından en yüksek potansiyele sahip olan embriyoların seçilmesi, diğer iyi kalitedeki embriyoların ise dondurularak daha sonra kullanılmak üzere saklanmasıdır (164).

- **Embriyo transferi (ET)**

Elde edilen embriyolar pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilmekle beraber, en sık tercih edilen transfer zamanı embriyo gelişiminin 3. günü, embriyonun 6-8 hücreli olduğu aşamadır. Transfer günü ile klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamasına karşın, geç dönemde transferin avantajı, in-vitro ortamda daha iyi gelişme gösteren embriyoların seçilebilmesidir. Bazı çalışmacılar üçüncü ve beşinci gün transferi arasında anlamlı fark olmadığını savunurken diğerleri blastokist transferi ile implantasyon oranlarının anlamlı şekilde arttığını ileri sürmektedirler (164, 165). Transfer edilen embriyo sayısı azaldıkça yardımcı üreme tekniklerinin en önemli komplikasyonlarından biri olan çoğul gebeliklerin görülme sıklığı da azalmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinde transfer edilen embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında direkt bir ilişki mevcuttur. Ancak çoğul gebeliklerin komplikasyon oranlarının yüksek olması ve erken doğum gibi nedenler ile maliyetin artması nedeni ile pek çok ülkede transfer edilen embriyo sayısının kısıtlanması yoluna gidilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın Mart 2010 tarihinden itibaren geçerli olan talimatnamesi uyarınca 35 yaşından genç olgularda tek, 35 yaş üzeri ya da iki başarısız IVF denemesi olan olgularda ise iki embriyo transferi yapılmaktadır (166).

Embriyo transferi için tercih edilen yöntem litotomi pozisyonunda, dolu mesane ve transabdominal ultrasonografi rehberliğinde transservikal yaklaşımdır. Diz-dirsek pozisyonunun litotomi pozisyonuna bir üstünlüğü yoktur. Embriyoların Fallop tüpleri içine bırakılması tekniği (ZIFT) hem daha invazif bir yöntem hem de klinik gebelik oranlarında iyileşme sağlamaması nedeni ile günümüzde neredeyse terk edilmiştir. Transservikal transfer için değişik tip ve markalarda kateterler mevcut olmakla birlikte gebelik oranları açısından kateterler arasında anlamlı bir fark yoktur (167). Endoservikal kanal çeşitli sebeplerden dolayı geçilemezse transuterin yaklaşım denenebilir. Transfer sırasında dikkat edilmesi gereken nokta uterus fundusunda travma yaratmamak ve embriyoyu fundusun yaklaşık 1 cm altına bırakmaktır. Uterin manipulasyona gerek duyulduğunda uterin kontraksiyonlar tetiklenebilir ve gebelik şansı olumsuz yönde etkilenebilir. Aynı şekilde transfer kateterinin kıvrılması, kateterde kan görülmesi ve fundusa değilmesinde gebelik şansı belirgin derecede azalmaktadır (168, 169).

Transfer sırasında vajen ve serviks özel dengeli solusyonlar ile temizlenir ve servikal mukus uzaklaştırılır. Yapılan bu işlemler esnasında serviksin travmatize edilmemesine özen gösterilir. Transfer başarısı, kateterin yumuşak yapıda olması ile artacaktır. Kateterin tipi ve servikal kanalda nasıl yol aldığı hekim tarafından belirlendikten sonra embriyolog, laboratuvarda embriyoları 20-30 mikrolitre transfer kültür ortamı içerisinde katetere yükler. Kateter kavite içerisine transvajinal ultrason eşliğinde yerleştirilerek embriyolar fundusun yaklaşık 1-1.5cm inferioruna transfer edilir. Transferden sonraki 12. günde kanda kantitatif beta-hCG ölçümü yapılır. Eğer test pozitif ise 2 gün sonra tekrarlanır. Sağlıklı bir artış gözlenir ise 15 gün sonra hasta ilk gebelik ultrasonografisine çağırılır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2015-2019 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde primer infertil, in vitro fertilizasyon tedavisine alınıp gebe kalamayan, 6 ay içinde ikinci kez tedavi uygulanmış 92 PKOS hasta dahil edildi. Hastalar tüp bebek ünitesi arşivlerinden dosya taraması yapılarak belirlendi. Çalışmaya ilk tüp bebek tedavisi öncesinde yapılan ultrasonografide antral folikül sayımı, fizik muayene ve hormonal tetkikler sonucu polikistik over sendromu tanısı almış, histerosalpingografi, spermiogram gibi tetkikleri normal, anovulasyon nedenli infertilite endikasyonu ile IVF tedavisine alınan çiftler dahil edildi, diğer infertilite nedenleri ile tedavi yapılan hastalar dışlandı. Polikistik over tanısı 2012 Rotterdam kritelerine göre konularak, hastaların adet düzeni, antral folikül sayısı ve bazal hormonal ölçümleri kaydedildi. İlk tedavide embriyo transferi sonucu beta hCG negatifliği saptanmasından sonra ilaçların kesilmesi ile oluşan çekilme kanamasını takiben hastaların ilk spontan menstrüel siklusunun 2. günü bakılan LH, FSH, estradiol, TSH ve prolaktin düzeyleri bazal ölçümlerle kıyaslandı. Birinci tedavide kullanılan gonadotropin dozu, toplam indüksiyon günü, hCG günü estradiol seviyesi, toplanan oosit sayısı, M1 ve M2 oosit oranları, fertilize olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, günü ve derecesi gibi parametreleri ikinci IVF tedavisinin sonuçları ile karşılaştırıldı.

3.1. İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel

değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 23 ile 39 arasında olup, ortalama yaş 30,54±4,23 idi. Hastaların tedavi öncesi bazal ölçümlerinde ortalama FSH değeri 5,64±1,58 mIU/ml, LH değeri 5,01±2,64 mIU/ml, E2 değeri 41,46±21,02 pg/ml, TSH değeri 2,04±1,10 uIU/ml, PRL değeri 19,77±11,46 ng/ml olduğu bulunmuştur.

Tablo 5. Tedavi başlangıcında demografik ve hormonal özellikleri

	Min-Maks (Medyan)	*Ort±Ss*
Yaş	*23-39 (30)*	30,54±4,23
İnfertilite Süresi (ay)	*16-180 (48)*	57,35±33,18
Bazal FSH (mIU/ml)	1,9-13,1 (5,4)	5,64±1,58
Bazal LH (mIU/ml)	1,5-14,2 (4,45)	5,01±2,64
Bazal E2 (pg/ml)	20-169 (38)	41,46±21,02
Bazal TSH (uIU/ml)	0,4-4,9 (1,8)	2,04±1,10
Bazal PRL (ng/ml)	5-66 (16,8)	19,77±11,46

Tablo 6. Tedavilere Göre FSH, LH, E2, TSH ve PRL Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		1. Tedavi	2. Tedavi	Fark	Test Değeri; *p*
FSH (mIU/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	1,9-13,1 (5,4)	2,8-10,1 (5,35)	-0,02±1,51	t:0,106
	Ort±Ss	5,64±1,58	5,62±1,45		[a]***0,916***
LH (mIU/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	1,5-14,2 (4,45)	1,5-15,4 (4,1)	-0,37±1,95	Z:-1,601
	Ort±Ss	5,01±2,64	4,64±2,43		[b]***0,109***
E2 (pg/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	20-169 (38)	12-150 (40,5)	2,01±22,42	Z:-1,446
	Ort±Ss	41,46±21,02	43,47±19,95		[b]***0,148***
TSH (uIU/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	0,4-4,9 (1,8)	0,2-4,3 (1,75)	-0,07±1,04	t:0,640
	Ort±Ss	2,04±1,10	1,97±0,97		[a]***0,524***
PRL (ng/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	5-66 (16,8)	4-57 (15,45)	-2,25±11,27	Z:-1,604
	Ort±Ss	19,77±11,46	17,52±8,60		[b]***0,109***

