



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA AMH, AFC, FSH
NORMOGRAMLARI VE BUNLARIN OVULASYON İNDÜKSİYONU,
İNTRAUTERİN İNSEMINASYON VE İN VİTRO FERTİLİZASYON
UYGULAMASI SONRASI GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Celal AKDEMİR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA AMH, AFC, FSH
NORMOGRAMLARI VE BUNLARIN OVULASYON İNDÜKSİYONU,
İNTRAUTERİN İNSEMINASYON VE İN VİTRO FERTİLİZASYON
UYGULAMASI SONRASI GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Celal AKDEMİR

TEZ DANIşMANI

Prof. Dr. Fatma Ferda Verit ATMACA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı kıymetli hocam, klinik şefim sayın Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca' ya,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ve yardımları ile bana sürekli destek olan Op.Dr.Hasan Turan'a, Op.Dr.Emre Sinan Güngör'e,

Asistanlık ve tez yazım sürem boyunca yanımda olan Dr.Enise Şeker ve Dr.Görkem Arıca başta olmak üzere Dr.Esra Özaydın'a, Dr.Fatma Türker'e, Dr.Ayşe Yavuz'a, kadim dostum Dr.Fatih Barutçu'ya, Dr.Buse Şafak'a birlikte çalıştığım diğer arkadaşlarıma, hastane uzmanlarıma ve tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Eşim Ayşenur'a, minik oğlumuz Bora'ya ve aileme..

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
1.ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VIII
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. PKOS Tarihçe ve Tanım.....	1
2.2. PKOS Tanı.....	2
2.3. Prevelans,Epidemiyoloji.....	6
2.4. Pkos Etyoloji,Genetik.....	7
2.5. Patofizyoloji.....	8
A)Pkos ve Gonadotropinler	8
B)Pkos ve Androjen.....	9
C)Pkos ve İnsülin.....	10
D)Pkos ve Vki	11
3. KLİNİK BULGULAR	12
4.PKOS VE TEDAVİ.....	24
5.İNFERTİLİTE	28
6.OVER REZER TESTLERİ	37
7.GEREKÇE VE YÖNTEM	40
8.BULGULAR	43
9.TARTIŞMA.....	48
10.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
11.KAYNAKLAR.....	53
12.ÖZGEÇMİŞ.....	66

KISALTMALAR

AFC: Antral Follicle Count/Antral Folikül Sayısı

AMH: Anti-Mullerian Hormone/Anti Müllerian Hormon

BMI: Body Mass İndex/Vücut Kütle İndeksi

DHEA: Dehydroepiandrosterone/Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehydroepiandrosterone Sulfate/Dehidroepiandrosteron Sülfat

E1: Estrone/Östron

E2: Estradiol/Östradiol

mFG: Ferimann Gallwey Score/Ferimann Gallwey Skoru

FSH: Follicle Stimulating Hormone/Folikül Uyarıcı Hormon

GH: Growth Hormone/Büyüme Hormonu

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone/Gonadotropin Serbestleyen Hormon

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor-1/İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

LH: Luteinizing Hormone/Luteinleştirici hormon

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test/Oral Glukoz Tolerans Testi

PKOS: Polikistik Over Sendromu (PCOS:Polycystic Ovary Syndrome)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone/Tiroid Uyarıcı Hormon

USG: Ultrasonography/Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. PKOS TANI KRİTERLERİ	4
TABLO 2. PKOS KLİNİK BULGULARI	12
TABLO 3. PKOS YAKLAŞIM ALGORİTMASI	13
TABLO 4. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	29
TABLO 5. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	29
TABLO 6. OVULATUAR HASTALIKLAR	30
TABLO 7. WHO ANOVULASYON SINIFLANDIRMASI	31
TABLO 8. OVER REZERV TESTLERİ	37
TABLO 9. ÇALIŞMA GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK BİLGİLER	44
TABLO 10. PKOS (+), PKOS (-) DEĞİŞKENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	44
TABLO 11. GEBELİK (+), GEBELİK (-) GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	46
TABLO 12. ROC ANALİZİ	47

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada polikistik over sendromlu olgularda AMH, AFC, FSH Normogramlarını belirleme ve bu normogramların ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon ve in vitro fertilizasyon uygulaması sonrası gebelik sonuçlarına etkisini belirleme amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma kapsamında Ocak 2010 - Mayıs 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Merkezine çocuk istemi ile başvuran ve 2003 Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalar retrospektif olarak sistem ve dosya üzerinden ulaşılmıştır. Çalışma kapsamına yine çocuk istemiyle başvuran 200 PKOS olmayan hasta kontrol grubu olarak eklenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $27,6 \pm 5,2$ 'dir. Hastaların yaklaşık %73,5'i polikliniklerimizce PKOS tanısı almış olup hastaların %26,5'i kontrol grubu olarak seçilmiştir. İnfertilite polikliniğimize başvuran PKOS tanısının alan hastaların %22,9'una İvf, %3,4'üne İui+Oi, %3,8'ine ovülasyon indüksiyonu protokolü uygulanmıştır. PKOS tanısı alan hasta grubunun %9,2'lik kısmı başvuruları sonrası takiplerinde spontan gebe kalmışlardır. Rastgele seçilen 200 kontrol grubu hastaya ise %20'sine İvf, %5'ine ise İui ve ovülasyon indüksiyonu uygulanmıştır.

PKOS tanısı almış grupta hastaların yaşı PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. PKOS tanısı almış olan grupta AMH değeri PCOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. PKOS tanısı olan ve olmayan grupta FSH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. PKOS tanısı almış grupta AFC değeri PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Gebe kalan grupta hastaların yaşı gebe kalamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gebelik olan ve olmayan grupta FSH ve AMH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Gebe kalan olan grupta AFC değeri gebeliği bulunmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda PKOS tanısı alan hastalarda Amh ve Antral Folikül Sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PKOS tanısı alan ve olmayan hastalarda Fsh

seviyesinde anlamlı fark izlenmemiştir. Gebelik izlenen ve gebelik izlenmeyen gruplarda AMH ve FSH değerleri anlamlı bulunmamıştır. Gebelik mevcut olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunan AFC değerinin ise gebeliği öngörmeye kullanılabileceğine dair yeterli kanıtlara istatistiksel olarak ulaşılamamıştır.

Anahtar kelimeler: Polikistik Over, Amh, Fsh, Afc, İnfertilite, İvf, İui



ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine AMH, AFC, FSH normograms in patients with polycystic ovary syndrome and to determine the effects of these normograms on pregnancy outcomes after ovulation induction, intrauterine insemination and in vitro fertilization.

Methods: In this study, patients who applied to the IVF Center of Obstetrics and Gynecology Clinic of Health Education University Istanbul Training and Research Hospital between January 2010 and May 2019 and diagnosed as PCOS according to 2003 Rotterdam Criteria will be retrospectively accessed via system and file. Approximately 200 patients who were admitted with a child request were included in the study as a control group.

Results: The mean age of the patients included in the study was 27.6 ± 5.2 years. 73,5% of the patients were diagnosed with PCOS by our polyclinics and 26,5 % of the patients were selected as the control group. 22.9% of the patients diagnosed with PCOS admitted to our infertility outpatient clinic were treated with Ivf, 3.4% with Iui+Oi and 3.8% with ovulation induction. Of the 200 randomly selected control groups, 20% received Ivf, 5% received Iui and ovulation induction.

The age of patients in the PCOS (+) group was significantly higher than the PCOS (-) group ($p < 0.05$). In the PCOS (+) group, the AMH value was significantly higher ($p < 0.05$) than the PCOS (-) group. There was no significant difference between FSH and PCOS groups. ($p > 0.05$). AFC in the group with PCOS (+), the AFC value was significantly higher ($p < 0.05$) than the group with PCOS (-).

The age of the patients in the gestational (+) group was significantly higher than the gestational (-) group ($p < 0.05$). FSH levels and AMH value were not significant ($p > 0.05$). AFC values were significantly higher ($p < 0.05$) in pregnancy (+) group than pregnancy (-) group.

Conclusions: In our study, Amh level and Antral Follicle Count were significantly higher in patients diagnosed with PCOS. There was no significant difference in Fsh levels in patients with and without PCOS. There is not enough evidence to suggest that

AFC values, which are significantly higher in the pregnancy group, can be used to predict pregnancy.

Key words: Polycystic Ovary, Amh, Fsh, Afc, Infertility, Ivf, Iui



2.GENEL BİLGİLER

2.1 PKOS Tarihçe ve Tanımlanması

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ektraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması ile yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkabilen, en sık reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen ve prevalansı % 5-10 olan kronik seyirli bir endokrin bozukluktur (1). Öncelikle ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterize olan PKOS reproduktif dönemde kadınlarda kısırlığın en yaygın nedenidir (2).

PKOS ilk defa 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tarif edilmiştir. Stein ve Leventhal anovulasyon,hirsutizm ve multikistik overlere sahip 7 hasta bildirmişlerdir. İzleme alınan ve opere edilerek ovaryan kama şeklinde rezeksiyon yapılan 7 hastanın tümünde menstruasyonların düzenli olarak yeniden başladığı ve hastalardan ikisinin spontan gebe kaldığı rapor edilmiştir. Wedge rezeksiyonun kalın tunikalı overlere sahip bu hastalarda over korteksini incelttiği ve intraovaryan androjenleri azaltarak ovulasyona katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak kalınlaşmış tunika albuginea tabakasının foliküllerin yüzeye ulaşımını engellediğini öne sürerek Wedge Rezeksiyonu operasyonunu geliştirmişlerdir.

Tanımladıkları heterojen sendroma ise Stein – Leventhal Sendromu adını vermişlerdir.

1958 yılında Mc Arthur ve arkadaşları over morfolojisinde multikistik görünüm olan kadınların idrarında luteinizan hormon (LH) düzeylerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. 1970 ve 1980 yıllarında ise Yen ve arkadaşlarının çalışmalarında LH ve androjen düzeylerinin PKOS tanımlı hastalarda yükseldiği tespit edilmiştir. LH / FSH oranındaki artışın PKOS için tanı kriteri olarak kullanılması yine bu yıllardaki çalışmalar sonucunda önerilmiştir (4)(5).

Polikistik Over Sendromunun günümüzde tanı kriterlerinden olan polikistik over görünümü 1981 yılında Sacrberi ve arkadaşları tarafından ilk kez ultrasonografik olarak tanımlanmıştır (6) Sonraki yıllarda insülin rezistansı, hiperinsülinemi,

metabolik sendrom ve PKOS ilişkisini ortaya koyan pek çok araştırma yapılmıştır (7)(8).

PKOS tüm bu tarihsel süreç sonunda günümüzde oligo/anovulasyon, androjen fazlalığı bulguları ile seyreden ultrasonografik olarak çok sayıda küçük ovarian kistlerle karakterize, üreme çağındaki kadınlarda görülen, kronik ve etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış heterojen endokrin bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (9) (10) (11).

Yaklaşık 80 yıldır devam eden araştırmalarla sendromla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen henüz sendromun etiyopatogenezi net ortaya konulamamıştır. Sendromun klinik ve biyokimyasal olarak heterojen bir karakterde olması tanı kriterleri konusunda görüş birliğini zorlaştırmıştır.

PKOS tanısı konulmuş kadınlarda normal popülasyona oranla disfonksiyonel kanama, infertilite, obezite, endometrium kanseri, Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığında riski artışı gösterilmiştir (12).

2.2 PKOS Tanı

PKOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış ve tanı için günümüze kadar ilki 1990 yılında National Institute of Health (NIH), ikincisi 2003 yılında Rotterdam Consensus, üçüncüsü 2006 yılında Androjen Excess Society (AES) ve dördüncüsü 2009 yılında Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society raporları olmak üzere toplamda 4 konsensus bildirilmiştir (13)(14)(15).

İlk kez 1990 yılında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından düzenlenen konferansta PKOS tanısında;

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Menstruel disfonksiyon
3. Klinik olarak benzer tabloya sahip diğer hastalıkların dışlanması önerildi.

İkinci önemli konsensüs toplantısı Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam'da yapıldı. PKOS tanısı için hastanın üç majör kriterden en az iki tanesine sahip olması gerektiği belirtildi.

1. Oligo/anovulasyon
2. Klinik ve Biyokimyasal gösterilebilen hiperandrojenizm
3. Polikistik overler (Ultrasonografik)

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte üç kriterden en az iki tanesinin bulunması PKOS tanısını koydurabileceği bildirildi.

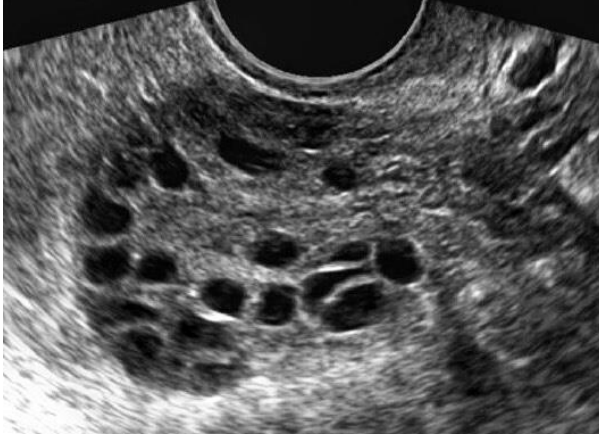
Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği (AE-PCOS) tarafından 2006 ve 2009 yıllarında yapılan iki toplantı sonrasında PKOS tanısı için ilişkili diğer hastalıkların ekartasyonu ile birlikte şu iki kriter öne sürüldü;

1. Hiperandrojenizm (Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)

Tablo 1; PKOS Tanı Kriterleri

1990/NIH	2003/ROTTERDAM	2006/AE	2009/AE-PKOS
Kronik anovülasyon	Oligo-anovülasyon	Over disfonksiyonu (oligo-anovülasyon ve/veya morfolojisi) PKO	Over disfonksiyonu (oligo-anovülasyon ve/veya PKO morfolojisi)
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
	Polikistik overler		
Tanı için iki kriterde pozitif olmalıdır.	Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.	Tanı için iki kriterde pozitif olmalıdır.	Tanı için iki kriterde pozitif olmalıdır.

Polikistik over; Bir overde periferik yerleşimli çapları 2 ile 9 mm arasında olan 12 veya daha fazla folikülün ultrasonografik gösterilmesi ile tanı alır ve bu görünümün tek bir overde izlenmesi tanı için yeterlidir. PKOS'lu tüm olgularda ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olmayabilir. Bunun yanı sıra her ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsüne sahip her olgu PKOS olmayabilir.



Resim 1; Polikistik Over Görünümü

Overlerde izlenen polikistik görünümü androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi nedenler de yapabilmektedir. Bu nedenle polikistik overler ile polikistik over sendromu karıştırılmamalıdır.

Oligo-anovulasyon, hirsutizm, akneye polikistik görünümde overlerin eklenmesi ile tanı alan bu kadınların büyük bir kısmında obezite,insulin rezistansı ve diyabet mevcuttur (16). Bu şekilde heterojen bir grubu kapsayan Polikistik Over Sendromu klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryen morfolojide farklılık gösterebilir.