[a]*Paired Samples Test* [b]*Wilcoxon Signed Ranks Test*

FSH, LH, E2, TSH ve PRL ölçümlerinin 1. tüp bebek tedavisine göre 2. tedavideki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ancak ilk IVF sonrası bakılan LH seviyesinin birinci tedaviden önce bakılan bazal değere oranla azaldığı gözlenmiştir **(4,64±2,43 vs 5,01±2,64).**

Tablo 7. 1. Tüp Bebek Tedavisine Göre 2. Tüp Bebek Tedavisindeki Ölçümlerin Değerlendirilmesi

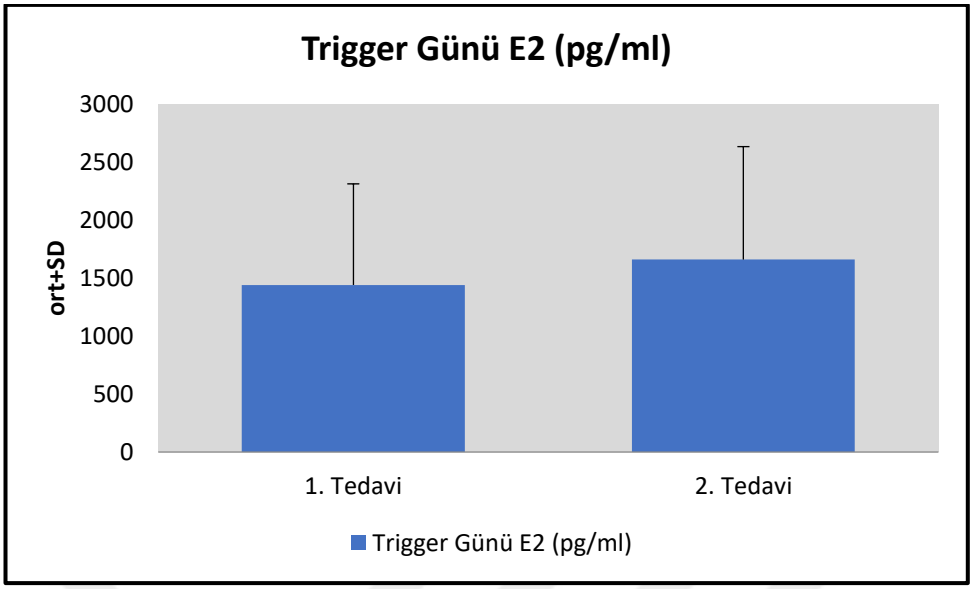
		1. Tedavi	2. Tedavi	Fark	Test Değeri; *p*
Stimülasyon Süresi (gün)	*Min-Maks (Medyan)*	5-16 (9)	6-16 (9)	0,32±1,94	Z:-1,548
	Ort±Ss	9,10±1,63	9,41±1,88		[b]***0,122***
Toplam Gonadotropin Doz (IU)	*Min-Maks (Medyan)*	675-17225 (1800)	600-5100 (1837,5)	0,36±1470	Z:-1,562
	Ort±Ss	2055,02±1729,61	2055,39±818,85		[b]***0,118***
Trigger Günü E2 (pg/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	74-4817 (1329)	184-6230 (1552)	219,38±1125,85	Z:-2,122
	Ort±Ss	1440,51±871,21	1659,89±973,49		[b]***0,034****

Toplanan Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-26 (7)	1-21 (9)	0,86±6,18	Z:-1,878
	Ort±Ss	8,12±5,09	8,98±4,57		***[b]0,060***
M II Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-19 (5)	1-19 (7)	0,44±4,70	Z:-1,171
	Ort±Ss	6,13±4,07	6,57±3,82		***[b]0,241***
M I Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	0-6 (0)	0-4 (0)	-0,02±1,39	Z:-0,053
	Ort±Ss	0,46±1,01	0,43±0,87		***[b]0,958***
MII/MI+MII Oranı	*Min-Maks (Medyan)*	50-100 (100)	33,3-100 (100)	0,12±18,76	Z:-0,143
	Ort±Ss	93,80±12,77	93,91±12,49		***[b]0,887***
Fertilize Olan Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-18 (3)	1-18 (4)	0,03±3,83	Z:-0,223
	Ort±Ss	4,53±3,30	4,57±2,99		***[b]0,823***
Fertilizasyon Oranı	*Min-Maks (Medyan)*	33,3-100 (75)	27,2-100 (73,2)	-3,43±26,81	t:1,226
	Ort±Ss	75,67±21,02	72,25±21,51		***[a]0,224***
Transfer Edilen Embriyo Sayısı;*n(%)*	*1 emb*	78 (84,8)	59 (64,1)	%20,7	Z:-3,962
	2 emb	14 (15,2)	33 (35,9)		***[b]0,001*** **
	3 derece	1 (1,1)	3 (3,3)		

[a]Paired Samples Test *[b]Wilcoxon Signed Ranks Test* **p<0,05* ***p<0,01*

Olguların birinci ve ikinci tedavi sürecinde stimülasyon süresi (9,10±1,63 vs 9,41±1,88) ve toplam gonadotropin dozu (2055,02±1729,61 vs 2055,39±818,85) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05).

Olguların 1. tüp bebek tedavisine göre 2. tüp bebek tedavisinde trigger günü E2 ölçümlerindeki ortalama 219,38±1125,85 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (1659,89±973,49 vs 1440,51±871,21 pg/ml), **(p=0,034) (Şekil 3).**

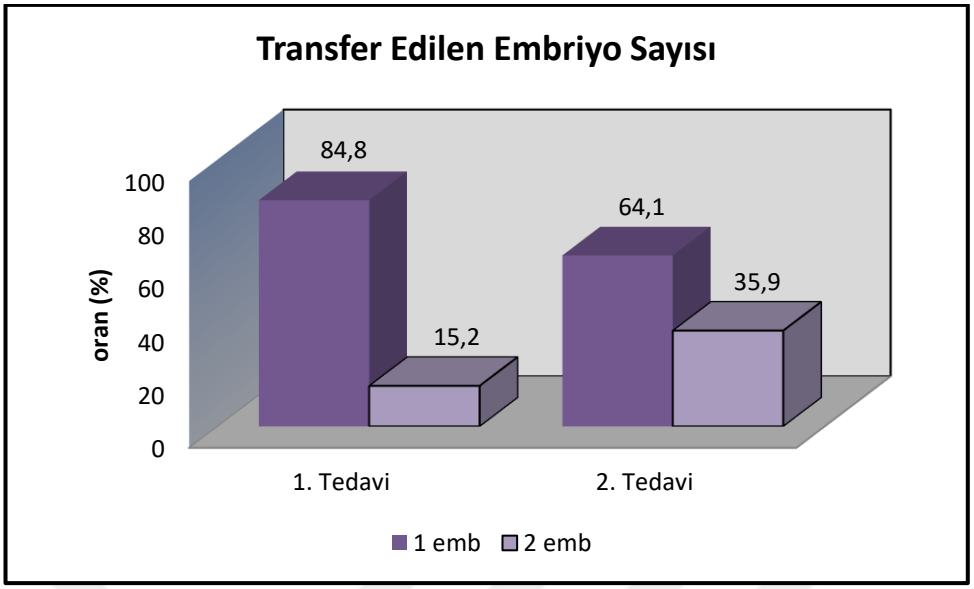


Şekil 3. Trigger günü E2 dağılımı

Hastaların sikluslar sonrası toplanan oosit sayısı (8,12±5,09 vs 8,98±4,57), MII oosit sayısı (6,13±4,07 vs 6,57±3,82), MI oosit sayısı (0,46±1,01 vs 0,43±0,87), MII/ MI + MII oranı (93,80±12,77 vs 93,91±12,49), fertilize olan oosit sayısı (4,53±3,30 vs 4,57±2,99), fertilizasyon oranları (75,67±21,02 vs 72,25±21,51) açısından tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Ancak ikinci tedavide toplanan oosit sayısı birinci tedavide toplanana göre daha fazladır (8,98±4,57 vs 8,12±5,09) (**p=0,060).**

Olguların 1. tüp bebek tedavisine göre 2. tedavide iki embriyo transfer edilen hasta sayısı anlamlı oranda artış göstermiş olup (%20,7), **(p=0,001)** birinci tedavide 78 hastaya 1 embriyo, 14 hastaya 2 embriyo transfer edilmiş, 2.tedavide 59 hastaya 1 embriyo, 33 hastaya 2 embriyo transfer edilmiştir **(Şekil 4).**



Şekil 4. Transfer edilen embriyo sayısı

Tablo 8. Transfer edilen embriyo günlerinin her iki tedavideki sayısal dağılımları

Transfer günü	1. Tedavi Transfer edilen embriyo sayısı	2. Tedavi Transfer edilen embriyo sayısı
2.gün	30	17
3.gün	49	55
4.gün	4	10
5.gün	9	10

Çalışmaya katılan olguların 1. tüp bebek tedavisinde 2. gün transfer edilen embriyo sayısı 30, 3.gün transfer edilen embriyo sayısı 49, 4.gün transfer edilen embriyo sayısı 4, 5.gün transfer edilen embriyo sayısı 9 olarak bulunmuştur.

2.tüp bebek tedavisinde 2.gün transfer edilen embriyo sayısı 17, 3.gün transfer edilen embriyo sayısı 55, 4.gün transfer edilen embriyo sayısı 10, 5.gün transfer edilen embriyo sayısı 10 olarak bulunmuştur.

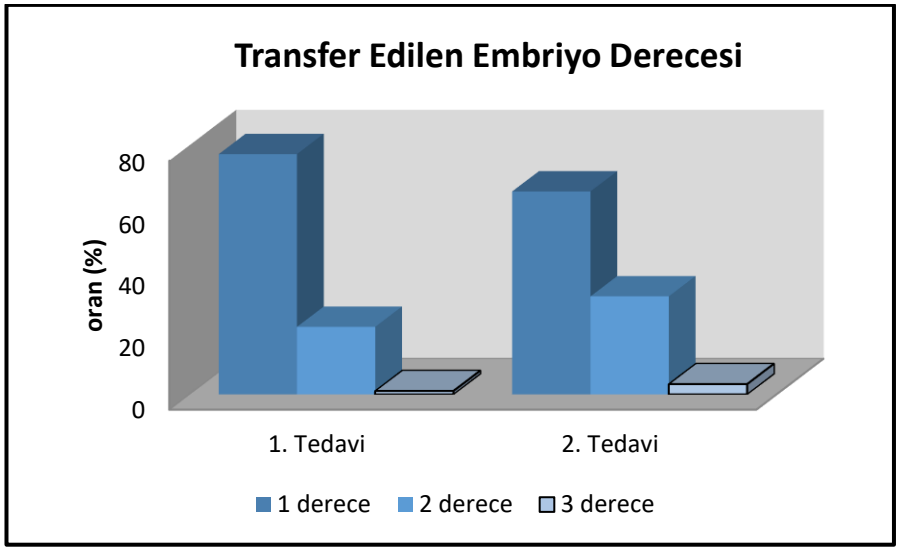
Tablo 9. Tedavilere Göre Transfer Edilen Embriyo Günlerinin Değerlendirilmesi

1. Tüp Bebek Tedavisi	2. Tüp Bebek Tedavisi	n
2. Gün Transfer	**2. Gün Transfer**	5
	3. Gün Transfer	21
	4. Gün Transfer	4
	Total	30
3. Gün Transfer	**2. Gün Transfer**	10
	3. Gün Transfer	27
	4. Gün Transfer	4
	5. Gün Transfer	8
	Total	49
4. Gün Transfer	**2. Gün Transfer**	2
	3. Gün Transfer	1
	5. Gün Transfer	1
	Total	4
5. Gün Transfer	**3. Gün Transfer**	6
	4. Gün Transfer	2
	5. Gün Transfer	1
	Total	9

Tablo 9'da görüldüğü üzere embriyoların inkübasyon süresinde artış olmuş, ancak blastokiste ilerleme oranları anlamlı olarak artmamıştır. Kliniğimizde 4.gün embriyo transferinin geç yapılması da göz önünde bulundurulduğunda ilk tedavide 4.gün ve 5.gün transfer edilen toplam embriyo sayısı 13 iken, 2.tedavide bu sayının 20 olduğu gözlenmiştir.

Tablo 10. Tedavilere Göre Embriyo Derecelerinin Değerlendirilmesi

		1. Tüp Bebek Tedavisi			
		1. Derece	2. Derece	3. Derece	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
2. Tüp Bebek Tedavisi	**1. Derece**	48 (52,2)	12 (13,0)	0 (0,0)	60 (65,2)
	2. Derece	21 (22,8)	7 (7,6)	1 (1,1)	29 (31,5)
	3. Derece	2 (2,2)	1 (1,1)	0 (0,0)	3 (3,3)
	Toplam	71 (77,2)	20 (21,7)	1 (1,1)	92 (100,0)



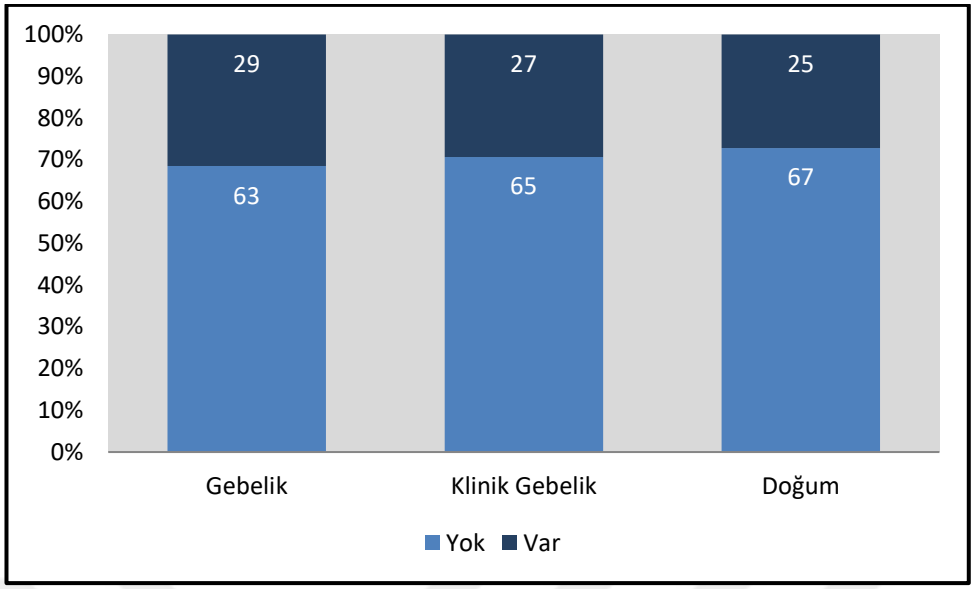
Şekil 5. Transfer edilen embriyo derecesi

Birinci tüp bebek tedavisinde 1. Derece embriyosu gelişen 71 hastanın, 2. tüp bebek tedavisinde 48 tanesi 1. Derece embriyo gelişmiştir, 21 tanesi 2. derece, 2 tanesi ise 3. dereceye embriyo geliştirdiği gözlenmiştir.