National Institute of Health (NIH) 2012 yılında kanıta dayalı metodolojik polikistik over sendromu çalışma raporunda, tanıda kullanılan kriterleri göz önüne alarak PKOS için 4 değişik alt fenotipi önermiştir (17).

Tip A: Hiperandrojenizm + Over disfonksiyonu

Tip B: Hiperandrojenizm + Polikistik Over Morfolojisi

Tip C: Over disfonksiyonu + Polikistik Over Morfolojisi

Tip D: Hiperandrojenizm + Over Disfonksiyonu + Polikistik Over Morfolojisi

ESHRE tarafından 2018 yılında yayımlanan algoritmada doğrultusunda özetleyecek olursak;(48)

1. Düzensiz sikluslar ve klinik hiperandrojenizm varsa diğer nedenler dışlandığı takdirde PKOS tanısı koyulur. (TSH, Prolaktin, FSH ve hastanın kliniğinin gerektirdiği diğer testler istenerek Cushing, Adrenal tümörler, Konjenital Adrenal Hiperplazi vb araştırılır.)

2. Düzensiz siklusa eşlik eden klinik hiperandrojenizm yoksa biyokimyasal hiperandrojenizm araştırılır. Mevcutsa ve diğer nedenler dışlanmışsa, PKOS tanısı koyulur.

3. Sadece düzensiz siklus yada hiperandrojenizm varsa:

A) Adolesanlarda ultrason endike değildir: Hastanın PKOS için riskli olduğu düşünölmeli ve ileride tekrar değerlendirmelidir.

B) Erişkinlerde PKO morfolojisi Mevcutsa, PKOS tanısı koyulur.

2.3 Prevelans, Epidemiyoloji

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda kısırlığın en yaygın nedenidir ergenlik döneminde sık sık ortaya çıkar ve öncelikle yumurtlama disfonksiyonu ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. Birçok farklı klinik tablo ile seyreden bir endokrinopati olan PKOS'un prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık gösterir. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-8 kadarının bu sendromdan etkilendiği bildirilmektedir (18) (19) (20).

Bunun yanı sıra hirsutizm ve menstrual semptomlar olmadan sadece biyokimyasal olarak androjen yüksekliği yanında akne ve alopesi gibi semptomları olan kadınlarda da ultrasonografik olarak multikistik görünüm sıklıkla görölmektedir. Bu hasta grubu günümüzde PKOS varyantı olarak düşünölmektedir.

PKOS prevalansı obez, insölin rezistansı olan, diabetes mellitus tanılı ve ailesinde PKOS tanısı bulunan kadınların 1.derece akrabalarında artış göstermektedir (21) (22).

2.4 Pkos Etyolojisi ve Genetik

Hipotalamo-hipofizer ve ovaryan aksın tüm segmentlerinin koordine bir şekilde çalışması normal ovulasyon fonksiyonları sağlar. Santral GnRH modülasyon bozukluğu sonucu aşırı LH sekresyonu ve kronik anovulasyon oluşur. PKOS en sık anovulasyona neden olan hastalıktır. PKOS'un atta yatan nedeni tam olarak bilinmemektedir. PKOS kalıtsal özellik gösteren familial (multigenik) ve multisistemik heterojen özellik gösteren bir sendromdur. PKOS multifaktöriyel özellik gösteren bir sendrom olup akstaki birkaç elemanın hatalı işleyişinin etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. PKOS'ta salınma sıklığı ve süresi normal sıklıktan farklılık gösteren pituiter gonadotropin konsantrasyonları hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve hiperandrojenizm etiopatogenezinden sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır.

PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hastalığın gözlenmesi sendromun genetik temelleri üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur. (23) (24). PKOS ile ilişkili aday genlerin saptanması hem hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlayacak hem de tanı ve tedavisinin uygun yapılabilmesine imkan verecektir ancak hastalığın genetik ve klinik olarak heterojen yapıda olması çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Overlerde polikistik görünüm, hiperandrojen ve anovulasyonun ailesel olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır. Hastalığın otozomal dominant olarak geçiş gösterdiğine dair çeşitli araştırmalar sunulmuştur (25). Tespit edilen bu genlere sahip erkeklerde prematür saç dökülmesi görüldüğü tespit edilmiştir (26). PKOS tanısı alan kadınların birinci derece akrabalarında artmış obezite, insülin direnci ve yüksek trigliserid düzeyleri saptanmıştır (27). PKOS tanısı alan hastaların kız kardeşlerinde %50 oranında testosteron yüksekliği tespit edilmiştir (25).

PKOS ile ilgili genetik çalışmalarda; Steroid, Gonadotropin ve insülin sentez ve regülasyonu ile ilgili genler üzerinde yoğunlaşan çalışmalar devam etmektedir. PKOS poligenik bir bozukluk gibi görünmekte olup çok sayıda gen varyantının etkileşiminin yanı sıra çevresel faktörlerin etkisini fazlasıyla içermektedir (28).

2.5 Patofizyoloji

PKOS patofizyolojisi günümüzde net şekilde ortaya konulamamış olup multifaktöriyel heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu kadınlarda günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artmış olup serumda testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17 alfa hidroksiprogesteron (17-OHP) ve östron hormonları da normal kadınlara göre daha yüksek düzeyde ölçülmektedir.

PKOS'un patofizyolojisinde genetik faktörlere ek olarak;

- A. Gonadotropin salgılanması ve fonksiyonu
- B. Androjen sentez ve fonksiyonları
- C. İnsülin salgılanması ve fonksiyonu
- D. Vücut kitle indeksi ve yaşam tarzı bulunmaktadır.

A) Pkos ve Gonadotropinler

PKOS'lu hastalarda görülen anovulasyon, uygun olmayan gonadotropin salgılanması ile karakterizedir. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) pulsatilitesindeki değişiklikler, folikül stimulan hormone (FSH) ile karşılaştırıldığında, luteinizan hormonun (LH) baskın üretimine neden olur. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda laboratuvar olarak artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. LH/FSH oranı PKOS'ta LH lehinedir (29). PKOS'ta artmış serum LH'nin prevalansı %30-%90'dır. Taylor ve arkadaşları klinik zeminde PKOS tanısı konan anovulatuvar hastaların %75'inde LH seviyesinin arttığını göstermiştir (30)(31).

Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, bu glukoproteinlerin serum seviyelerinin ölçümü, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamayacağı ve tanıda standart olmadığı unutulmamalıdır. LH sekresyonu artması serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez. Pkos hasta grubunda yaklaşık %30 oranında normal aralıkta LH seviyeleri izlenmiştir.

Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormone (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'a yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir.

PKOS'lu hastalarda LH'nin aksine FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. FSH düzeyinin azalması, GnRH pulsatilitesinde artış ve artmış östrojen konsantrasyonunun kronik negatif feedback etkisi ile inhibin B düzeyindeki sınırlı artıştan kaynaklanmaktadır (32)(33). PKOS'ta görülen LH artışı teka hücrelerinde abartılı hiperandrojen kliniğine sebep olur.

B) Pkos ve Androjen

Kadınlarda dolaşımda bulunan androjenlerin temel kaynağı adrenal bezdir. Dolaşımdaki androjenlerin büyük kısmı periferik dokularda (cilt ve yağ doku) östrojenlere çevrilir. Overlerin ana androjenleri ise stromal dokudaki teka hücrelerinden sentezlenen dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediondur.

Lüteinize Hormon ve insülin overlerin teka hücrelerinden androjen üretimini uyarırlar (34) Sonuç olarak PKOS'ta artmış LH etkisiyle etkilenmiş overlerden yüksek oranda testosteron ve androstenedion salgınır. Artmış androstenedion düzeyleri aromataz enzimi ile androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümü yoluyla östron düzeylerindeki artışa katkıda bulunur.

PKOS'lu hastalarda adrenal bezden salgılanan androjenlerin (DHEA-S, DHEA, androstenedion) üretiminde de artış görülmektedir (34)(35). Adrenal androjenler periferdeki dokularda testosterona dönüşerek PKOS patofizyolojisinde rol oynar.

Yüksek androjen konsantrasyonları overlerin polikistik morfolojisinde önemli bir etkidir. Çapı 2-10 mm arasında değişen antral folikül gelişimine katkıda bulunup over stromasında genişlemeye ve hacminde artışa neden olur. Bu olayların sonucu androjen üreten hücresel kitlenin artması ve kronik anovulasyona gidişin ilerlemesidir.

Hormonal olarak normal aktivite gösteren bir kadında testosteronun %25 i overden, %25 i adrenal bezden salgılanırken, %50 si periferik dokularda androstenediondan dönüştürülür (35). Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur. Hirsutizme neden olanın testosteron metaboliti olan dihidrotestosteron olduğu çeşitli çalışmalarca ortaya konulmuştur. Dolaşımdaki testosteronun %80'i bir beta globulin olan SHBG bağlı olarak bulunur. %19'u ise albumine gevşek bağlıdır ve % 1'i serbest durumdadır. Klinik olarak etki gösteren androjen bu serbest kısım ve bir miktarda albumine bağlı kısma bağlıdır.

Testosteron rutin testlerde bağı olan ve olmayan total testosteron düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri hiperandrojenemi ve hiperinsulinemi varlığında düşer. Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir.

Serbest Androjen İndeksi Basit Hesaplama ile;

(FAI= [total testosteron (nmol / L) / SHBG (nmol / L)]x100) formülü ile bulunur.

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık %60-80'inde artmış androjen düzeyleri ölçülür .Genelde serbest testosteron düzeyleri yükselmiştir. Serbest testosteron düzeylerinin yüksek ölçüldüğü hastalarda (80 ng/dL'den fazla) klinik olarak anovulasyonlu ve hirsutizm sıkça görülür.

DHEA-S'ın yaklaşık olarak tamamı ve DHEA'nın ise yaklaşık olarak %90'ı adrenal kaynaklıdır. Serum DHEA-S tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek için kullanılır. Orta dereceli yükselmelerde hirsutizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEA-S PKOS'lu kadınların %25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür . DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. DHEA-S düzeylerinin normalin iki katından yüksek ölçülmesi adrenal tümör açısından uyarıcı olmalıdır.

C) Pkos ve İnsülin

PKOS tanısı almış kadınlarda normal kadınlara göre daha yüksek düzeyde insülin direnci ve hiperinsülinemi gösterirler. İnsülin direnci, verilen belirli bir insülin miktarına karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır (36). Polikistik over sendromundaki insülin rezistansının patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamamıştır.

İnsülin direnci ve beraberinde kompanzatuvar hiperinsülinemi obez olmayan PKOS'lu hastaların %30'u, obez PKOS'lu hastaların ise %75'inde görülen bir bulgudur (35). İnsülin direncinin; İnsülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitör varlığına bağlı olabileceği öngörülmektedir. (37).

PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi, overlerin teka hücrelerine etki ederek androjen üretimini ve LH salınımını stimüle etmenin (38)(39)(40) yanı sıra karaciğerden Seks

Hormon Bağlayan Globulin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (41)(42). SHBG'nin azalması serbest androjen miktarını artmasına yol açarak insülin direncinin daha da belirginleşmesine neden olur.

Kısacası hiperandrojenizmin insülin rezistansına sebep olmadığı ancak hiperinsülineminin hiperandrojenizme sebep olduğu görölmektedir.

PKOS'lu hasta grubunda nedeni tam aydınlatılmayan insülin direnci; Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi birçok bozuklukta artış ile ilişkilidir. Bu nedenle PKOS'u uzun dönem sağlık sonuçları olan bir hastalık olarak kabul etmek ve takibi titizlikle yapmak oldukça önem kazanmaktadır.

İnsülin direnci ve hiperinsulinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir unsuru olmasına rağmen PKOS'lu kadınların %25-50'sinde insülin direnci gösterilememiştir. İnsülin direnci saptanmayan PKOS olgularındaki temel etiyoloji hiperandrojenemidir.

D) Pkos ve Vücut Kitle İndeksi

PKOS gelişme riski obezite ile artmaktadır. PKOS'lu kadınların %60'ı obez bulunmuştur. Bu grupta izlenen obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup bu hasta grubunda insülin direnci, hiperinsulinemi ve ovulatuvar disfonksiyona katkı sağladığı gibi metabolik sendrom, glukoz intoleransında artış, kardiyovasküler hastalık ve uyku apne içinde risk faktörüdür.

Obezite tek başına insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Obezitesi olmayan anovulatuvar PKOS'lu hastaların tümünde insülin direnci bulunmayabilir ancak obez, anovulatuvar PKOS'lu hastaların hemen hepsinde insülin direnci mevcuttur. PKOS olan kadınlar, artmış vücut kitle indeksi ve obez olmaya daha yatkındırlar.

Obezite PKOS gelişiminde orta derecede risk teşkil eder. Obezite PKOS patofizyolojisinde insülin direncini artırarak ve hiperinsülinemiye neden olarak katkıda bulunur (43)(44).