Birinci tüp bebek tedavisinde 2. Derece embriyosu gelişen 20 hastanın, 2. tüp bebek tedavisinde 12 tanesi 1. derece, 7 tanesi yine 2.derece, 1 tanesinin ise 3. Derece geliştirdiği gözlenmiştir.

Birinci tüp bebek tedavisinde 3. Derece embriyosu gelişen 1 hastanın, ikinci tüp bebek tedavisinde 2. Derece embriyo geliştirdiği gözlenmiştir.

Tedaviler sonucun 92 hastanın 29'unda beta hCG pozitifliği belirlenmiş, bu hastaların 27'sinde gebelik klinik olarak kanıtlanmış gebelik sürecinin ardından 25 hasta canlı doğum yapmıştır.



Şekil 6. Gebelik durumlarına göre dağılımlar

Tablo 11. İkinci Tüp Bebek Tedavisi Sonucu Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırmalar

		Gebelik		Test Değeri
		Yok (n=63)	Var (n=29)	*p*
Stimülasyon Süresi (gün)	*Min-Maks (Medyan)*	7-16 (9)	6-13 (9)	Z:-0,107
	Ort±Ss	9,46±1,89	9,31±1,89	[d]***0,915***
Toplam Gonadotropin Doz (IU)	*Min-Maks (Medyan)*	600-5100 (1875)	1237-3600 (1800)	Z:-0,282
	Ort±Ss	2078,31±878,65	2005,59±682,61	[d]***0,778***
Trigger Günü E2 (pg/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	184-6230 (1631)	267-3823 (1380)	Z:-1,256
	Ort±Ss	1746,97±1009,68	1470,72±876,63	[d]***0,209***
Toplanan Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-20 (9)	3-21 (9)	Z:-0,725
	Ort±Ss	9,22±4,75	8,45±4,21	[d]***0,469***
M II Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-18 (7)	1-19 (5)	Z:-0,930
	Ort±Ss	6,81±3,85	6,03±3,75	[d]***0,352***
M I Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	0-4 (0)	0-4 (0)	Z:-0,688
	Ort±Ss	0,44±0,82	0,41±0,98	[d]***0,492***
MII/MI+MII Oranı	*Min-Maks (Medyan)*	33,3-100 (100)	60-100 (100)	Z:-1,192
	Ort±Ss	93,01±13,47	95,87±9,97	[d]***0,233***
Fertilize Olan Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-14 (4)	1-18 (3)	Z:-0,594
	Ort±Ss	4,65±2,88	4,38±3,27	[d]***0,552***

Fertilizasyon Oranı	*Min-Maks (Medyan)*	27,2-100 (75)	28-100 (66,6)	t:0,042
	Ort±Ss	72,31±21,72	72,11±21,41	***[c]0,967***
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-2 (1)	1-2 (1)	Z:-0,278
	Ort±Ss	1,35±0,48	1,38±0,49	***[d]0,781***

[c]Student-t Test *[d]Mann Whitney U Test*

İkinci tedavide gebe kalma durumuna göre karşılaştırılan stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, trigger günü E2 seviyesi, toplanan oosit sayısı, MI oosit sayısı, MII oosit sayısı, MII/MI+MII oranı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 12. İkinci Tüp Bebek Tedavisi Sonucu Doğum Görülme Durumuna Göre Karşılaştırmalar

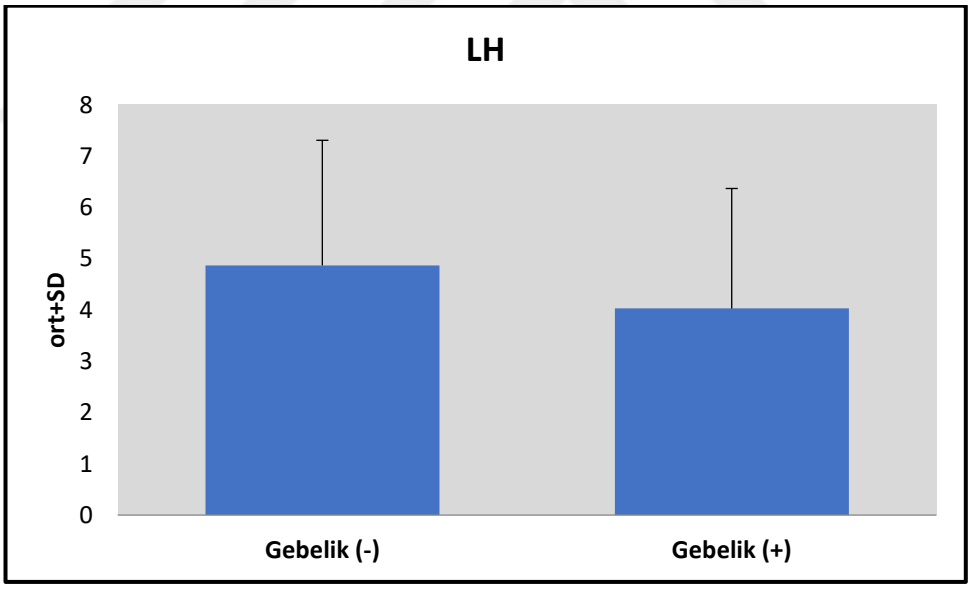
		Doğum		**Test Değeri**
		Yok	**Var**	***p***
Stimülasyon Süresi (gün)	*Min-Maks (Medyan)*	7-16 (9)	6-12 (9)	Z:-0,722
	Ort±Ss	9,55±1,91	9,04±1,79	***[d]0,471***
Toplam Gonadotropin Doz (IU)	*Min-Maks (Medyan)*	600-5100 (1875)	1237-3600 (1800)	Z:-0,163
	Ort±Ss	2058,34±864,59	2047,48±697,56	***[d]0,871***
Trigger Günü E2 (pg/ml)	*Min-Maks (Medyan)*	184-6230 (1547)	267-3823 (1629)	Z:-0,689
	Ort±Ss	1709,49±995,37	1526,96±918,38	***[d]0,491***
Toplanan Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-21 (9)	3-14 (9)	Z:-1,104
	Ort±Ss	9,37±4,83	7,92±3,68	***[d]0,269***
M II Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-19 (7)	1-9 (4)	Z:-1,638
	Ort±Ss	7,01±4,05	5,36±2,83	***[d]0,101***
M I Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	0-4 (0)	0-4 (0)	Z:-0,633
	Ort±Ss	0,43±0,8	0,44±1,04	***[d]0,527***
MII/MI+MII Oranı	*Min-Maks (Medyan)*	33,3-100 (100)	60-100 (100)	Z:-1,216
	Ort±Ss	93,13±13,23	96,01±10,17	***[d]0,224***
Fertilize Olan Oosit Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-18 (4)	1-7 (3)	Z:-1,224
	Ort±Ss	4,87±3,27	3,76±1,92	***[d]0,221***