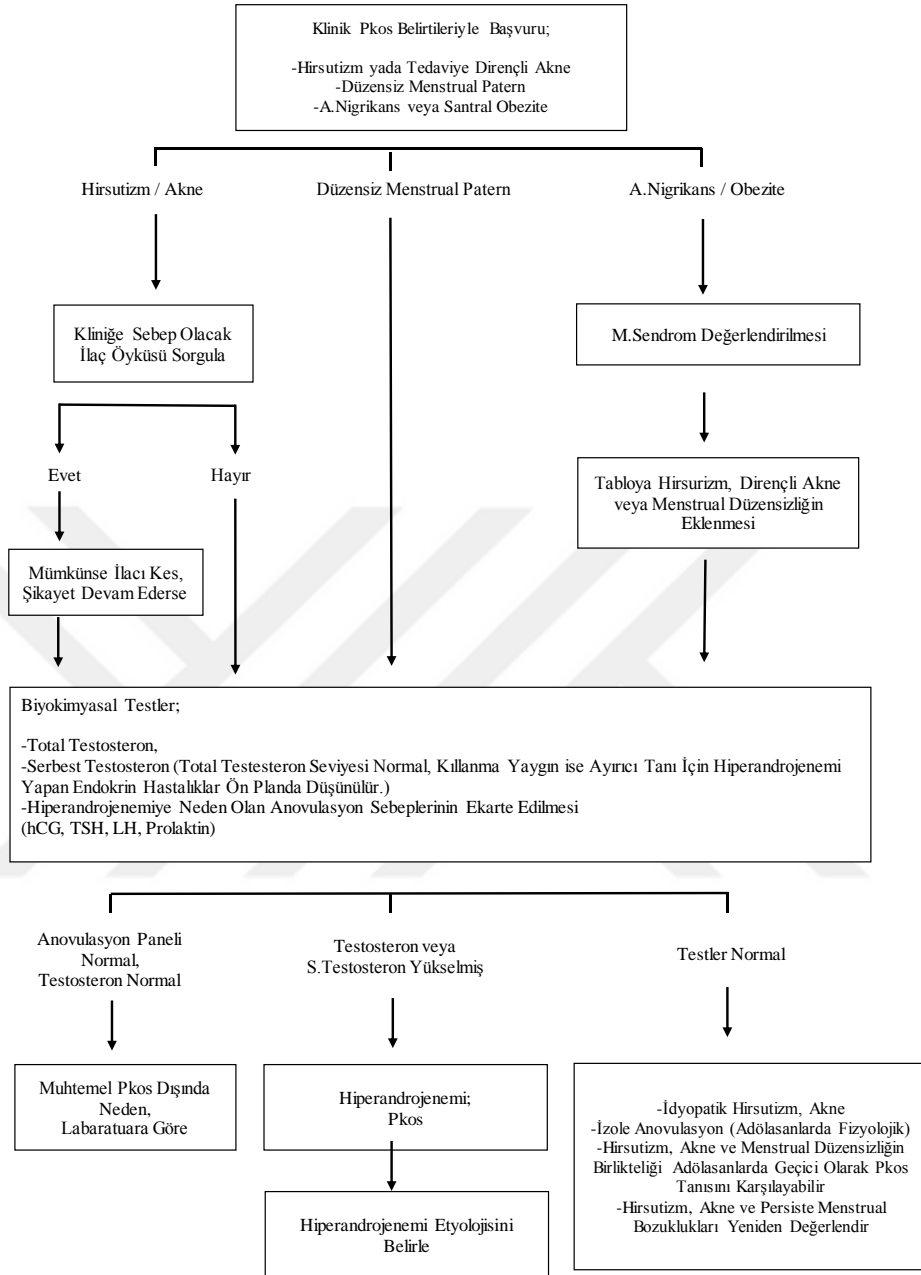
3.KLİNİK BULGULAR

Günümüzde PKOS tanısını kesin olarak belirleyen sınırlar tam olarak ortaya konulamamıştır. Klinik semptomlar menarşla başlamaktadır hastalığın klinik seyri birçok farklı mekanizmadan etkilendiğinden hastalığın klinik tablosu dönemsel değişiklik göstermektedir. Menstrual düzensizlikler genelde erken yaşlarda görülürken daha ileri yaşlardaki hastalarda hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır (45)(46)(47).

Tablo 2; Pkos Klinik Bulgu ve Semptomları

PKOS KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLARI	
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Hirsutizm	%60-90
Polikistik Morfoloji	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25-30

Tablo 3; Klinikte Pkos Şüphesi Olan hastaya Yaklaşım Algoritması



3.1 Menstrual Düzensizlikler

PKOS'lu olgularda reproduktif dönemde görülen en sık semptom peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizliklerdir. Düzensiz siklus tanımı ESHRE tarafından düzenlenen 2018 Polikistik Over Sendromunun Kanıta Dayalı Değerlendirilme Toplantısında tekrar ele alınarak 4 başlıkta düzenlenmiştir. (48)

Buna göre;

- 1) Menarşın ilk yılında, pubertal geçiş döneminde düzensiz siklus görülmesi normaldir.
- 2) Menarşın ilk 3 yılında 21 günden kısa, 45 günden uzun süren sikluslar anormal kabul edilir.
- 3) Menarşın 3. yılından sonra 21 günden kısa ve 35 günden uzun süren sikluslar veya yılda 8'den az adet görmek anormal olarak kabul edilir.
- 4) Menarşın ilk yılından sonra 90 günü geçen tek bir siklus anormal kabul edilir.

PKOS hasta grubunda ilk adet yaşı gecikmez ancak devam eden ilk adetleri genellikle düzensiz olur. PKOS'da görülen anovulasyon ergenlik döneminde başlayan, oligo veya amenore şeklinde görülen bir durumdur (49,50). PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde oligomenore ve %25'inde amenore saptanabilir (51).

Yine bu hasta grubunda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği bu hastaların kliniğinin asemptomatik bir seyir görülebileceği de kaydedilmiştir (52).

Hastalarda izlenen amenorenin nedeni kronik anovulasyona bağlı olarak östrojen miktarının artması ve progesteron yokluğu nedeniyle progesteron çekilme kanamasının olmamasıdır. Aşırı kanama ve oligomenorelerin nedeni ise anovulasyona sekonder kronik östrojen maruziyeti ve progesteronun olmamasıdır. Endometrium östrojenin etkisiyle sürekli proliferde olmakta ancak progesteron yokluğundan dolayı stromal tabakanın oluşmamasından dolayı kanamaya yatkın, frajil bir karakter sergilemektedir (53).

PKOS'lu hastaların polikliniklere başvuru şikayeti çoğunlukla oligomenoredir. Oligomenore izlenen hasta grubunda endometrial hiperplazi ve ardından neoplastik değişiklik gelişme riski vardır.

Bu hastaların endometrial kalınlıklarının ultrason ölçümü ile takibi mümkün olmasına karşın bu takibin hastaların malignleşme olasılıklarını öngörmeye herhangi bir yararı yoktur. Bu nedenle polikliniklere oligomenore şikayetiyle başvuran hastalarda çekilme kanaması sağlamak gerekir.

3.2 İnfertilite

PKOS'lu hasta grubunun başka bir şikayet başvurusu ise reproduktif dönemdeki hastalarda görülen infertilitedir. Bu hasta grubunda spondan gebelik ve doğal ovulasyonun görülebilmeye rağmen hastalığın seyrinde izlenen kronik anovulasyon ve anormal folikülogenez sonucu hastalarda infertilite şikayeti izlenir. (54). PKOS reproduktif dönemde kadınlarda kısırlığın en yaygın nedenidir, anovulasyonu olup infertilite şikayetiyle başvuran kadınların ortalama %80-90'ında PKOS bulunur (2)(67).

Kronik anovulasyonun klinik sonuçları arasında infertilite haricinde kılınma artışı, akne, amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri mevcut olup endometrial kanser riskinde artış vardır.

3.3 Hirsutizm

Hirsutizm PKOS'un önemli belirtisi olmakla birlikte hiperandrojeneminin de en önemli klinik göstergesidir. Kılınmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı alanlarda androjen yüksekliği sebebiyle koyu ve kalın kılınma görülür.

Bu hasta grubunda androjene bağlı olarak kılınmanın olduğu alanlar çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, göğüs, meme, sırt ve ekstremiteler proksimalleri ve intergluteal bölgeler olarak görülmektedir.

Kıl foliküllerinin sıklığı genetik, etnik ve bireysel farklılıklara göre değişebilir. Bu nedenle PKOS'lu hasta grubunda etnik kökene bağlı olarak hirsutizm semptom sıklığı ve şiddetinde değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır.

PKOS hirsutizmin en sık rastlanan nedenidir. Hirsutizm olgularının büyük bir çoğunluğunu PKOS hasta grubu oluşturur. (55,56).

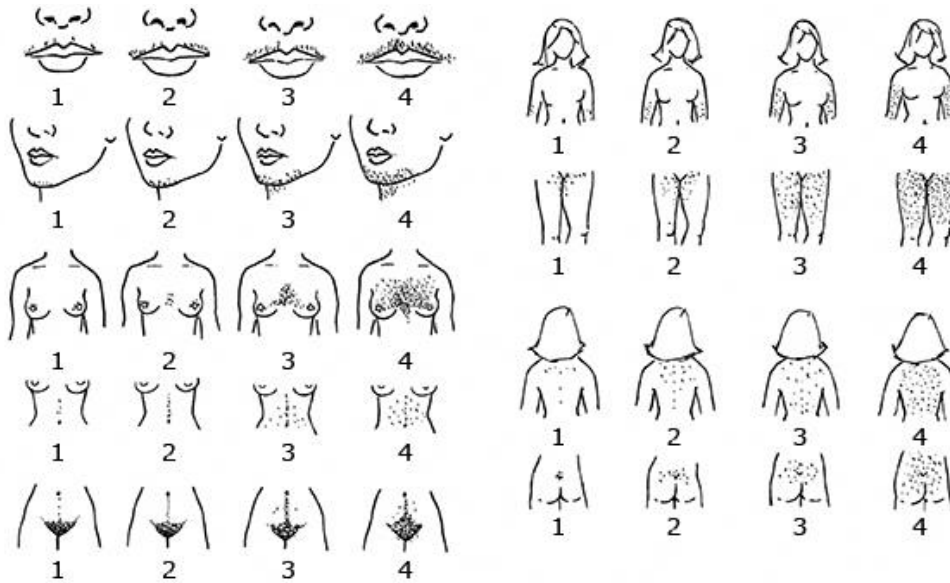
PKOS'lu hastalar tipik olarak geç adolesan dönemde veya 20'li yaşların öncesinde başlayan kıllanma şikayetleri nedeniyle başvururlar.

Hirsutizimli hastada androjen yüksekliği sebebiyle terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur. Hirsutizme neden olan testosteron değil metaboliti olan dihidrotestosterondur

Hastanın teşhis ve takibinde artışın şiddeti ve dağılımı Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) yöntemi skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmektedir (57).

Bu skorlama sistemi 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. (57) . mFG skoru klinik takip ve araştırmalarda hirsutizmi değerlendirmede kabul edilen standarttır.

Resim 2 :Ferriman Gallwey Skorlaması



3.4 Hiperandrojenemi

Hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtları dolaşımında artan androjen konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Overler tarafından üretilen en önemli androjen olan testesteron, hiperandrojenemi tanısının temelidir. Ayrıca PKOS bulunan kadınlarda androstenedion, DHEA ve DHEA-S da yükselir.

PKOS bulunan kadınların birçoğunda Testosteron düzeyleri yüksektir. Hiperandrojenemik bozuklukların tanısında daha duyarlı olan Serbest Testosteron düzeyi ölçümünün birçok kısıtlılığı vardır. Serbest testosteronun direkt ölçümü SHBG düzeylerinin azaldığı kadınlarda ve alt aralıklarda çok doğru sonuçlar vermez (58,59).

Bunun ötesinde testosteron androjene duyarlı dokularda testosterondan daha uzun etki süresine sahip dihidrotestosterona dönüşür. Bu yüzden serum total testosteron konsantrasyonları her zaman androjenin biyolojik aktivitesini yansıtmaz.

Birçok hastada sadece hirsutizm bile hiperandrojenizm için yeterli kanıt sağlar. Hirsutizm ani başlangıçlı, hızlı ilerleyici değilse androjen üreten tümörler ayırıcı tanıda geri planda tutulmalıdır.

Genel olarak PKOS bulunan kadınların yarısından fazlasında serum DHEA-S konsantrasyonu düzeyde artmıştır (35). DHEA-S'in neredeyse tamamı Adrenal kökenli olduğu için serum konsantrasyonu adrenal hiperandrojenizm için bir belirteçtir (60)(61)(62).

Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmelidir. Bu hastalarda serum TT ve DHEA-S ölçümleri over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektedir (63).

3.5 Akne

Kıl folikülünün inflamatuvar bir bozukluğu olan akne PKOS'da sıklıkla gözlenen bir diğer bulgudur. Hastaların yaklaşık üçte birinde saptanabilir (51). Bilindiği üzere adolesanlarda sık görülen bir klinik bulgu olan aknenin özellikle ısrar eden veya geç başlangıçlı olması PKOS'u düşündürmelidir.

Kadınlarda androjen fazlalığı nedeniyle pilosebace ünitedeki androjen reseptörleri aşırı uyarılır ve inflamasyon ve komedon oluşumuna yol açan sebumun artışı ile sonuçlanır. Bu yüzden tedavide androjen seviyelerinin düşürülmesi hedef alınır.

Kadınlarda erkek tipi saç dökülmesi, androjen fazlalığından kaynaklanabilmekte birlikte PKOS'lu kadınlarda nadir görülen bir bulgudur. Saç kaybı yavaş olarak ilerlemekle veya frontal saç çizgisi korunarak tepede incelmeye veya her iki temporalde çekilme ile karakterizedir (64).

Patogenezinde, kıl folikülünde aşırı 5 α -redüktaz aktivitesi nedeniyle DHT düzeylerinde artış vardır. Ayrıca, bu bireylerde, androjen reseptörlerinin artmış ekspresyonu vardır. Ancak, alopesi diğer ciddi hastalıkları da yansıtabilir. Bu nedenle etkilenmiş kadınlar, tiroid disfonksiyonu, anemi ve diğer kronik hastalıkların dışlanması amacıyla mutlaka değerlendirilmelidir.

3.6 Akantozis Nigricans

Sıklıkla ense, aksilla, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen kalınlaşmış koyu kadifemsi plaklara akantozis nigrikans adı verilir. A.Nigrikansda pigmentasyon artmış olmasına rağmen melanosit depolanması veya melanosit sayısında artış yoktur.

Akantozis Nigrikans insülin direncinin klinik semptomlarından olup PKOS olan obez kadınlarda %50 sıklıkla görülürken, PKOS olan normal kilolu kadınlarda ise % 5-10 arasında görülür. Hiperandrojenizm ve insülin direncinin birlikte bulunduğu duruma HAİR-AN Sendromu Hiperandrojenik-İnsüline Dirençli Akantozis Nigrikans Sendromu adı verilir. (65)

3.7 Polikistik Morfoloji

PKOS adını hiperandrojenik kronik anovulasyonlu kadınlarda gözlenen multikistik overlerden alır. Polikistik overler ultrasonografi (USG) ile tanı alırlar. Polikistik overlerde overin santral kısmında stromal artış vardır, bu da hiperekojen alan olarak görülür. ESHRE/ASRM konsensüsüne göre polikistik overler; USG’de her bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya artmış ovarian volüm (>10 cm³) olarak tanımlanır (66).

Anovulatuvar semptomları olan kadınlarda PKO görülme sıklığı % 75’ tir. Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak multikistik morfolojinin görülme sıklığı çalışmalarda % 8-25 olarak belirtilmiştir (66).

3.8 Pcos Uzun Dönem Etkileri

PKOS’lu hastalar kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, Tip 2 DM, dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, uyku apne sendromu, infertilite ve jinekolojik maligniteler yönünden uzun dönemde hastalar için risk taşırlar.

A) Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

PKOS tanılı hasta grubunda insülin direnci bozulmuş glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişimine neden olan başlıca faktördür. (68). PKOS’un endokrin ve metabolik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. PKOS’lu vakaların %43-76’sında İnsülin Direnci tespit edilmiştir. Bu vakalarda Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal popülasyonuna oranla daha fazla olduğu yapılan birçok çalışma da bildirilmektedir.(69)(70)(71)

PKOS, DM için bağımsız risk faktörüdür. Bu nedenle PKOS’lu hastalarda glukoz intoleransı ve DM yönünden taramalar planlanmalı ve gerekli takipler vizitlere eklenmelidir. PKOS’da glukoz anormalliklerinin belirlenmesinde önerilen yöntem oral glukoz tolerans testidir (69).

B) Kardiyovasküler Hastalık

DM, dislipidemi, hipertansiyon, obezite kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. Tüm bu risk faktörlerine eğilim yaratan PKOS, dolayısıyla

kardiyovasküler hastalık için de risk faktörüdür. PKOS'lu olguların karotid arter intimal kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz risk faktörleri açısından daha riskli olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (72).

C) Hipertansiyon

Hipertansiyon fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet, genetik gibi pek çok faktörden etkilenir. Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizm nedeni ile PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Postmenopozal PKOS'lu kadınlarda diğer kadınlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon görüldüğü tespit edilmiştir (68)(74).

D) Dislipidemi

Dislipidemi PKOS hastalarının yaygın görülen metabolik bozukluktur. Bu hastalarda yükselmiş trigliserid düzeyleri ve artmış LDL/HDL oranı izlenir. PKOS'lu hastaların dislipidemi patogenezinde hiperinsülinemisinin rolü olduğu gösterilmiştir (73). PKOS'lu hastalarda %70'e yaklaşan oranlarda dislipidemi görülebilmektedir (74).

E) Obezite

Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülür. Genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyet PKOS'ta izlenen obezite ile bağlantılı olabilir. PKOS'lu hastalarda santral tip obezite daha sık gözlenir. Bu da kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür.

Obezite;

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış,
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma,
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış sağlayarak ovulasyonu bozmaktadır.

Kilo kaybının androjen düzeylerini düşürdüğü ve bazı olgularda ovulasyonu tekrar başlatabildiği görülmüştür.

F) Metabolik Sendrom, Uyku Apne Sendromu

Bu sendrom insülin direnci, obezite, aterosjenik dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Tüm bu faktörler aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için de risk faktörleridir.

PKOS hasta grubunda metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki kriterlerinden en az 3 tanesi mevcut olmalıdır (76).

1. Bel çevresi >88 cm
2. Artmış trigliserid düzeyi, ≥ 150 mg/dl
3. Azalmış HDL düzeyi, <50 mg/dl
4. Kan basıncı yüksekliği, $\geq 130/85$
5. Artmış açlık kan şekeri düzeyi, ≥ 100 mg/dl

Uyku apne sendromu PKOS'lu kadınlarda sık görülür. Santral obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir.

G) İnfertilite ,

Kronik anovulasyon, PKOS'ta infertilitenin en sık görülen nedenidir. Oosit kalitesi, endometrium ve implantasyon anomalileri de bu duruma katkı sağlar. Bu hasta grubunda spondan gebelik ve doğal ovulasyonun görülebilmemesine rağmen hastalığın seyrinde izlenen kronik anovulasyon ve anormal folikülogenez sonucu hastalarda infertilite şikayeti izlenir. (54).

İ) Jinekolojik Malignite

Obezite, uzun süre karşılanmamış östrojen, nulliparite ve infertilite endometrium kanser riskini arttıran faktörlerdendir bu faktörler aynı zamanda PKOS ile ilişkilidir. Uzamış anovulasyon ve takibinde progesteron ile karşılanmayan devam eden östrojen sekresyonunun, PKOS'lu kadınlarda artmış endometrium kanseri riskinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Endometrium kanser gelişim riski PKOS hasta grubunda yaklaşık üç kata kadar artmıştır. Yine PKOS tanılı hasta grubunda PKOS olmayanlara göre 4 kat daha fazla endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riskinde artış saptanmıştır (75). Malignite prevalansının PKOS'lu premenopozal hastalarda izlenen endometrial poliplerle daha fazla arttığı rapor edilmiştir.

Meme ve over kanseri ile PKOS arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (76).

Oligo-amenore şikayeti olup siklik hormon tedavisini reddeden hastalarda menstruel öyküye göre her 3-6 ayda bir endometriyal kalınlık ve morfoloji değerlendirilmesi için ultrason takibi yapılmalıdır. Endometrial kalınlığın 10 mm'nin üzerinde ölçülmesi durumunda progesteron ile endometriyal kanama sağlanmalı, kanama olmaması durumunda USG tekrarı ile endometriyal biopsi önerilmelidir.

3.9 Pkos, Ayırıcı Tanı

A) Hiperprolaktinoma

Hiperprolaktinemi ovulatuvar disfonksiyonun önemli bir nedenidir. Sekonder amenoreye yol açar. Hiperprolaktinemi adrenal androjen üretiminde artışla birlikte (77). Hiperandrojenizm ile başvuran kadınlarda prevalansı düşüktür ve sıklıkla %3'ün altındadır (78). Tüm anovulatuvar kadınlarda bu tanıyı dışlamak gereklidir.

B) Tiroid Bozuklukları

Tiroid Bozuklukları (hiper/hipotroidi) ovulatuvar disfonksiyona neden olabilirler. Tanı kandan bakılan TSH, sT3 ve sT4 testleri sonucuna göre konulabilir. Tiroid disfonksiyonu prevalansı yüksek olduğu için anovulatuvar kadınlarda tiroid bozuklukları mutlaka ekarte edilmelidir.

C) Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) genellikle 21-hidroksilaz eksikliği nadiren de 11- β Hidroksilaz, 3- β Hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği sonucu görülür. Patofizyolojisinden azalmış kortizol üretimi sorumludur. Bu durum hipofizden Adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu artışına neden olur. Bu da adrenal hiperplaziye dolayısıyla artmış steroid hormon düzeylerine yol açar. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, hiperandrojenizimli kadınlarda mutlaka dışlanmalıdır. KAH'ın semptomları ve şiddeti değişkenlik gösterip yaşamı tehdit eden hipotansiyon, ambigeus genitalia ile kendilerini gösterip bazen PKOS ile klinik olarak karışabilir (79).

D) Cushing Sendromu

Cushing sendromu yüksek düzeylerde glukokortikoidlere uzun süreli maruziyet nedeni ile oluşur. Günümüzde en sık nedeni ekzojen glukokortikoid kullanımıdır. Hastalarda, PKOS'lu kadınlarda yaygın gözlenen menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm ve santral obezite gibi bulgular mevcuttur.

E) İdiyopatik Hirsutizm

Normal ovulatuvar ve menstrüel fonksiyonların olduğu fakat klasik olarak hiperandrojenemi yokluğunun eşlik ettiği kadında hirsutizmin olması olarak tanımlanır. Yaklaşık % 5-7 civarında prevalansa sahiptir (80). Genellikle periferik 5 α -redüktaz aktivitesinde artmaya bağlıdır.

F) Androjen Salgılayan Over ve Adrenal Bez Tümörleri

Androjen salgılayan over ve adrenal bez tümörleri nadirdir. Şiddetli veya hızlı ilerleyen hirsutizm belirtileri veya virilizasyon bulguları (meme atrofisi, seste kalınlaşma, kliteromegali, kas kitesinin artması) androjen salgılayan tümörlere eşlik eder (78). Tümörler öncelikle klinik öykü ve fizik muayene ile dışlanabilir.

4.PKOS VE TEDAVİ

PKOS'lu hastalarda tedavi amaçları; hastanın normal standartlardaki vücut kilosuna erişmesini sağlamak, androjen seviyelerini düşürmek, uzun dönemde kardiyovasküler riskleri azaltmak, endometriumu korumak, hirsutizm ve insülin direncini tedavi etmek ve ovulasyonu indüklemektir.

Öncelikle yaşam tarzı modifikasyonunu sağlamak bu amaçlara yönelik olarak önerilmektedir. Hastanın normal standartlardaki vücut kilosuna erişmesini sağlayarak zayıflamaya teşvit etmek bilinen en etkili tedavidir. SHBG düzeyleri artması ve periferde androjenlerin östrojene dönüşme oranı azalması kilo kaybı ile sağlanır ve insülin düzeylerinde azalma olur.

4.1 Yaşam Tarzı Değişikleri

VKİ indeksi yüksek obez PKOS'lu hastalarda diyet ve egzersiz tedavide klinik yönetimin en önemli parçasıdır. Obez PKOS'lu kadınlarda kilo vermek ilk ve en iyi tedavi yöntemidir (81). Vücut ağırlığının % 5 'inin zayıflamasını sağlayan az miktardaki kilo kaybı bile bazı kadınlarda normal ovuluar siklusların düzene girmesi ile sonuçlanabilir.

Kilo vermenin yanısıra hastayı düzenli egzersize teşvik etmek insülin direnci bulunan PKOS olgularında hem insülin direncinin gerilemesine neden olur hem de kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Ayrıca kilo vermek androjen düzeylerini düşürdüğü gibi bazı hastalarda spontan ovulasyonun geri dönüşünü sağlayabilir.

4.2 Menstruel Düzensizliğin Önlenmesi

Kronik anovulasyonlu kadınların en sık başvuru semptomu oligomenore veya amenoredur. Şikayetin kaynağı endometriumun progesterin ile karşılanmamış kronik östrojen maruziyetidir. Bu sebeple PKOS'lu hastalar kanser gelişimi veya endometrial hiperplazi açısından 3 kat artmış risk ile karşı karşıyadırlar (82). Uzun süredir anovulasyon kanamalarından şüphe edilen, bu semptomları olan ve endometrial kalınlık artışına sahip bu hastalara mutlaka endometrial örnekleme önerilmelidir

Menstruel düzensizlikle başvuran PKOS'lu hastalarda ilk basamak ilaç tedavisi düzenli menstruel siklusları sağlayacak olan kombine oral kontraseptif haplardır. Bu aynı zamanda hirsutizm semptomlarının da ilk basamak tedavisidir.

Oral kontraseptifler gonadotropin salınımını baskılar. Böylelikle ovaryan androjen üretiminde azalmaya neden olur. Akne ve hirsutizm tedavisinde de halen en popüler tedavi aracı olan kombine oral kontraseptifler PKOS 'da da uzun dönem kontrol için kullanılır. PKOS'lu hastalarda tek başına periyodik veya sürekli progestin tedavisi düşünülebilir. Ancak hastalar bu tedavinin akne ve hirsutizmi tedavi etmeyeceği ve kontrasepsiyon sağlamayacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

4.3 Metformin Kullanımı

Metformin, tip 2 diyabet tedavisi için dünyada en yaygın olarak kullanılan bir biguanid oral insulin duyarlaştırıcı ajandır ve ilaçtır. Metformin, bağırsaklardaki glukoz emilimini azaltır, hepatik glukoz üretimini azaltır, çevresel insulin duyarlılığını artırır ve lipolizi inhibe eder.

PKOS'lu kadınların çoğunda yapılan çok sayıda çalışmada 1500-2000 mg/gün arasındaki dozlarda metforminin faydası gözlenmiştir. PKOS'lu hastaların %30-50'sinde metformin ile ovulatuvar siklusların geri sağlandığı bildirilmiştir (83). Metformin tedavisi genel olarak vücut-kitle indeksini azaltır, insulin duyarlılığını artırır, LDL kolesterolü ve kan basıncını azaltır. Yapılan çalışmaların 31 tanesinin metaanalizinde metforminin; %3-5 oranında vücut ağırlık ve BMI'yi azalttığı, HDL kolesterolü arttırdığı , %10 oranında trigliseridi azalttığı , %20 oranında insulin duyarlılığını arttırdığı, hirsutizm skorunda gerileme yaptığı ve açlık kan şekerini %5 azalttığı gösterilmiştir (84).

4.4 Siklik Progestinler

Oral kontrasepsiyonun kombine olarak kullanımı kontrendike olan hastalarda progesteron çekilme kanamasının her 1 ila 3 ayda bir önerilmektedir. Progestin kullanan hastalara ilacın kontrasepsiyon sağlamayacağı, hirsutizm akne semptomlarını azaltmayacağı konusunda bilgi verilmedi.

4.5 Hirsutizm Tedavisi

Hirsutizm gelişimi hiperandrojenizmin yanı sıra kıl foliküllerinin androjenlere karşı duyarlılığına bağlıdır. Ciltte pilosebaöz ünitelerde testosteron 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür. Artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi ile androjen fazlalığının cilt bulguları (hirsutizm, akne, alopesi) görülür. Kozmetik önlemler (ağda, kıl dökücü, traş) hafif lokal hirsutizmi olan hastaları etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Yaygın hirsutizm tedavisinde antiandrojenler etkin olarak kullanılabilir. Ancak riskli gebelik kategorileri nedeni ile oral kontraseptifler ile kombine kullanılmaları önerilir.

Drospirenon içeren OKS'lerin PKOS'lu hastalarda özellikle hirsutizm tedavisinde 6 aylık kullanımın ardından etkili bulunduğu gösterilmiştir.

Finasterid testosteronun daha potent formu olan dihidrotestosterona dönüşümünde rol alan 5 α redüktaz enziminin inhibitörü hirsutizm tedavisinde kullanılabilir. 5 mg tablet olarak prostat kanseri için, 1 mg tablet erkek tipi saç dökülmesi için kullanılır. Günlük 5 mg doz birçok çalışmada kullanılmış ve hirsutizm tedavisinde finasterid'in etkin olduğu gösterilmiştir (85).

Ornitin dekarboksilazın geri dönüşümsüz inhibitörü olan eflornitin hidroklorid antimetabolit topikal krem günde 2 kez yüzdeki hirsutim alanlarına uygulanarak hirsütizmin lokal tedavisinde kullanılabilir. Hücre bölünmesi ve fonksiyonunda kıl folikülü için bu enzim gereklidir ve daha yavaş kıl büyümesine enzimin inhibisyonu neden olur. Yapılan bir çalışmada kadınların %58'inde fasial hirsutizmde düzelleme, %32'sinde belirgin iyileşme gösterilmiştir. Kalıcı çözüm değildir kombine kullanılmalıdır, özellikle lazer epilasyonla kombinasyonu önerilmektedir.

Yine bir anti androjen olan flutamid de 6 aylık medikal tedavi olarak verilmesi sonucu hirsutizm semptomlarının gerilemesinde etkili bulunduğu rapor edilmiştir.

4.6 Androjen Reseptör Antagonistleri

Androjen reseptörüne androjen bağlanmasının yarışmalı inhibitörleri antiandrojenlerdir. Hirsutizm tedavisinde etkin olan bu ilaçların yan etkileri risklidir. Sıklıkla gelişebilen etkisi menorajidir. Gebeliğin erken dönemlerinde kullanımı kadınlarda erkek fetuslarda psödohermafroditizm riski taşırlar. Bu yüzden etkin kontrasepsiyon ve düzenli mensi sağlayan oral kontraseptifler ile birlikte bu ilaçlar kullanılmalıdır.

4.7 Cerrahi Tedavi

Wedge" rezeksiyon ya da "drilling" cerrahi tedavide kullanılabilir. Her iki operasyon sonrasında da hormon değerlerinde düzelme, normal menstrüel sikluslar ve gebelik gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir (86).

4.8 İnfertilite Tedavisi

PCOS'lu hastalarda ovülasyon indüksiyonunda klomifen sitrat ilk seçenektir. Hastaların %40'ında gebelik ,%80'inde ovülasyon bu ajanla sağlanabilir. Ovülasyon sağlanmazsa ileri tedaviler denenebilir

5.İNFERTİLİTE

Çiftlerin korunmasız ilişkiye girmelerine rağmen kadın yaşının 35'in altında olduğu durumlarda 12 ay, 35-40 yaş arası olduğu durumlarda 6 ay gebelik elde edememesi infertilite olarak tanımlanır (87). Fekundabilite ise bir sikluskteki canlı doğum ile sonuçlanacak gebelik ihtimalidir.