Fertilizasyon Oranı	*Min-Maks (Medyan)*	27,2-100 (75)	28-100 (66,6)	t:0,036
	Ort±Ss	72,3±21,42	72,11±22,18	[c]***0,971***
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	*Min-Maks (Medyan)*	1-2 (1)	1-2 (1)	Z:-0,016
	Ort±Ss	1,36±0,48	1,36±0,49	[d]***0,987***

[c]*Student-t Test* [d]*Mann Whitney U Test*

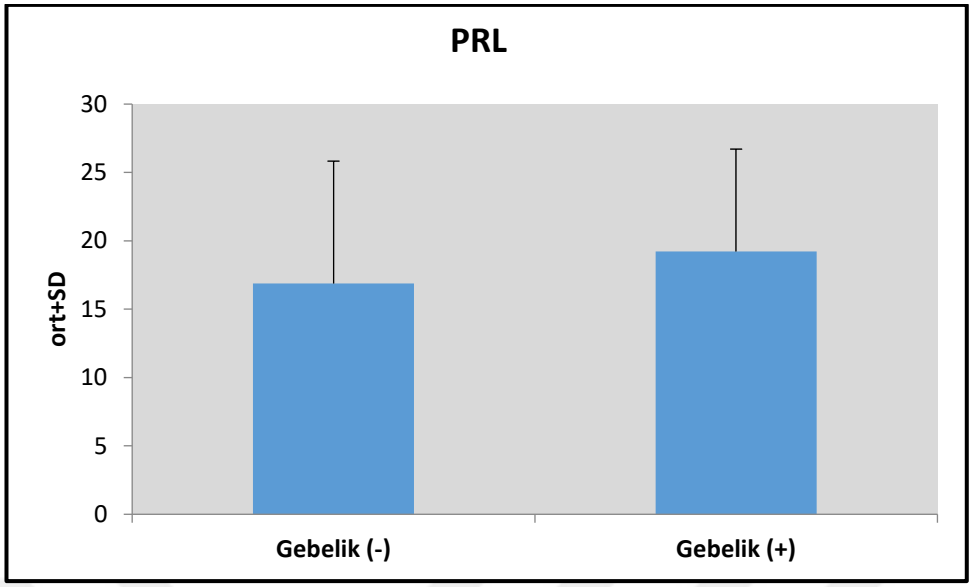
Gebelik ve canlı doğum sonuçları açısından olguların ikinci tedavi öncesi bakılan FSH, E2 ve TSH ölçümleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Buna karşın, canlı doğum yapan hastaların ikinci tüp bebek tedavisi öncesi LH değeri, doğum yapmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (4,03±2,34 vs 4,87±2,44 mIU/ml) **(p=0,049) (Şekil 7).**



Şekil 7. LH ölçümlerinin gebelik durumuna göre dağılımı

Ayrıca ikinci tüp bebek tedavisi öncesi PRL değeri, doğum yapmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (19,22±7,49 vs 16,88±8,95 ng/ml) **(p=0,047) (Şekil 8).**



Şekil 8. Prolaktin ölçümlerinin gebelik durumuna göre dağılımı

Biyokimyasal ve klinik gebelik ile canlı doğum sonuçları açısından olguların stimülasyon süreleri, toplam gonadotropin dozları, trigger günü E2, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı, MI oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayıları ölçümleri ikinci tüp bebek tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) reprodüktif yaştaki kadınlarda sık rastlanan ve infertiliteye sebep olan bir endokrin bozukluktur. PKOS nedenli infertilite tedavisinin temel amacı ovulasyonu sağlayarak gebelik oluşturmaktır.

Biz çalışmamızda PKOS'lu primer infertil hastaların in vitro fertilizasyon tedavisinde oosit toplama işleminin, 6 ay içinde yapılmış iki tedavinin sonuçlarına ve tedavi sonrası hormonal parametrelere etkisini araştırdık. IVF tedavisinin son aşaması olan oosit toplama işleminin (OPU) over korteksi üzerinde hasar yaparak hücreleri remodellinge zorlayabileceği, hiperandrojenik mikroçevreyi optimize ederek hastalığın bulgularında iyileşme ile birlikte tedavi sonuçlarına olumlu etki edebileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Oosit toplama işlemi sırasında meydana gelen stromal hasar ve foliküler yıkımın drilling etkisine benzer yanıt oluşturacağı düşünülmüştür.

Hendriks ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada gösterildiği üzere postoperatif endokrin değişiklikler drilling prosedürünün enerjisel etkisinden ziyade mekanik etkisine bağlıdır. Çalışmada overlerdeki postoperatif morfolojik düzelmenin ovaryan drilling sırasında yapılan manipülasyonlar sonucu olduğunun altı çizilmiştir (170).

Transvajinal ultrasonografi eşliğinde yapılan mekanik over manipülasyonundan hemen sonra LH seviyelerinin düştüğü, hipotalamo-hipofizer sistemine bağlantı sağlayan overlerden nöronal bir yolun bunu sağladığı öne sürülmüştür (170).

Overler yapılan manipülasyonların etki mekanizmaları ve yöntem karşılaştırmaları incelendiğinde Kandil M. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı randomize kontrollü çalışmada laparoskopik ovaryan drilling ve transvajinal iğne ile yapılan ovaryan drilling'in sonuçları değerlendirildiğinde postoperatif AMH, antral folikül sayısı ve gebelik oranlarının benzer olduğu, transvajinal ovaryan drilling'in daha basit, güvenilir ve az invaziv olduğu fakat etkisinin geçici ve 6.aya kadar azaldığı bulunmuştur (178).

Yine Zhang J. ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı reviewde klomifen sitrat dirençli PKOS olgularında ovulasyonu indüksiyonu amaçlı tranvajinal ovarian

drilling yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, laparoskopik ovaryan drilling ile karşılaştırıldığında yapılan çalışma sayısının azlığı ve kanıt değeri düşük olmakla birlikte anlamlı bir fark gözlenmediği ortaya konulmuştur (179).

Yapılan çalışmalarda drilling'in parakrin ve sistemik endokrin parametreler üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Plazma LH seviyesinde ve pulsatilitesinde azalma, FSH düzeyinde artış, LH/FSH oranında azalma, inhibin-B'de geçici düşüş, SHBG düzeyinde artış, adrojen seviyelerinde sürekli düşüş, serbest androjen indeksi ve Ferriman-Gallawey skorunda azalma gibi bazı sistemik endokrin değişiklikler gösterilmiştir (171, 172).

PKOS'un patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda folikülogenezdeki bozukluğun antral foliküllerde artmış androjen ve AMH üretimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (173). Kliniğimizde Özkaya E. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada oosit toplama işlemi sonrası kısa dönem hormonal değişikliklere bakıldığında işlem sonrası 1.ayda bakılan testosteron ve AMH seviyelerinde azalma gözlenmiştir. (174).

Biz çalışmamızda ilk olarak birinci ve ikinci IVF siklusları arasındaki bazal hormonal parametreleri karşılaştırdık. FSH, LH, E2, TSH, PRL düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak ilk IVF sonrası bakılan LH seviyesinin birinci tedaviden önce bakılan bazal değere oranla azaldığı gözlenmiştir.

Sonuçlar literatürde farklı dizaynda yapılmış pek çok çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Transvajinal ovaryan hydrodrilling prosedürünün endokrin parametrelere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada LH ve testosteron düzeyinin anlamlı oranda azaldığı, FSH ve LH/FSH oranı değişmediği bildirilmiş (175). Başka bir çalışmada unilateral ya da bilateral drilling yapılmış PKOS'lu hastalarda AMH, LH, testosteron, serbest androjen düzeylerindeki düzelme ile birlikte spontan ovulasyonu sağlandığı gösterilmiştir (176).