Üreme çağındaki çiftlerin %15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır (88). İnfertilite dünya sağlık örgütü tarafından bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Dünya popülasyonunda mevcut infertil birey sayısı yaklaşık 72,4 milyondur ve bugün ki infertilite prevalansı yaklaşık %8-9 olarak tahmin edilmektedir (89).

Erkeklerde semen parametrelerinde bozulma fertilitede belirgin azalma yapmamakla birlikte 35 yaşından sonra tespit edilmektedir kadınlarda ise erken 20'li yaşlardan geç 30'lu yaşlara kadar fertilitite oranı yaklaşık yarı yarıya azalmaktadır (90)

Son yıllarda özellikle kadınların kariyer ve eğitime yönelmesi evlilik yaşını ve dolayısıyla doğum yaşını yükseltmiştir. Bu nedenle de yardımcı üreme teknikleri ile tedavi gören çift sayısı da giderek artmıştır (91).

Günümüzde oldukça önemli bir popülasyona ulaşan infertil hasta gruplarında tedavinin başarısı, hastaların uygun olarak değerlendirilmesine, uygun tedavinin planlanmasına, uygun tekniklerin kullanılmasına ve hasta uyumuna bağlıdır. Tüm bu aşamalarda hastaların bazal olarak doğru değerlendirilmesi, semen kalitesi ve over rezervinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu hasta gruplarında over rezervini değerlendirip buna göre tedavi protokollerini ön görmek tedavi sonuçlarındaki başarıyı arttıracaktır (92)(93).

5.1 İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerine bakıldığında erkek veya kadına bağlı infertilite nedenlerinin net olarak saptanamadığı görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün gelişmiş ülkeleri kapsayan 8500 infertil çift üzerinde yaptığı bir çalışmada infertil çiftlerin %37'sinde

kadın faktörü, %8’inde erkek faktörü, %35’inde hem erkek hem kadın faktörü, %5’inde açıklanamayan infertilite sorumlu bulunmuş olup çiftlerin %15’i ise çalışma sırasında klinik gebelik izlenmiştir (94).

Tablo 4; İnfertilite Nedenleri

Kadın faktörü	%38
Erkek faktörü	%20
Erkek ve Kadın faktörü birlikte	%27
Açıklanamayan infertilite	%15

İnfertil hastalardaki anormal bulgular ve infertilitenin gerçek nedeni arasındaki belirsiz ilişki, infertilite nedenlerinin göreceli sıklığını tahmin etmeyi zorlaştırır. Azospermi ve bilateral tubal obstrüksiyon bulgularında mutlak infertilite nedeni belirliken parsiyel tubal obstrüksiyon, sperm kalitesinin azaldığı durumlarda infertilite nedeni açık değildir.

Populasyon tabanlı bir çalışmada ise infertilite nedenleri şöyle dağılmıştır (95).

Tablo 5; İnfertilite Nedenleri

Ovulatuvar disfonksiyon	%21
Tubal Hasar	%14
Endometriozis	%6
Koitus Problemleri	%6
Servikal Faktör	%3
Açıklanamayan İnfertilite	%28
Erkek Faktörü (Hipogonadizm, S.Tübül Disfonksiyonu Post-testiküler Defekt)	%26

Tabloya bakıldığında bazı çiftlerde birden fazla problem olduğu görülmüştür.

Kadınlarda görülen en sık infertilite nedeni ovulatuvar bozukluklardır (95). Ovulatuvar bozuklukları endometriozis, pelvik adezyonlar, tubal tıkanıklıklar, tubal anormallikler ve hiperprolaktinoma izler.

Ovulasyonun seyrek olmasına oligoovulasyon hiç olmamasına anovulasyon denir. Fertilizasyon için gerekli oositin atılmadığı oligo-anovulasyon durumları infertilite

ile sonuçlanır. Her ay düzenli adet gören ve memede hassasiyet, dismenore, bulantı gibi menstrual semptomları olan kadınlar tipik olarak ovulatuardır. Her ay düzenli adet görmeyen hastalarda infertilite nedeni olarak oligo-anovulasyon ile ilişkili durumlara yönelmek gereklidir. Olası nedenler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6; Ovulatuvar Hastalıklar

Polikistikover sendromu (PKOS)
Hipotiroidizm
Hiperprolaktinemi
Konjenital Adrenal Hiperplazi
Hipotalamik Hipogonadizm
Prematür Ovaryan Yetmezlik (POY)

Anovulasyonu olup çocuk istemiyle başvuran kadınların ortalama %70-85'inde PKOS bulunur (2)(67). PKOS'un yanında birçok endokrin hastalık ovulatuvar bozukluğa yol açarak infertiliteye neden olur. Dünya sağlık örgütü (WHO) Anovulasyonu 3 gruba ayırmış ve hiperprolaktinemiye ek bir etyoloji olarak kabul etmiştir.

Tablo 7; Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Klasifikasyonu

WHO G1: Hipogonadotropik Hipogonadal Anovulasyon (Hipotalamik Amenore) GnRH (gonadotropin releasing hormon)'un hipotalamik sekresyonunda azalma veya hipofizin GnRH'ya yanıtınlığına bağılı olarak bu kadınlarda düşük veya düşük-normal serum FSH konsantrasyonu ve düşük serum östradiol konsantrasyonu vardır. En az görülen gruptur ve anovulatuvar kadınların %5-10'unda görülür.
WHO G2: Normogonadotropik Normoöstrojenik Anovulasyon Bu kadınlar normal miktarda gonadotropin ve östrojen sekrete edebilirler. Bununla birlikte siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu subnormaldir. Bu grup PKOS tanılı kadınları da içerir. Çoğu hastada oligomenore olur. En sık görülen gruptur ve vakaların %70-85'i bu gruba girer.
WHO G3: Hipergonadotropik Hipoöstrojenik Anovulasyon Primer nedenler prematür over yetmezliğı ve overyan rezistansdır. Vakaların %10-30'u bu gruba girer.
Hiperprolaktinematik Anovulasyon Hiperprolaktinemi gonadotropin salınımını inhibe ettiğı için bu kadınlar anovulatuardır. Bunlar regüler anovulatuvar siklusa sahip olabilirler, ancak çoğu oligomenoreik veya amenoreiktir. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

5.1.1 Ovulatuvar Disfonksiyon

PCOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, diyabet ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır.

Polikistik over sendromu klinik özellikler açısından geniş bir spektruma sahip olan heterojen bir hastalıktır. Tanısında 2003 Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Buna göre oligo-anovulasyon, hiperandrojenizmin ve multikistik over görünümü bulgularından en az 2 tanesinin bulunması ile PCOS tanısı konulur.

Polikistik overleri tanımlayan ultrasonografi kriteri; subkapsüler yerleşimli çapı 10 mm'den küçük 12 veya daha fazla overyan kistlerin olmasıdır (99). Yeni Rotterdam

kriterlerinin kullanımı ile PCOS prevalansı yaklaşık %18 olarak bulunmuştur ve PCOS'lu hastaların %60'ı fertildir (100)(101).

GnRH'nın normal epizodik ve pulsatil salınımının bozulmasıyla Hipotalamik Amenore oluşur. Hipotalamik Amenore etyolojik olarak oldukça geniştir. Hipotalamik amenorenin fonksiyonel nedenleri; aşırı egzersiz, nutrisyonel defekt, psikolojik stres, fizyolojik nedenleri; doğum sonrası dönem ve emzirme, farmakolojik nedenleri; opiatlar, antipsikotikler, antidepresanlar ve psikiyatrik nedenleri ise anoreksiya nervoza ve bulimia olarak sıralanabilir. Ayrıca hipotalamik amenore hipotalamo-hipofizer aksın organik defektinden de kaynaklanabilir (102).

Prolaktinoma en sık görülen hipofizer tümördür ve hiperprolaktineminin de en sık nedenidir. Serum prolaktin konsantrasyonu gebelikte, laktasyon sırasında ve stres ile fizyolojik olarak yükselir. Ayrıca dopamin antagonisti gibi ilaçlar, hipotiroidizm ve renal hastalıklarda patolojik olarak yükselebilir. Hiperprolaktinemi GnRH salınımını bozarak ovulatuara disfonksiyona neden olur (103).

Yine PKOS'lu hasta grubunun yaklaşık %25'inde hipofizde anormal östrojen feedback mekanizması nedeniyle hafif prolaktin yüksekliği izlenebileceği belirtilmiştir (103).

Tiroid hastalıkları infertil hastalarda sık görülen nedenlerdendir. Hipertiroidi serum SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) ve E2 seviyelerinde artışa neden olur. Bu hastalarda serum LH (luteinize edici hormon) ve FSH düzeyi yükselir ancak bunun mekanizması açık değildir, hipertiroidili hastalarda GnRH'ya olan FSH/LH salınımı yanıtında artışa bağlı olabilir. Hipertiroidili hastalarda serum PRL (prolaktin) düzeylerinde anlamlı bir değişim yoktur. Hipertiroidili kadınlarda primer veya sekonder infertilite prevalansı %5.8'dir (104)(105). Hipotiroid kadınlarda SHBG'in bağlama kapasitesinde azalma olur ve testosteron ve östradiolün total plazma konsantrasyonları düşer. Ancak bunların serbest fraksiyonları artar. Bu kadınlarda serum FSH ve LH konsantrasyonları genellikle normal olmakla birlikte artmış hipotalamik TRH (tirotrop releasing hormon) sekresyonuna bağlı serum PRL düzeyleri artmış bulunabilir. Anovulasyona sekonder olarak bu kadınlarda siklus uzunluğu ve kanama miktarı değişkendir(104). Hipotiroid kadınlarda primer veya sekonder infertilite sıklığı %6.2 olarak bulunmuştur (105).

Over nedenli infertilitenin diğer bir nedeni prematür overyan yetmezliktir. Prematür overyan yetmezlik normal over fonksiyonlarının 40 yaşından önce bozulmasıdır ve 40 yaşında kadınların %1'ini, 35 yaşında kadınların 1/250'sini etkiler. En sık görülen semptomlar adet düzensizliği, sıcak basması, vajinal kuruluktur. Tanısı artmış FSH, düşük östradiol ve düşük AMH (antimülleriye hormon) seviyesi ile konulabilir. Çoğu kadında neden bilinmemekle birlikte herediter ve otoimmün nedenler etyolojide rol oynayabilir.(106).

5.1.2 Anatomik Disfonksiyon

A) Tubal ve Peritoneal Faktör

Tubal ve peritoneal patoloji sık görülen infertilite nedenlerindedir ve infertil çiftlerin yaklaşık %30-35'inde görülmektedir (107).Tubal hastalıklar sperm ve oositin transportunu bozarak infertiliteye neden olurlar. Tubal faktör infertilitesinin en sık nedeni pelvik inflamatuvar hastalıktır (108).

Hastanın geçirmiş olduğu pelvik inflamatuvar hastalık (PİD), komplike apandisit, tubal cerrahi ve ektopik gebelik öyküsü sorgulanmalıdır. Geçirilen PİD tubal nedenli infertilitenin en sık nedenidir. PİD atağı ilk kez geçiren hastada %10-12, 2. atakta %23-35 ve 3. atakta %54-75 tubal infertiliteye neden olma riskine sahiptir (109)(110).

Diğer sık nedenler ise ciddi endometriozis ve daha önce geçirilmiş ameliyatlara bağlı yapışıklıklardır. Tubal faktör değerlendirilmesinde histerosalpingrafi ve laparoskopi kullanılmaktadır (128).

B) Uterin Faktör

Uterin anomaliler implantasyonu bozarak fertilitiyi olumsuz etkiler. Mekanik sebepler veya endometrial reseptivitedeki azalmaya bağılı olarak bozulan implantasyon uterin bağımlı infertilitenin nedenlerinin temelini oluşturur. Fertilitiyi olumsuz etkileyen uterin anormallikler;

1)Konjenital uterin anomaliler: En sık konjenital anomali uterin septumdur. Uterin anomaliler içindeki sıklığı %35-90 arasında değişkenlik gösterir. Histeroskopik rezeksiyon ile klinik gebelik ve canlı doğum oranının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.

2)Fibroidler: İnfertil hastaların %5-10'unda olsada sadece %2-3 oranında infertiliteye neden olmaktadır. Tubaya yakın olması nedeniyle ve uterin kontraksiyonu bozarak infertiliteye en sık neden olan kornual yerleşimli olan myomlardır. Kaviteyi bozmayan subseröz ve intramural myomların fertilitiyeye neden olmazken submuköz myomlar infertiliteye neden olurlar (111).

3)Endometrial polipler: İnfertil hastaların %3-5 inde bulunur. Anormal uterin kanaması ve endometriozisi olan kadınlarda prevalansı daha yüksektir. HSG (histerosalpingografi) veya TVUSG (transvajinal ultrasonografi) ile tanınabilirler (112).

4)Adezyonlar: Genelde geçirilmiş intrauterin müdahaleye bağılı olarak gelişirler, sperm hareketini engelleyerek ve blastokistin endometriuma implantasyonunun bozarak infertiliteye neden olurlar (113).

C) Endometriozis

Endometriozis; endometrial bez ve stromanın endometrium dışında ektopik olarak bulunmasıdır. Pelvik ağrı ve sıklıkla infertilitenin eşlik ettiği benign bir hastalıktır. Endometriozis infertilite ile güçlü bir ilişki gösterir ve infertil kadınların %20-40'ında görülür.

Endometriozis ile ilişkili infertilite patogenezinde; Ovulasyon sonrası ovumun doğal hareketini engelleyen pelvik adezyonlar, sağlıklı over dokusuna implante

olabilmesi ve salgılamış olduğu sitokinlerle , fertilizasyon ve implantasyonu bozması bulunur (114)(115).

D) Luteal faz defekti

Luteal faz efekti korpus luteum anormalliği demek olup sonucunda yetersiz progesteron üretimi olmakta ve böylelikle endometriumun implantasyona olan reseptivitesinin bozulduğu düşünölmektedir. ASRM 2015 görüşüne göre LPD (lüteal faz defekti) infertilitenin diğer faktörlerden bağımsız ancak kanıtlanmamış sebeplerindedir.LPD tanısını koymak için kanıtlanmış bir tanısai test de mevcut değildir (116) (117).

E) Servikal Faktör

Servikal mukus ejakülatıtan spermieri yakalayarak ayırır, anormal morfolojili spermieri filtre eder ve sperm için depo görevi yapar. Servikal mukus spermien canlı kalma süresini uzatır (118).

Hormon seviyelerinde değişikliklere bağlı olarak menstrüel siklus boyunca servikal mukusun yapısında değişiklikler olmaktadır. Östrojen foliküler süresince servikal mukus üretimini ve akışkanlığını artırarak sperm geçişine olanak sağlar. Progesteron ise servikal mukus üretim ve akışkanlığını azaltarak sperm geçişine engel olur. Servikal mukustaki bu siklik değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını açıklar (119)(120). Konjenital malformasyon veya servikal travma, stenoz ve normal servikal mukus üretiminde azalmaya yol açarak servikal kaynaklı infertiliteye neden olabilir.