Badawy A ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu benzer çalışmada da transvajinal ultrason eşliğinde yapılan iğne ile drilling işleminde de LH ve testosteron seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığı, FSH ve LH/FSH düzeylerinde ise anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir (177). Ayrıca bu çalışmada transvajinal ultrasonografi

eşliğinde yapılan drilling'in standart geleneksel laparoskopik ovaryan drilling(LOD) ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu, laparoskopinin süresinin uzun olduğu ve daha komplikatif olduğu sonucuna varılmıştır (177).

Çalışmamızda siklus sonuçları açısından birinci ve ikinci IVF tedavi arasında stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, toplanan oosit sayısı, MI oosit sayısı, MII oosit sayısı, MII/MI+MII oranı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranları ve embriyo dereceleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Trigger günü E2(pg/mL) ölçümlerinde ikinci tedavide birinciye göre istatiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Androjenik mikroçevrenin östrojenik hakimiyete dönüşmesi hipotezini destekler nitelikte toplanan oosit sayısında artış olmuş, bunun yanında foliküllerden salınan östrojen miktarında artış görülmüştür.

Olguların 1. tüp bebek tedavisine göre 2. tedavide iki embriyo transfer edilen hasta sayısı anlamlı oranda artış göstermiş olup birinci tedavide 78 hastaya 1 embriyo, 14 hastaya 2 embriyo transfer edilmiş, 2.tedavide 59 hastaya 1 embriyo, 33 hastaya 2 embriyo transfer edilmiştir**.** Bunun sebepleri arasında yasal prosedür gereği hastaların ikinci tedavide iki embriyo transfer hakkı kazandıkları olduğu gibi veriler analiz edildiğinde transfer edilmeye uygun daha fazla sayıda kaliteli embriyo elde edilmesi de bulunmaktadır.

Transfer edilen embriyo günleri iki tedavi karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, ancak kliniğimizde 4.gün embriyoların transferinin geç yapılması da göz önünde bulundurulduğunda ilk tedavide 4.gün ve 5.gün transfer edilen toplam embriyo sayısı 13 iken, 2.tedavide bu sayının 20 olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da bu sonuç 2. tedavide invitro blastokist geliştirme oranının arttığını gösterir ki bu da foliküler mikroçevrenin iyileşmesi ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda tedaviler sonucunda 92 hastada 29'unda beta hCG pozitifliği belirlenmiş, bu hastaların 27'sinde gebelik klinik olarak kanıtlanmış gebelik sürecinin ardından 25 hasta canlı doğum yapmıştır.

Gebelik ve canlı doğum sonuçları açısından olguların ikinci tedavi öncesi bakılan FSH, E2, TSH, stimülasyon süreleri, toplam gonadotropin dozları, trigger günü E2, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı, MI oosit sayısı, fertilize olan oosit

sayısı, fertilizasyon oranı ve transfer edilen embriyo sayıları ölçümleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Buna karşın, canlı doğum yapan hastaların ikinci tüp bebek tedavisi öncesi LH değeri, doğum yapmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır**(p=0,049).** Buradan foliküler LH yüksekliğinin folikülogenez üzerine bilinen olumsuz etkisini kırmakla uzun dönemde luteal desteği güçlendiridirdiği ve canlı doğum oranlarını artırdığı düşünülebilir (180).

6. SONUÇ

IVF tedavisinin son aşaması olan oosit toplama işleminin (OPU) over korteksi üzerinde hasar yaparak hücreleri remodellinge zorlayabileceği, hiperandrojenik mikroçevreyi optimize ederek hastalığın bulgularında iyileşme ile birlikte tedavi sonuçlarına olumlu etki edebileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Oosit toplama işlemi sırasında meydana gelen stromal hasar ve foliküler yıkımın drilling etkisine benzer yanıt oluşturacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda IVF sonrası bakılan LH seviyesinin birinci tedaviden önce bakılan bazal değere oranla azaldığı gözlenmiştir. Sonuçlar literatürde farklı dizaynda yapılmış pek çok çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca LH'ın düşmesi canlı doğumlar ile ilişkili bulunmuştur ki bu sonuç prosedürün asıl amacına uygun düşmektedir. Trigger günü E2(pg/mL) ölçümlerinde ikinci tedavide birinciye göre istatiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Androjenik mikroçevrenin östrojenik hakimiyete dönüşmesi hipotezini destekler nitelikte toplanan oosit sayısında artış olmuş, bunun yanında foliküllerden salınan östrojen miktarında artış görülmüştür.

Çalışmada limitasyonumuz retrospektif olması nedeniyle çalışma prosedürünün standardize edilememesi ve tedavi sonrası androjen düzeylerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmamızın sonuçları daha fazla örneklem büyüklüğü ile prospektif randomize tasarlanmış çalışmalara referans olması açısından değerli görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ehrmann, D.A., Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med, 2005. 352(12): p. 1223-36.

2. Frank S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:786-89.

3. Azziz R, Balen B, Arslanian S, Abbott DH, Bhasin S, Coney PJ ve Ark. Natıonal Instıtutes of Health, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012; 3–5.

4. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Kandarakis E.D., Hector F. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91:456-88.

5. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 168-174.

6. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril 2004; 19: 41-47, 81: 19–25.

7. Zawadzki JK, Dunaif A: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a Rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.

8. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome— diagnosis and etiology. International Congress Series, 2004; 1266:225– 232.

9. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum. Reprod. 2004; 19:41.

10. Conway, G., et al., European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. Eur J Endocrinol, 2014.

11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predom.

12. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. South Med J. 2001; 94:190-196.

13. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and Associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinology 1999; 151: 779.

14. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 2000; 74: 547.

15. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 27: 877-903, 1998.

16. Marshall JC, Dalkin A, Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. Revent Prog Horm Res 1991; 47: 155.

17. Burger LL, Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marshall JC. Regulation of gonadotropin subunit gene transcription. J Mol Endocrinol 2004; 33: 559-84.

18. Speroff L, Class RH, Kase NG. Endokrin Bozukluklar. Williams and Wilkins. Philadelphia Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7, Philadelphia, 2005; 465-91.

19. Sang Q, Li X, Wang H, Wang H, Zhang S, Feng R, Xu Y, Li Q, Zhao X, Xing Q, Jin L, He L, Wang L. Quantitive Methylation Level of the EPHX1 Promoter in Peripheral Blood DNA is Associated with Polycystic Ovary Syndrome. PLoS One, 2014; 9(2): 1-7.

20. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. Lancet 1999;354:966-967 .

21. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Met.

22. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome Arch Med Res. 2001; 32(6): 544-52.

23. Hughesdon PE, Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of socalled “hyperthecosis”, Obstet Gynecol Survey 1982; 37:59.

24. 39Chang RJ, Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease, Seminars Reprod Endocrinol 1984; 2:244.

25. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135: 76-84.

26. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223-3.

27. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. AnnIntern Med. 110:386-399, 1989.

28. Tsilchorozidou T, Overton C, Convay S.G. The Pathophysology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;60:1-28.

29. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995; 10: 2107–11.

30. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycycstic ovary syndrome: What is the role of obesity ? Metabolism 2004;53:358-71.

31. Speroff L, Fritz M. A: Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility, Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary. 2011; 501-502.

32. Qu Z, Zhu Y, Jiang J, Shi Y, Chen Z. The clinical characterisics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. Iran J Reprod Med, 2013; 11(9): 725732.

33. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK. Simultaneous Measurement of Thirteen Steroid Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Control Women Using Luquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. PLoS One, 2014; 9(4): 1-7.

34. Anthill L, Ying-Oing D, et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactians in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991;55.

35. Burghen GA,Givens JR,Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease.J.Clin Endocrinol Metab 1980; 50:113-6.

36. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome:mechanism and implications for pathogenesis.Endocr Rev 1997;18:774-800.

37. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gyneacology 2004;18(5):685706.

38. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT.Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. Endocrinology Reviews 1995;16:143.

39. De Leo V, la Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrin and Metab. 2000;85:1598-1600.

40. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation ofandrogen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin.Fertil Steril 1993;59:323-331.

41. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovarian cyndrome. Fertil Steril 1990;53(5):785-791.

42. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2031-6.

43. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. Obstet Gynaecol Survey. 18: 403-413, 1999 .

44. Ober C., Weil S., Steck T., Billstrand C., Levrant S., Barnes R. Increased risk for polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 167: 1803-6, 1992.

45. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. 2003. Diagnosis and management of female infertility. JAMA 290(13):1767-70.

46. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin- releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1990; 5: 357-376.

47. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM, C-reactive protein, interleukin 6 and risk of devoloping type 2 diabetes mellitus. Journal of the American Medical Association 2001, 286:327-334.

48. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rummley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V, C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in prediction of coronary heart disease. N Engl J Med, 2004; 350,1387-1397.

49. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N, Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86,24532455.

50. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. Libyan J Med 2008; 3(2): 71-4.

51. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21(3): 119-28.

52. Bilgin O. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutismus, Ege Universitesi Tıp Fakultesi Yayın Alt Kurulu Yayın Bürosu 2004; 139s.

53. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil. Steril., 2005; 83:1454–1460.

54. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998; 83:2694–2698.

55. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group.Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005; 90:66–71.

56. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005; 90:2571–2579.

57. Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. 1981; 35: 371-94.

58. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. Clinical Endocrinology. 2007 Dec;67(6):811-5. PubMed PMID: 17760885.

59. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A, Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen defi ciency: comparison of methods, J Clin Endocrinol Metab 89:525, 2004.

60. Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R, Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between- kit variability, Fertil Steril 69:286, 1998.

61. Van Uytfanghe K, Stockl D, Kaufman JM, Fiers T, Ross HA, De Leenheer AP, Thienpont LM, Evaluation of a candidate reference measurement procedure for serum free testosterone based.

62. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR, Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, J Clin Endocrinol Metab 83:2317, 1998.

63. Hill KM. Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. The Nurse Practitioner. 2003 Jul;28(7 Pt 1):8-17, 22-3, table of contents; quiz 3-5. PubMed PMID: 12861090.

64. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?.

65. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1961; 21:1440–1447.

66. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 2004; 18(5):737–754.

67. Bunker CB, Newton JA, Conway GS: The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. Clin Exp Dermatol, 1991;16:420.

68. Bjontrop P. Metabolic implications of body fat distrubution. Diabetes Care 14:1132-43 ,1991.

69. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2007; 18(7): 266-72.

70. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predom.

71. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1994 Feb;34(1):67-72. Pub.

72. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three majör clinical subgroups. Fertil Steril 2005; 83: 1717-1723.

73. Berek JS. Berek and Novak's Gynecolcogy. Fourteenth Edition Phadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.1076-1094.

74. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patiens with the polycystic ovary syndrome (PCOS). Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:644-649.

75. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polysystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones . fertil Steril 57:505-513,1992.

76. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007; 18(7): 280-5.

77. Hall JE, Whitcomb RV, Rivier JE et al . Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropinreleasing hormone : evidence from theuse of two GnRH antagonists.

78. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffeis C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2.

79. Moradi S, Mollabashi M, Jafarian Kerman SR. Relation between C-reactive protein and body mass index in patients with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol 2011; 27(7): 480-5.

80. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR: Evidence for distinctive and intrinsic defects in insülin action in polycystiv ovary syndrome. Diabetes,1992; 41:1257.

81. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 19.

82. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2011 Jan;95(1):210-5. PubMed PMID: 20655529.

83. Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006 Nov;91(11):43.

84. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstet Gynecol Scand 71:599-604,1992.

85. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. Human Reproduction. 2001 Mar;16(3):556-60. PubMed PMID: 11228228.

86. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. Endocrine 2006; 30(1): 45-53.

87. Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Mar;53(2):227-37.

88. Marks T, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. Cleve Clin J Med. 2003; 70(1): 31-45.

89. de Franca Neto AH, Rogatto S, Do Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2010.

90. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM, Australian Ovarian Cancer Study G, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. Cancer Causes.

91. SchildkrautJM, Schwingi PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obs-tet Gynecol 88:554-559, 1996.

92. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. J Am Med Assoc 1995 Dec 27;274(24):1926-30.

93. Coulam CB, AnnegersJF, KranzJS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 61:403-407,1983.

94. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary syndrome.; Obstet Gynecol BrCom 56:439-445,1949.

95. Dublea AJ,Spaczynski RZ, Olive DL. Insulin and insülin like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca interstisial cells. Fertil Steril 69:335,19984.

96. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG: Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends Mol Med 2006, 12:324-332.

97. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21hydroxylase-deficient nonclasisic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. Fertil Steril, 2000 74:59-62.

98. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA, Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism, J Clin Endocrinol Metab 91:2, 2006.

99. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR, Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients, J Clin Endocrinol Metab 89:453, 2004.

100. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia-Hernandez E, Bermudez JA.

101. Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1994 May;73(5):407-12. PubMed PMID: 8009973.

102. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A metaanalysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83. PubMed PMID: 16891296.

103. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2006 Mar;35(1):137-55, vii. PubMed PMID: 16310646.

104. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2004 Jan;103(1):18193. PubMed PMID: 14704263.

105. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. Drugs. 2006;66(7):903-12. PubMed PMID: 16740005.

106. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update. 2005 May-Jun;11(3):277-91. PubMed PMID: 15790599.

107. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. The New England Journal of Medicine. 2003 Oct 9;349(15):1443-50. PubMed PMID: 14534338.

108. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2004 Oct;13(10):1295-305. PubMed PMID: 15461558.

109. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. Obstetrics and Gynecology. 1991 Jul;78(1):103-7. PubMed PMID: 1828548.

110. Cerel-Suhl SL, Yeager BF. Update on oral contraceptive pills. American Family Physician. 1999 Nov 1;60(7):2073-84. PubMed PMID: 10569509.

111. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Human Reproduction Update. 2006 Mar-Apr;12(2):169-78. PubMed PMID: 16291771.

112. Group ECW. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. Human Reproduction Update. 2005 Sep-Oct;11(5):513-25. PubMed PMID: 16006440.

113. Fruzzetti F, Lorenzo D, Parrini D: Effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab, 1994; 79(3):831.

114. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. International Journal of Women's Health. 2011;3:25-35. PubMed PMID: 21339935.

115. Nestler JE. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement. Human Reproduction. 2002 Aug;17(8):1950-3. PubMed PMID: 12151419.

116. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. Fertility and Sterility. 2001 Sep;76(3):517-24. PubMed PMID: 11532475.

117. Banaszewska B, Duleba A, Spaczynski R: Lipids in polycystic ovary syndrome: Role of hyperinsulinemia and effects of metformin. Am J Obstet Gynecol, 2006; 194:1266.

118. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T: Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol, 1998; 138:269.

119. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM: Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind place-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87:569.

120. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. Human Reproduction. 2007 May;22(5):1200-9. PubMed PMID: 17261574.

121. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS: Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind,placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab,2001; 86:1626.

122. Dunaif A, Scott D, Finegood D: The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81:3299.

123. Legro S.R., Usadi R.S., Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012, 19: 505-511.

124. White DM, Polson DW, Kiddy D, et ali. İnduction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. Clin Endocrinol Metab 1996;81:3821-3824.

125. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod 1998;13:15021505.

126. Ovulation İnduction in Polycystic Ovary syndrome. SOGC Clinical Practice Guideline , May2010; No: 242. J .Obstet Gynaecol Can 2010; 32 (5): 495-502.

127. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome . The Thessaloniki.

128. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update. 1997 ;4:359-365.

129. Franik S. , Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Review) The Cochrane Collaboration 2014.

130. Balen A.H., Ovulation İnduction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. Molecular and Cellular Endocrinology 373 (2013) 77-82.

131. Gomel V., Yaralı H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. Reproductive Biomedicine Online Vol.9.No 1.2004 35-42.

132. Amer S.A.K., Gopalan V.,Li T.C., Ledger W.L.,Cooke I.D.,Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparascopic ovarian drilling : clinical outcome. Human Reproduction Vol.17, No.8 pp.2035-2042, 2002.

133. Hendriks M.L.,Ket J.CF., Hompes P.G.A., Homburg R.,Lambalk C.B. , Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. Human reproduction Update ,Vol.1.

134. Fernandez H., Morin –Surruca M.,Torre A., Faivre E., Deffiux X., Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. Reproductive Biomedicine Online 2011; (22) 556-568.

135. Weerakiet et al.,Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome who underwent laparoscopic ovarian drilling. Gynecol Endocrinol 2007, 23(8) 455-460.

136. Homburg R.,The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. Reproductive Biology and Endocrinology 2003, 1:109.

137. Kriplani A., Manchanda R., Agarwal N.,Nayar B. Laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate –resistant women with polycystic ovary syndrome. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2001Nov ; 8(4): 511-8.

138. Roy K.K., Baruah J., Moda N., Kumar S., Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. Arch Gtnecol Obstet (2009) 280: 573- 578.

139. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. Fertil Steril. 2005;84:555.

140. Kligman I, Rosenwaks Z: Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. Fertil Steril. 2001;76:1185.

141. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J: Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. Hum Reprod Update 2003;9:61.

142. Spandorfer S, Navarro J, Kump LM, et al.: "Co-Flare" stimulation in the poor responder patient: predictive value of the flare response.

143. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, et al.: Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. Fertil Steril. 1997;67:93.

144. Surrey ES, Bower J, Hill DM, et al.: Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 1998;69:419.

145. Surrey ES, Schoolcraft WB: Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. Fertil Steril. 2000;73:667.

146. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, et al.: Clomiphene citrate and hMG: an alternative stimulation protocol for selected failed in vitro fertilization patients. J Assist Reprod Genetics 1995;12:8.

147. Meldrum DR, Rivier J, Garzo G, et al.: Successful pregnancies with unstimulated cycle oocyte donation using an antagonist of gonadotropin-releasing hormone. Fertil Steril. 1994;61:556.

148. Oberye JJL, Mannaerts BMJL, Huisman JAM, et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran*). Part II dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female.

149. Mahutte NG, Arici A. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in poor responders. Fertil Steril. 2007;87:241.

150. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles.

151. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG: The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. Hum Reprod. 2003;18:2337.

152. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu, Esin Ofset, 2000.

153. Urman B, Pride SM, Yuen BH: Management of overstimulated gonadotrophin cycles with a controlled drift period. Hum Reprod.

154. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, et al.: Coasting-what is the best formula? Hum Reprod. 2003;18:93.

155. Fluker MR., Hooper WM., Yuzpe AA: Withholding gonadotropins (“coasting’) to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles. Fertil Steril. 1999;71:294.

156. Humaidan P., Papanikolaou EG., Tarlatzis BC: GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. Hum Reprod 2009;24:2389.

157. Fauser BC, Nargund G, Andersen AN, et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. Hum Reprod. 2010;25:2678.

158. Van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HAB, et al.: Vaginal disinfection with povidone iodine and the outcome of in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1992;7:349.

159. Tan SL, Waterstone J, Wren M, et al.: A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery Fertil Steril. 1992;58:356.

160. Dicker D, Ashkenazi J, Feldburg D, et al.: Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization. Fertil Steril. 1993;59:1313.

161. Bennett SJ, Waterstone JJ, Chevy WC, et al.: Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. J Assist Reprod Genet. 1993;10:72.

162. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D: Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. Hum Reprod.

163. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. J Assist Reprod Genet. 1997;14:343.

164. Balaban B, Urman B: Embryo culture as a diagnostic tool. Reprod Biomed Online. 2003;7:671.

165. Balaban B, Urman B, Alatas C, et al.: Blastocyst-stage transfer of poor-quality cleavage-stage embryos results in higher implantation rates. Fertil Steril. 2001;75:514.

166. Resmi Gazete: 6 Mart 2010, No: 27513.

167. Urman B, Aksoy S, Alatas C, et al.: Comparing two embryo transfer catheters. Use of a trial transfer to determine the catheter applied. J Reprod Med. 2000;45:135.

168. Lewin A, Schenker JG, Avrech O, et al.: The role of uterine straightening by passive bladder distention before embryo transfer in IVF cycles. J Assist Reprod Genet. 1997;14:32.

169. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, et al.: Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 2000;15:616.

170. Hendriks ML, Konig T, Soleman RS, Korsen T, Schats R,Hompes PG et al. Influence of ovarian manipulation on reproductive endocrinology in polycystic ovarian syndrome and regularly cycling women. Eur J Endocrinol 2013; 169(4):503-10.

171. Kandil, M., Rezk, M., Al-Halaby, A, & El-Nasr, 2018. Impact of Ultrasound-Guided Transvaginal Ovarian Needle Drilling Versus Laparoscopic Ovarian Drilling on Ovarian Reserve and Pregnancy Rate in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial.

172. Zhang, J., Tang, L., Kong, L., Wu, T., Xu, L., Pan, X., & Liu, G. J. (2019). Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women. Cochrane Database of Systematic Reviews.

173. Kucuk M, Kilic-Okman T. Hormone profiles and clinicaloutcome after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. Med Sci Monit 2005 Jan;11(1):CR29-34.

174. Godinjak Z, Javoric R. Clinical outcome and hormoneprofiles before and after laparoscopic electroincision of the ovaries in women with polycystic ovary syndrome. Bosn J Basic Med Sci 2007 May;7(2):171-5.

175. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J,Frydman R, Taieb J. 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):323-7.

176. Ozkaya E. Abide Yayla C. Kayatas Eser S. Devranoglu B. Sanverdi I. Kutlu T. Short Term Alterations of Hormone Profile Following Oocyte Pick-Up in Women with Polycystic Ovarian Syndrome to Assess the Effect of Multiple Needle Entries Into the Ovariancortex.

177. Shibahara H, Hirano Y, Kikuchi K, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M.Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. Fertil Steril 2006;85:.

178. Sunj M, Canic T, Jeroncic A, Karelovic D, Tandara M,Juric S et al. Anti-Müllerian hormone, testosterone and free androgen index following the dose-adjusted unilateral diathermy in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014.

179. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherief L.Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling (UTND) for treatment of polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2009 Apr;91 (4):1164-7.

180. Tarlatzis, B. C., & Grimbizis, G. (1997). The significance of high follicular-phase luteinizing hormone levels in the treatment of women with polycystic ovarian syndrome by in vitro fertilization. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 14(1), 1–4.