F) Genetik Nedenler

İnfertil çiftlerde karyotip anormallikleri genel populasyondan daha yüksektir görölmektedir. İnfertilite ile ilişkili en sık görölen anöploidii kadınlarda 45,X (Turner sendromu), erkeklerde 47,XXY (Klinefelter sendromu)'dur (121)(122).

5.2 Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite gösterilebilir bir neden bulunamaz iken çiftlerin 12 ay veya daha uzun süre,35 yaş üstü kadınların ise 6 ay ve ya daha uzun süre sonra düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (123)(124).

Hastalara açıklanamayan infertilite tanısını koymak için ovulasyonun objektif kanıtları, bilateral tubal açıklık, normal uterin kavitenin varlığı, yeterli ovaryan rezervin olduğu ve semen analizinin normal olduğu gösterilmelidir.

İnfertil hastaların %10-30 unda etyoloji bilinmemektedir. Bu hastalarda bir embriyo transfer edildiğinde siklus başına gebelik oranı %14 olarak bulunmuştur.

5.3 Erkek Faktör

İnfertil çiftlerin yaklaşık %35 inde erkek faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Erkek infertilitesi temelde endokrin ve sistemik bozukluklar, spermatogenez bozuklukları, sperm transport bozuklukları ve idiopatik sebepler olmak üzere 4 grupta incelenmektedir. Başvuran hastalarda ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayene yapılmalı ve semen analizi istenmelidir. Hastanın aile öyküsü, cinsel hayatı, geçirilmiş operasyonları ve travma öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır. Hastada azospermi veya şiddetli oligoasterospermi varsa mutlaka karyotip analizi istenmelidir. Erkek infertilitesinin %40 nedeni bilinmemektedir. Bu hastalardan en önemli neden genetik nedenler olup en sık oligoazosperm olarak bulgu verirler. En sık izlenen genetik nedenin Klinefelter Sendromu olduğu unutulmamalıdır (96)(125).

Erkek infertilitesinde günümüzde gelişen intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tekniği ile elde edilen tek bir normal sperm enjeksiyonu sonrası döllenmiş oosit oranı önemli düzeyde artmıştır. ICSI özellikle erkek infertilitesinde ve nedeni açıklanamayan infertilite hastalarında tercih edilen tedavi yöntemidir. Günümüzde, ICSI tüm IVF vakalarının %60-70'inde kullanılmaktadır (126).

6.OVER REZERV TESTLERİ

Yumurtalık rezervinin azalması beraberinde azalmış oosit miktarı ve kalitesini ve bununla birlikte azalmış üreme şansı anlamına gelir (127). Azalmış over rezervinin tanımlanması hastaların infertilite değerlendirmesinde ve tedavilerinin planlanmasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Yumurtalık rezervini değerlendirmede ideal bir test yoktur,en doğru değerlendirme testlerin kombine şekilde kullanılmasıdır. Günümüzde kullanılan bir dizi tarama testi klinik gebelik tahmini için %100 güvenilir değildir.

Klinik pratikte yumurtalık rezervini AMH seviyesi ve adet döngüsünü 2 yada 3.günü baktığımız Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve E2 seviyeleri ile değerlendiriyoruz. Yine antral folikül sayısı (2-10 mm), klomifen sitrat yükleme testi (CCCT), inhibin B gibi rutin pratikte kullanılmayan diğer testler de over rezervini belirlemede kullanılabilir (129). Bu testler düşük over yanıtının öngörülmesinde değerli olsalar da klinik gebeliği öngörmeye sınırlı öneme sahiptirler.

Tablo 8; Over Rezerv Değerlendirme Testleri (129)

KLİNİK	Yaş, Siklus Düzeni
BAZAL KAN TESTLERİ	AMH, FSH, LH, Estradiol, Progesteron, İnhibin-B
DİNAMİK TESTLER	CCT, GAST, EFORT
ULTRASON	AFC, Over volümü, Overstromal kan akımı
HİSTOLOJİ	Over Biyopsi

Bunlar içerisinde AFC ve kan serum AMH seviyesi günümüzde en güvenilir testler olarak kabul edilmektedir (130).

Antral folikül; ortalama çapları 2-10 mm arasında olan foliküller olarak tanımlanır. Düzenli adetleri olan kadınlarda siklusun 2-4.günleri arasında 4-10 adet antral folikül bulunması iyi ovaryan rezervi gösterirken 4'ün altında olması ise kötü ovaryan rezervi gösterir (131). Antral folikül sayısı over rezervini değerlendirmek için iyi bir prediktör

iken; tedavi başarısını, gebelik sonuçlarını öngörmeye daha az prediktif olduğunu gösteren çalışmalar vardır (112)(132).

Amh preantral (<8 mm) ve erken antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından sekrete edilen transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ailesine ait bir growth faktördür. AMH'nin büyük bir kısmının 5-8 mm boyutundaki foliküllerden salgılandığı gösterilmiştir. Folikül büyüdükçe o foliküle ait Amh sekresyonu azalmaktadır (113)(133).

AMH seviyesi primordial folikül havuzunun boyutunu ile doğrudan ilişkili olup yaşla seviyesi azalır ve bu azalma 35 yaş üzerinde dramatik olarak hızlanır. Menapozda AMH tespit edilemez (134). AMH seviyesi azalan over fonksiyonunun erken güvenilir ve direkt göstergesidir ancak doğurganlık potansiyelinin düştüğünü gösteren cut-off değer için ortak bir görüş yoktur (135-140).

AMH seviyelerinin yorumlanması laboratuvar testine bağlıdır ve uluslararası bir standart yoktur (141)(142). Genel olarak, laboratuvarın normal için düşük eşik değerinin çok üzerinde bir seviye yeterli yumurtalık rezervini gösterir. Seviye normalin alt sınırının altına düştükçe azalmış yumurtalık rezervi olasılığı giderek artar ve buna bağlı olarak da hamileliğin ortaya çıkma olasılığının daha düşük olduğu ve hastanın IVF'ye zayıf yanıt vereceği düşünülür (143)(144).

2013 yılında yayınlanan bir derlemede Amh seviyelerine göre aşağıdaki genel yönergeler önerilmiştir(145).

- 1) AMH <0.5 ng/mL ise bir IVF döngüsünde üçten az folikül ile azalmış yumurtalık rezervi,
- 2) AMH <1,0 ng/mL ise başlangıçta yumurtalık rezervinin alınırken sınırlı yumurta rezervi
- 3) AMH> 1,0 ng / mL ancak <3,5 ng / mL stimülasyona iyi bir yanıt olabileceğini,
- 4) AMH> 3,5 ng / mL, yumurtalık stimülasyonuna şiddetli bir yanıt öngörülmeyle birlikte OHSS'den kaçınılması gerektiği söylenmiştir.

IVF planlayan hastalarda AMH düzeyi, stimülasyondan sonra alınan oosit sayısı ile ilişkilidir ve kötü yada aşırı yumurtalık cevabını tahmin etmek için en iyi biyobelirteçtir (146)(147)(148).

Özetle over rezervini göstermede klinik pratikte en çok tercih edilen AMH ve AFC en güvenilir testler olup bazı çalışmalarca etkinlikleri aynı bulunurken (149)(150), bazı çalışmalarda AFC (151) bazı çalışmalarda ise AMH düzeyi (125)(152) daha anlamlı bulunmuştur.

2013 yılında yaş, AMH ve AFC'nin over rezervini değerlendirme ve infertilite tedavisi sonrası klinik gebeliği öngörmedeki yerinin araştırıldığı metaanalizde yaştan bağımsız olarak AMH ve AFC'nin over rezervini değerlendirmede klinik öneme sahip olduğu, gebelik öngörüsünde ise yalnızca maternal yaşın klinik öneme sahip olduğu, AFC ve AMH'nin anlamlı prediktif değerinin bulunmadığını belirtilmiştir (153).

7.GEREÇ VE YÖNTEM

1) ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma Ocak 2010 – Mayıs 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne çocuk istemiyle başvuran Rotterdam kriterlerince PCOS tanısı alan hastaların etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları yardımıyla retrospektif olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların demografik ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından, klinik veri tabanından ve hastalara ulaşılarak elde edildi.

Çalışmamızın büyüklüğünü Ocak 2010 – Mayıs 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne çocuk istemiyle başvuran Rotterdam kriterlerince PCOS tanısı alan 555 hasta ve yine aynı kliniğe çocuk istemiyle başvuran 200 kontrol grubu oluşturmaktadır. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir tasarıma sahip olması bakımından analizleri negatif yönde etkileyebilecek hasta kaybı gibi teknik ve hatırlamaya bağlı kişisel faktörlerin etkisi sıfıra indirildi.

Çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırma olmakla birlikte verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından kesitsel özelliği de bulunmaktadır.

Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait Ocak 2010-Mayıs 2019 yılı verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili yıllar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada Rotterdam kriterlerince PCOS Tanısı alan tanısı alan hastaların AMH, FSH,AFC değerleri ve bunların gebelik oranlarıyla ilişkisi incelendi.

2) ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmada Rotterdam kriterlerince PCOS Tanısı alan tanısı alan hastaların AMH, FSH,AFC değerleri ve bunların gebelik oranlarıyla ilişkisi incelendi. Bu kapsamda;

Ocak 2010 – Mayıs 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne çocuk istemiyle başvuran Rotterdam kriterlerince PCOS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yine aynı kliniğe çocuk istemiyle başvuran 200 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Organik nedenli infertilitesi olanlar,

Geçirilmiş ovaryen cerrahi öyküsü olanlar,

Male faktörü olan hastalar,

Erken menapoz ve düşük over rezervi tanısına sahip hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

3) VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmada veri aracı olarak hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler temizlenerek veri tabanına aktarılmıştır. Eksik bilgiler hastalara ulaşılarak tamamlanmış eksik muayene bulguları hastalar kliniğe davet edilerek tamamlanmıştır. Bilgisi ve muayene notu tamamlanamayan hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

4) VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

5) ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere dosya üzerinden erişilmiş, eksik veriler hastalara ulaşılarak ve davet edilerek tamamlanmış. Analizler tamamlanarak ve rapor haline getirilmiştir. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir özellik taşıması bakımından çalışmada herhangi bir ek bir tetkik istenmemiştir. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılandı.

Çalışma kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması açısından herhangi bir ödeme yapılmamıştır.

6) ETİK KURUL, KURUM İZİNİ

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulunun 9 Ağustos 2019 tarihli toplantısında alınan karar ile onay almıştır. Çalışmamızın verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanıldı ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmadı.

8.BULGULAR

Bu çalışma 2010-2019 yılları arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Uygulamaları Kliniğine infertilite nedeniyle yönlendirilen Rotterdam Kriterlerince PKOS tanısı alan 555 hasta ve yine aynı kliniğe başvuran PKOS olmayan 200 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Olguların yaş aralığı 18 ile 46 arasında değişmekte olup ortalaması 27.6 ± 5.2 'dir.

Kliniğimiz Tüp Bebek Uygulamaları Kliniğine yönlendirilen obze hastalara yönlendirilen polikliniklerce öncelikle kilo kaybı, yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiş olup daha sonra klomifen sitrat protokülü uygulanmıştır. Yine polikliniklerce glukoz intoleransı saptanan PKOS'lu hastalarda tedaviye metformin eklenmiştir. Metformin klomifen sitrata direnç saptanan bazı hastalarda tedaviye eklenmiştir. Tedaviye metforminin eklenmesi ovulasyon hızı ve gebelik oranlarını artırsa da canlı doğum oranlarında herhangi bir artış sağlamadığı çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (154).

Bir aromatoz inhibitörü olan letrozol yakın zamanda polikistik hastalar için kullanılmaya başlamakta olup çok merkezli yapılan bir çalışma neticesinde ovulasyon hızı, gebelik oranı, çoğul gebelik oranları ve canlı doğum oranları klomifen sitrata üstün bulunmuştur. Ancak etkinlik ve güvenliği için henüz yeterli çalışmalarla gösterilmemiştir (155).

Kliniğimize başvuran PKOS tanılı hastalarımızın %3,8'sine Ovülasyon İndüksiyonu, %3,4'üne Iıı+Gonadotropin ve %22,9'sine İvf tedavileri uygulanmıştır.

Tablo 9; Çalışma Grubuna Ait Genel Bilgiler

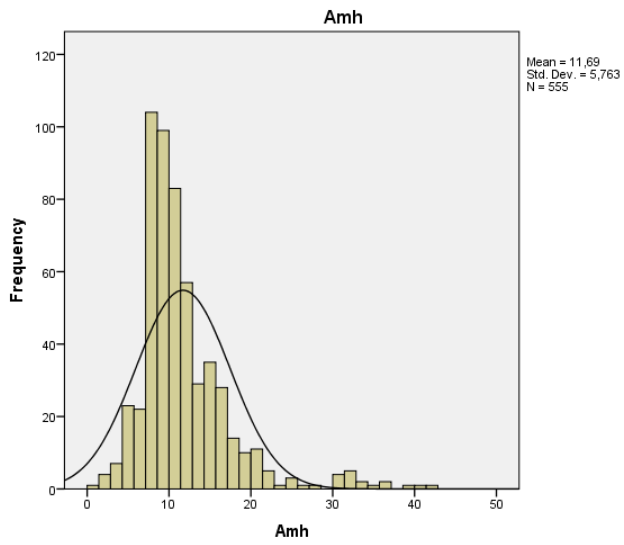
		Min-Mak	Ort.±s.s./n-%
Yaş		18,0 - 46,0	27,6 ± 5,2
AMH		0,0 - 42,0	10,3 ± 6,1
FSH		0,3 - 101,0	6,8 ± 4,7
AFC		0,0 - 40,0	20,2 ± 8,6
Tedavi	Yok		538 71,3%
	IVF		167 22,1%
	IUI+Oİ		29 3,8%
	Ovülasyon İ.		21 2,8%
Gebelik	(-)		494 65,4%
	(+)		261 34,6%
PCOS	(-)		200 26,5%
	(+)		555 73,5%

PKOS tanısı almış grupta hastaların yaşı PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. PKOS tanısı almış olan grupta AMH değeri PCOS (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. PKOS tanısı olan ve olmayan grupta FSH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. PKOS tanısı almış grupta AFC değeri PCOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

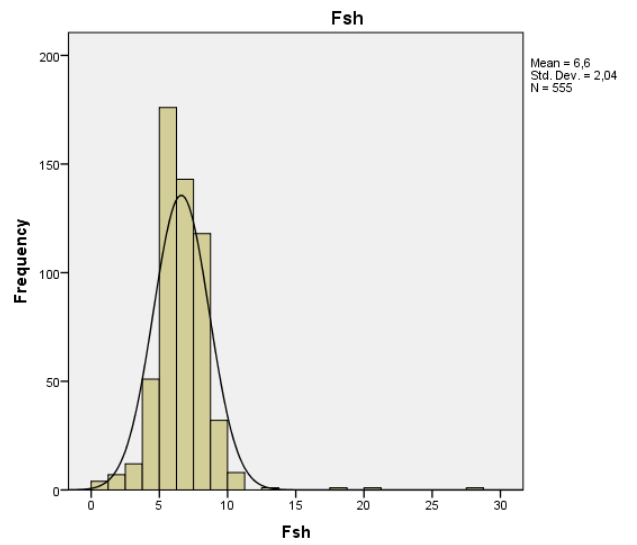
Tablo 10; PKOS (+), PKOS (-) Değişkenlerinin Karşılaştırılması

		PCOS Tanı (-)		PCOS Tanı (+)		p
		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		
Yaş		27,0 ± 6,2		27,8 ± 4,9		0,012 ^m
AMH		4,4 ± 2,8		11,7 ± 5,8		0,000 ^m
FSH		7,6 ± 9,8		6,6 ± 2,0		0,101 ^m
AFC		7,3 ± 4,7		23,3 ± 6,1		0,000 ^m
Tedavi	Yok	150	75,0%	388	69,9%	0,000 ^{x²}
	IVF	40	20,0%	127	22,9%	0,000 ^{x²}
	IUI+Oİ	10	5,0%	19	3,4%	0,104 ^{x²}
	Ovülasyon İ.	0	0,0%	21	3,8%	0,078 ^{x²}

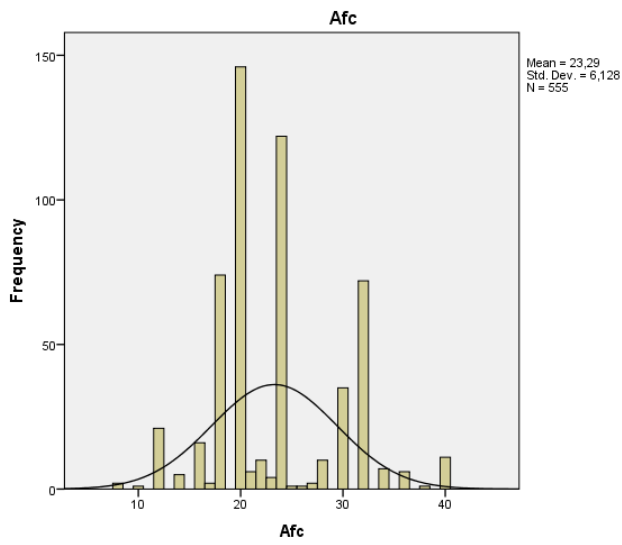
^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



AMH Histogramı



FSH Histogramı



AFC Histogramı

Gebe kalan grupta hastaların yaşı gebe kalamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gebelik olan ve olmayan grupta FSH ve AMH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11).

Gebe kalan olan grupta AFC değeri gebeliği bulunmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 11).

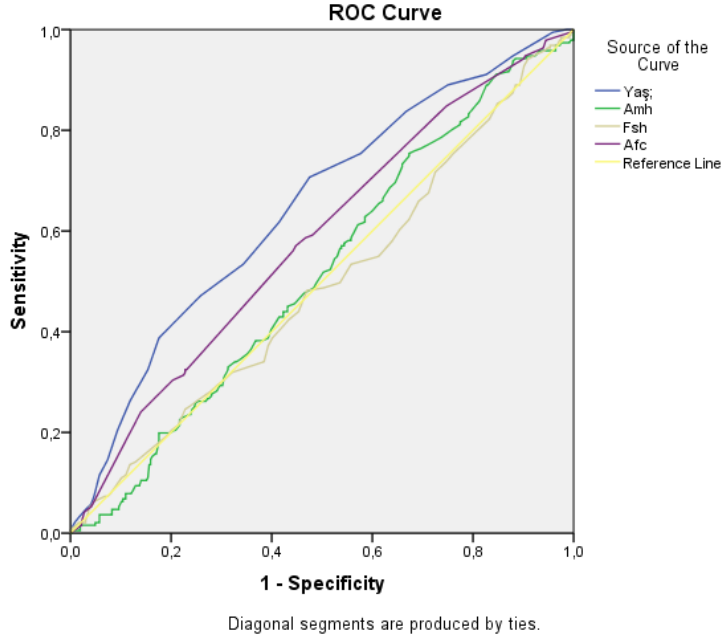
Tablo 11; Gebelik (+), Gebelik (-) Değişkenlerinin Karşılaştırılması

	Gebelik (-)		Gebelik (+)		p	
	Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%			
Yaş	27,0 ± 4,7		29,4 ± 4,9		0,000 ^m	
AMH	11,8 ± 6,1		11,5 ± 5,0		0,514 ^m	
FSH	6,6 ± 1,8		6,6 ± 2,4		0,716 ^m	
AFC	22,7 ± 6,0		24,4 ± 7,3		0,000 ^m	
Tedavi	Yok	337	92,6%	51	26,7%	0,000 ^{x²}
	IVF	25	6,9%	102	53,4%	0,000 ^{x²}
	IUI+Oİ	2	0,5%	17	8,9%	0,000 ^{x²}
	Ovülasyon İ.	0	0,0%	21	11,0%	0,000 ^{x²}

^mMann-whitney u test / ^{x²}Ki-kare test

Yaptığımız çalışmada. AFC değeri ROC analizi (Tablo 12) sonucunda AFC değeri 19 olarak alındığı zaman %85 doğru pozitiflik (gerçek hastaları yakalama, sensitivite) %75 yalancı pozitiflik (hasta olmayanlarda test pozitifliği) eğri altında kalan alan 0,58 olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan AMH için yaklaşık 0.52 FSH için 0.5 olarak hesaplandı.

Tablo 12; Roc Analizi



Tablo 13; Gebelik Oranlarının AMH ve AFC için Çeyrek Dilimlerde Karşılaştırması

	<25		>75		p
	Değer	Gebelik yüzdesi	Değer	Gebelik yüzdesi	
AMH (ng/ml)	<8,30	%29.2 (n=45)	>13,9	%34.7 (n=51)	X ² ,241
AFC (sayı)	<20	24% (n=29)	>28	42.2% (n=60)	X ² 0,008

AMH ve AFC için hasta grupları %25'lik dilimlere bölünerek incelendi. AMH için <%25'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %29.2 (n=45) iken >%75'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %34.7 (n=51) olarak bulundu. AFC için <%25'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %24 iken >%75'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %42.2 olarak bulundu. AMH ve AFC için gebelik oranları <%25 ve >%75 olarak üç grupta karşılaştırıldığında AMH(p=0,241) için anlamlı bulunmazken AFC(p=0,008) anlamlı olarak bulundu.

9.TARTIŞMA

Araştırma çalışmamız 2010-2019 yılları arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Uygulamaları Kliniğine infertilite nedeniyle yönlendirilen Rotterdam Kriterlerince PKOS tanısı alan 555 hasta ve yine aynı kliniğe başvuran PKOS olmayan 200 hasta üzerinde gerçekleştirildi

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligo-ovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenemi bulguları ve multipl kistlerle karakterize üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir endokrinopatidir. PKOS'un heterojen kliniği sebebiyle tanı kriterleri halen tartışılmaya devam etmektedir.

PKOS reproduktif dönemde kadın infertilitesinin en sık nedendir. İnfertilite nedeniyle başvuran bu hastalarda etkin protokollerin ve uygun tedavilerin uygulanması için öncelikle uygun tanının konulması şarttır. Pkos nedenli infertil hastalardaki tedavi opsiyonları klomifen sitrat veya eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyon, intrauterin inseminasyon ve ovulasyon indüksiyonun kombinasyonu veya in vitro fertilizasyondur.

Biz bu çalışmamızda infertilite şikayetiyle başvuran PKOS'lu hastalarda AMH,AFC ve FSH değerlerinin klinik gebeliği öngörmedeki ilişkisine baktık.

Son yıllarda gebelik ve canlı doğum öngörüsü için over rezerv belirteçlerinin kullanımı üzerine pek çok çalışma mevcut olup AMH ve AFC'nin ovaryan rezervin en iyi göstergeleri olduğu belirtilmiştir.

AMH seviyesinin ölçümü kan örneğinin saklanması, çalışılan cihaz, çalışma yöntemi, hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, kontrasepsiyon öyküsü, gebelik ve ırk gibi durumlarda değişkenlik gösterdiğinden over rezervini ve over yanıtını her zaman kesin olarak değerlendirememektedir. Yine PKOS'ta artmış preantral ve antral folikül sayısı ile granüloza hücrelerinde sentezlenen AMH'ın normal overden çok daha fazla sentezlenmekte olduğu gösterilmiştir (156).

Yine kendi çalışmamızda PKOS hasta grubundaki AMH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. (11.7 ± 5.8) (Tablo 10)

AMH değeri laboratuvar ortamında elde edilen, kişisel yorumlardan bağımsız, somut bir değer olmasına rağmen AMH seviyelerinin yorumlanmasının uluslararası bir standartı henüz yoktur. Bu nedenle klinisyenler kendi laboratuvarlarının referans aralıklarını dikkate almalı ve tedavi planlarını buna göre planlamalıdır.

AMH düzeyi ile fertilizasyon sıklıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı pek çok sonuç rapor edilmiştir. AMH'nin over rezervini oldukça başarılı bir şekilde göstermesinin yanısıra embriyo ve oosit kalitesini öngörmeye makul sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (157) (158) (159).

Yine yapılan başka bir çalışmada AMH'nin yaş ve oosit kalitesinden bağımsız olarak klinik gebelik ve canlı doğum sıklığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (160).

Bununla birlikte hastaların İVF'e uygun olup olmadığının AMH seviyesi ile belirlenemeyeceği ve transfer sonrasında klinik gebeliğin herhangi bir laboratuvar değeri ile önceden tahmin edilemeyeceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (136)(162)(163).

Yine AFC ile oosit kalitesi, klinik gebelik, canlı doğum ilişkisini irdeleyen benzer çalışmalar mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada ultrasonografi ile antral folikül sayısı ölçümünün hastalarda düşük over yanıtını belirlemede etkili olduğu rapor edilmiştir. Antral folikül sayısı <4 olan 40 yaş altındaki kişilerde gebelik şansının olmadığı savunulmuştur (164).

Yine bazı çalışmalarda AFC'nin infertilite protokollerinde tedaviye yanıt ve canlı doğumu belirlemede oldukça güçlü prognostik bir faktör olduğu kabul edilmiştir (165)(166).

AFC'nin gebeliği öngörmeye kabul edilen bir cut-off değerinin olmamasının yanısıra bizim hasta grubumuzun tipik kliniği olan antral folikül sayısının 15'in üstünde olduğu durumlarda canlı gebelik oranında artış olmadığı gibi OHSS gelişme riskinde artış yaşandığı çeşitli çalışmalarda kaydedilmiştir (167).

AMH ile kıyaslandığı zaman AFC'nin cihaz kalitesi, doktor tecrübesi, hastanın operasyon geçmişi ve ek jinekolojik problemler gibi teknik nedenlerle farklı merkezlerde farklı değerlendirilmesi nedeniyle over rezervini göstermede aynı derecede duyarlı olmadığı öne sürülmektedir (168).

Çalışma grubumuzda AFC kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. (23.3 ± 6.1)

2013 yılında yayınlanan 749 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada infertilite tedavisi uygulanan hastaların AMH değeri 5,0 pmol/l üstünde olan grubun bu değer altında olanlardan gebelik oranlarının önemli derecede yüksek olduğu ancak bu cut-off değerinin klinik gebelik öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (168).

Yine çeşitli çalışmalar infertilite tedavi protokollü uygulanan hastalarda AMH değerleri ile elde edilen oosit sayısı ve kalitesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu fakat AMH değerinin klinik gebeliği tahmin etmede çok az anlamının olduğunu belirtmişlerdir (169).

Bizim çalışmamızda over rezerv belirteçlerinin PKOS tanılı hasta grubunda infertilite tedavileri sonrası klinik gebelik öngörüsündeki yeri araştırılmış olup, klinik pratikte PKOS tanısına sahip hasta grubuna yaklaşımda yardımcı olacak eşik değerlerin saptanması hedeflenmiştir. Bu amaçla PKOS tanısıyla infertilite polikliniklerine başvuran 555 hastanın AMH, AFC, FSH parametreleri gebe ve gebe olmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. AMH, FSH'nın gebelik öngörüsündeki yeri anlamlı bulunmazken AFC istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen tanısız değer olarak zayıf saptanmıştır ($AUC < 0.70$) (Tablo 12).

Son yıllarda yapılan çalışmalar gerek AMH'nin gerek AFC'nin birçok faktörden etkilenen değerler olduğunu ortaya koyarak klinik gebelik öngörüsü için bir cut-off değeri ortaya konamayacağı belirtilmiştir.

PKOS'lu hastaların infertilite şikayetinin yönetimi ciddi klinik zorluklar içerir. Ülkemizde infertilite tedavileri devletin sağlık sistemi tarafından sınırlı bir şekilde karşılanmaktadır. Bu yüzden reproduktif dönemde infertilitenin en büyük grubunu oluşturan PKOS'un infertilite yönetiminde çeşitli ekonomik handikaplar da bulunmaktadır.

Literatürde infertil hastalarda AMH, AFC ve FSH'nın klinik gebelik ile ilişkisine dair çeşitli ve birbiriyle çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Biz çalışmamızda AMH ve FSH'ın PKOS tanılı infertil hasta grubunda klinik gebelik sonuçları ile ilişkisinin olmadığını ve AFC'nin istatistiksel anlamlı olmasına rağmen tanısal kapasitede yeterli olmadığını saptadık. Çalışmamız daha önceden yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar taşımaktadır (171).



10.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Rotterdam Kriterlerince infertil PKOS tanısı alan 555 hasta ve PKOS olmayan infertil 200 hasta üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Buna göre;

1) Araştırmamızda olguların yaş aralığı 18 ile 46 arasında değişmekte olup ortalaması 27.6 ± 5.2 olarak görülmüştür.

2) PKOS olan grupta hastaların yaşı PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p < 0,05$).

3) PKOS olan grupta AMH düzeyi ve AFC sayısı PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p < 0,05$).

4) PKOS olan ve olmayan grupta FSH değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

5) Klinik gebelik pozitif olan ve olmayan grupta FSH ve AMH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

6) Gebelik izlenen grupta AFC değeri gebeliği bulunmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

6) Klinik gebelik izlenen grupta AFC, gebelik olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmasına karşın ROC analizi ile tanısal olarak incelenmiş ancak bu değişkenin gebelerle gebe olmayanları ayırt etmedeki tanısal kapasitesi yeterli bulunamamıştır. ($AUC < 0,70$).

7) Çalışma grubu %25'lik dilimlere bölünerek incelendiğinde, gruplar arasında AMH ve FSH için gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken AFC için anlamlı olarak bulunmuştur.

11.KAYNAKLAR

- 1) Franks, S. (1995). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(13), 853-861.
- 2) Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745.
- 3) McArthur, J. W., Worcester, J., & Inghrsoll, F. M. (1958). The Urinary Excretion Of Interstitialcell And Follicle-Stimulating Hormone Activity During The Normal Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(11), 1186-1201.
- 4) Yen, S. S. C., Vela, P., & Rankin, J. (1970). Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(4), 435-442.
- 5) Yen, S. S. C. (1980). Review article: The polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 12(2), 177-208.
- 6) Swanson, M., Sauerbrei, E. E., & Cooperberg, P. L. (1981). Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of Clinical Ultrasound*, 9(5), 219-222.
- 7) Hopkinson, Z. E., Sattar, N., Fleming, R., & Greer, I. A. (1998). Fortnightly review: polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7154), 329.
- 8) Rajkhowa, M., Glass, M. R., Rutherford, A. J., Michelmore, K., & Balen, A. H. (2000). Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(1), 11-18.
- 9) Farah, L., Lazenby, A. J., Boots, L. R., & Azziz, R. (1999). Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. *Alabama Professional Electrology Association Study Group. The Journal of reproductive medicine*, 44(10), 870-874.
- 10) Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G. & Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(11), 4006-4011.
- 11) Asunción, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2434-2438.

- 12) Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., & Song, P. (2005). Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4650-4658.
- 13) 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
- 14) Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 168-174.
- 15) Azziz R, Balen B, Arslanian S, Abbott DH, Bhasin S, Coney PJ ve Ark. National Institutes of Health, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012; 3-5.
- 16) Hopkinson, Z. E., Sattar, N., Fleming, R., & Greer, I. A. (1998). Fortnightly review: polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7154), 329.
- 17) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012; 3-5
- 18) Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745.
- 19) Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2008; 21:354.
- 20) Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015.
- 21) Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1275.
- 22) Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3675.
- 23) Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*, 75(1), 53-58.
- 24) Franks, S., Gharani, N., Waterworth, D., Batty, S., White, D., Williamson, R., & McCarthy, M. (1997). The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 12(12), 2641-2648.
- 25) Govind, A., Obhrai, M. S., & Clayton, R. N. (1999). Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), 38-43.

- 26) Carey, A. H., Chan, K. L., Short, F., White, D., Williamson, R., & Franks, S. (1993). Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clinical endocrinology*, 38(6), 653-658.
- 27) Sam, S., Legro, R. S., Bentley-Lewis, R., & Dunaif, A. (2005). Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4797-4802.
- 28) Diamanti-Kandarakis, E., & Piperi, C. (2005). Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Human Reproduction Update*, 11(6), 631-643.
- 29) Rebar, R., Judd, H. L., Yen, S. S., Rakoff, J., Vandenberg, G., & Naftolin, F. (1976). Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 57(5), 1320.
- 30) Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined woman with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 1997; 82: 2248.
- 31) Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 119-25.
- 32) Lockwood, G. M., Muttukrishna, S., Groome, N. P., Matthews, D. R., & Ledger, W. L. (1998). Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(5), 1730-1735.
- 33) Laven, J. S., Imani, B., Eijkemans, M. J., de Jong, F. H., & Fauser, B. C. (2001). Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 16(7), 1359-1364.
- 34) Dunaif, A., Segal, K. R., Shelley, D. R., Green, G., Dobrjansky, A., & Licholai, T. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41(10), 1257-1266.
- 35) Azziz, R., Black, V., Hines, G. A., Fox, L. M., & Boots, L. R. (1998). Adrenal Androgen Excess in the Polycystic Ovary Syndrome: Sensitivity and Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2317-2323.
- 36) Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993; 329: 1988-92.

- 37) Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
- 38) Baillargeon, J. P. (2007). Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro. In *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts On Pathogenesis And Clinical Care* (pp. 43-68). Springer US.
- 39) Franks, S., Gilling-Smith, C., Watson, H., & Willis, D. (1999). Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 28(2), 361-378.
- 40) Nelson-Degrave, V. L., Wickenheisser, J. K., Hendricks, K. L., Asano, T., Fujishiro, M., Legro, R. S. & McAllister, J. M. (2005). Alterations in mitogen-activated protein kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*, 19(2), 379-390.
- 41) Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007; 68(5):209-217.
- 42) Willis, D. E. B. I. E., Mason, H. E. L. E. N., Gilling-Smith, C. A. R. O. L. E., & Franks, S. T. E. P. H. E. N. (1996). Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), 302-309.
- 43) Baillargeon, J. P., & Nestler, J. E. (2006). Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(1).
- 44) Gambineri, A., Pelusi, C., Vicennati, V., Pagotto, U., & Pasquali, R. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*.
- 45) Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1. Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001
- 46) Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38
- 47) 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.
- 48) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018-eshre
- 49) 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.

- 50) O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(3): 119-28.
- 51) Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycytic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction* 1995; 10:2107-2111.
- 52) Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38
- 53) Bilgin O. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutismus, Ege Universitesi Tıp Fakultesi Yayın Alt Kurulu Yayın Bürosu 2004; 139s.
- 54) Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 371-94.
- 55) Moroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1981;273:305.
- 56) Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *AJOG* 1981;140:815.
- 57) Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961; 21:1440.
- 58) 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 deficiency: comparison of methods, *J Clin Endocrinol Metab* 89:525, 2004.
- 59) 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.
- 60) Abraham GE, Chakmakjian ZH, Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman, *J Clin Endocrinol Metab* 37:581, 1973.
- 61) Nieschlag E, Loriaux DL, Ruder HJ, Zucker IR, Kirschner MA, Lipsett MB, The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man, *J Endocrinol* 57:123, 1973.
- 62) Feher T, Poteczin E, Bodrogi L, Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulphate and urinary 17-ketosteroid values, *Exp Clin Endocrinol* 85:209, 1985.
- 63) McClamrock HD, Adashi EY. Androgen excess disorders in women. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 601-12
- 64) Bunker CB, Newton JA, Conway GS: The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp Dermatol*, 1991;16:420.
- 65) Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal* 2006; 6:116-21.

- 66) ESHRE, T. R., & Group, A. S. P. C. W. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19-25.
- 67) Hull, M. G. R. (1987). Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological Endocrinology*, 1(3), 235-245.
- 68) Tsilchorozidou, T., Overton, C., & Conway, G. S. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*,
- 69) Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
- 70) Cibula D, Cifkova R, Fanta M, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-789.
- 71) Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84:165-169.
- 72) Talbot, E. O., Guzick, D. S., Sutton-Tyrrell, K., McHugh-Pemu, K. P., Zborowski, J. V., Remy, K. E., & Kuller, L. H. (2000). Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(11), 2414-2421.
- 73) Robinson, S., Henderson, A. D., Gelding, S. V., Kiddy, D., Nithyananthan, R., Bush, A. & Franks, S. (1996). Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clinical endocrinology*, 44(3), 277-284.
- 74) Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A. & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology. National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- 75) Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(12): 2303-8.
- 76) Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112(3): 200-3

- 77) Schiebinger RJ, Chrousos GP, Cutler Jr GB, Loriaux DL, The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 62:202, 1986.
- 78) 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.
- 79) Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril*, 2000 74:59-62.
- 80) 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.
- 81) Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346(6), 393.
- 82) American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of Anovulatory Bleeding, *Practice Bulletin No 14*, March 2000;67-34-42.
- 83) 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.
- 84) Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM: Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:569.
- 85) 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.
- 86) Farguhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Sys Rev* 2001;4:CD001122.
- 87) Barbieri R and Hornstein M ISF, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 2004: p. 839-873.
- 88) Mosher, W.D. and W.F. Pratt, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*, 1991. 56(2): p. 192-3.
- 89) Boivin, J., et al., International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*, 2007. 22(6): p. 1506-12. 72

- 90) Dunson, D.B., D.D. Baird, and B. Colombo, Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*, 2004. 103(1): p. 51-6.
- 91) Zinaman, M.J., et al., Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*, 1996. 65(3): p. 503-9.
- 92) Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD003357.
- 93) Pashayan N, Lyratzopoulos G, Mathur R. Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:80.
- 94) WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111
- 95) Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1693.
- 96) Comhaire, F.H., et al., Towards More Objectivity in Diagnosis and Management of Male-Infertility. *International Journal of Andrology*, 1987: p. R3-53.
- 97) Adams, J., Polson, D. W., & Franks, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Bmj*, 293(6543), 355-359.
- 98) Hull, M. G. R. (1987). Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological Endocrinology*, 1(3), 235-245.
- 99) Balen, A.H., et al., Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*, 2003. 9(6): p. 505-14.
- 100) March, W.A., et al., The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 2010. 25(2): p. 544-51.
- 101) Brassard, M., Y. AinMelk, and J.P. Baillargeon, Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*, 2008. 92(5): p. 1163-92, xi.
- 102) Unuane, D., et al., Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011. 25(6): p. 861-73.
- 103) Melmed, S., et al., Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(2): p. 273-88.
- 104) Krassas, G.E., K. Poppe, and D. Glinde, Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 2010. 31(5): p. 702-55. 73

- 105) Joshi, J.V., et al., Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med*, 1993. 39(3): p. 137-41.
- 106) Unuane, D., et al., Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011. 25(6): p. 861-73.
- 107) Miller, J.H., et al., The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(4): p. 952-7.
- 108) Westrom, L., Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology*, 1995. 8(4): p. 219-22.
- 109) Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis*. 1992;19(4):185-92.
- 110) Westrom LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Transm Dis*.1994;21(2 Suppl):S32-7.
- 111) Mosher, W.D. and W.F. Pratt, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*, 1991. 56(2): p. 192-3.
- 112) Kim MR, Kim YA, Jo MY, Hwang KJ, Ryu HS. High frequency of endometrial polyps in endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10(1):46-8.
- 113) Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17:555.
- 114) Cramer, D.W. and S.A. Missmer, The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 955: p. 11-22; discussion 34-6, 396-406.
- 115) D'Hooghe, T.M., et al., Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*, 2003. 21(2): p. 243-54.
- 116) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e27.
- 117) Balasch J, Fábregues F, Creus M, Vanrell JA. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod* 1992; 7:973.
- 118) *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Sep;60(3):497-502. doi: 10.1097/GR Fertility and Endometriosis. Evans MB, Decherney AH..
- 119) Chretien, F.C., Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. 82(5): p. 449-61.
- 120) Katz, D.F., D.A. Slade, and S.T. Nakajima, Analysis of pre-ovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability. *Adv Contracept*, 1997. 13(2-3): p. 143-51.

- 121) Katz, D.F., Human cervical mucus: research update. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 165(6 Pt 2): p. 1984-6.
- 122) Clementini, E., et al., Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2005. 20(2): p. 437-42.
- 123) Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983; 39:5.
- 124) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60.
- 125) Giltay JC, Maiburg MC. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10(6):765-76.
- 126) Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
- 127) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e9.
- 128) A. M. Assesment of ovarian reserve-should we perform testts of ovarian reserve routinely. *Hum Reprod*. 2001;16:2729-35.
- 129) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Boorman DW, Gracia CR. Contribution of the rate of change of antimullerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1254-9 e1-2.
- 130) Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26
- 131) Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD003718.
- 132) Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-23.
- 133) Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337(4):217-22.
- 134) de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357.
- 135) Gnoth C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23:1359.

- 136) van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83:979.
- 137) Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet Gynecol* 2011; 117:798.
- 138) Almog B, Shehata F, Suissa S, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011; 95:2359.
- 139) Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod* 2011; 26:1905.
- 140) Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014; 101:523.
- 141) Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod* 2012; 27:3085.
- 142) Su HI, Sammel MD, Homer MV, et al. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil Steril* 2014; 101:1766.
- 143) Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
- 144) Gnoth C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23:1359.
- 145) Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril* 2013; 99:1825.
- 146) Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92:1586.
- 147) Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, et al. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Hum Reprod* 2012; 27:1829.
- 148) Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17:46.
- 149) Carrera-Rotllan J, Estrada-Garcia L, Sarquella-Ventura J. Prediction of pregnancy in IVF cycles on the fourth day of ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(9): 387-94.

- 150) Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, Seyhan A, Orhan A, Yildiz Oguz S, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve
- 151) Ferlitsch K, Sator MO, Gruber DM, Rucklinger E, Gruber CJ, Huber JC. Body mass index, follicle-stimulating hormone and their predictive value in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21(12):431-6.
- 152) Tsirigotis M, Yang D, Redgment CJ, Nicholson N, Pelekanos M, Craft IL. Assisted fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1994;62(4):781-5.
- 153) Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26.
- 154) Tang T. et.al., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD003053.
- 155) Richard S. Legro, M.D., Robert G. Brzyski, M.D., Ph.D., Michael P. Diamond, M.D. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome *N Engl J Med* 2014;371:119-29.
- 156) Wu CH, Chen YC, Wu HH, Yang JG, Chang YJ, Tsai HD. Serum anti-Mullerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(7):383-9.
- 157) Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):1249-53.
- 158) Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Mullerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(5):1295-301.
- 159) R. F. Can anti-Mullerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation? . *Reprod Biomed.* 2013;26:431-9.
- 160) van Disseldorp J, Eijkemans MJ, Klinkert ER, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJ. Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(4):455-63.
- 161) Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharya S, Johnson NP. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(5):717-34.
- 162) Kedem A, Haas J, Geva LL, Yerushalmi G, Gilboa Y, Kanety H, et al. Ongoing pregnancy rates in women with low and extremely low AMH levels. A multivariate analysis of 769 cycles. *PLoS One.* 2013;8(12):e81629.

- 163) Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimullerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1012-8 e1.
- 164) Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002;77(2):328-36.
- 165) Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*. 2005;112(10):1384-90.
- 166) PB. M. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2009;91:1595-7.
- 167) La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):124-40.
- 168) Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1644-53.,
- 169) Kini S , Li HW , Morrell D , Pickering S , Joo Th ong KJ . 2010. Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 27: 449– 456.
- 170) Ficioğlu C , Kutlu T , Baglam E , Bakacak Z . 2006. Early follicular antim u llerian hormone as an indicator of ovarian reserve . *Fertility and Sterility* 85 : 592 – 596 .
- 171) *J Int Med Res*. 2017 Jun;45(3):1138-1147. doi: 10.1177/0300060517704140. Epub 2017Apr 28. Predicting the outcome of different protocols of in vitro fertilization with anti-Muüllerian hormone levels in patients with polycystic ovary syndrome.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı, Soyadı: CELAL AKDEMİR

Doğum Yeri ve Tarihi: 30/09/1991

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Yerine Getirilmiştir. (2019)

İletişim Adresi ve Telefonu: Şişli / 05434971305

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

-İstanbul Tıp Fakültesi / 2015

-İstanbul E.A.Hastanesi / 2020

III - Mesleki Deneyimi

-Kilis Devlet Hastanesi 2015

VI - Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-Yok.

V- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: Yok.

Ödüller: Yok.

Projeleri: Yok.

Verdiği Konferans ya da Seminerler: Yok.

Katıldığı Paneller: Yok.

VI- Diğer Bilgiler

Eğitim Programı Haricinde Aldığı Kurslar ve Katıldığı Eğitim Seminerleri:

2019 Obstetrik Kanama Kursu / Antalya