



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSİTİTÜSÜ

HİSTOLOĞİ VE EMBRİYOLOĞİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) HASTALARDA
HORMONAL PAREMETRELERE BAĞLI OLARAK EMBRİYO
GELİŞİMİNİN İNCELENMESİ

TUĞBA ELĐÜN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülay İREZ

İSTANBUL

2018

ÖNSÖZ

Biruni Üniversitesi bilgiyi organize eden bilimin geleceği ile sürekli şekillenen, yenilenen, yeni hedefler koyan bir üniversitedir. Bu hedefler doğrultusunda yeni bilim adamları yetiştirmeyi amaç edinmiştir. En kapsamlı sağlık üniversitesi olan Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsünün bünyesinde lisansüstü eğitimini genişleterek, yüksek lisans ve doktora programları açmış ve bu programları tüm sağlık bilim dalları için tamamlamayı planlamaktadır. Akademik çalışmalarımız, evrensel düzeyde üstün bir eğitim, hizmet ve araştırma düzeyine ulaşmak, üniversitemizin dünyanın öncü, saygın, düzeyi ve marka değeri en yüksek üniversiteleri arasında yer almasını amaçlamaktadır. Bu nedenle üniversitemizde lisansüstü eğitim klasik kavramından ayrı bir süreçtedir.

Tez bir öğrencinin kendi bilim dalına yapacağı katkı amacıyla, yapmış olduğu araştırmayla, ortaya koyduğu bir dökümandır. Tez büyük bir araştırma ürünüdür ve öğrencinin kendi çalışmasını temsil eder. Yüksek lisans ve doktora yapan öğrenci için bitirme tezi, akademik yaşamı için önemli bir ilk aşamadır. Tez adayın bilimsel beceri ve yetenekleri gösterecek bir fırsat sağlaması açısından iyi değerlendirilmesi gerekir.

Bilimsel katkı sağlayacak bir tezin, ilk ve en önemli adımı seçilen problemdir. Bilimsel katkı sağlayacak olan; sorun oluşturan problemin seçimidir. Problem çözümünde doğru bilimsel yöntemin seçilmesi, istatistik yöntemlerle analizi ve sonuçlardan doğru ve katkılı yorumların yapılması beklenir.

Bilimsel yazı ölçütlerini standart hale getirmek amacıyla uluslararası yayın ve bilim kuruluşları, genel anlamda birtakım yazım kuralları belirlemişlerdir. Bu kurallar, bilimsel yazıların güvenilirliğini, yazım tekdüzeliğini ve alıntılarının düzenliliğini sağlayıcı özellikler içermektedir. Bilimsel yazıların hazırlanmasında tercih edilen bir yazım stili olan APA: Amerikan Psikoloji Birliği (American Psychological Association); yaygın olarak kullanılmaktadır. Yazım kılavuzumuz APA stilini benimsemiştir. Tez yazımı için gerekli olan biçimsel yapı ve yazım kuralları detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Başta translasyonel araştırmalar olmak üzere, temel bilimler, klinik bilimler alanlarında öncü gelişmeler sağlayacak başarılı çalışmaların yapılması dileklerimle, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Doç.Dr.Leman ŞENTURAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) HASTALARDA HORMONAL
PARAMETRELERE BAĞLI OLARAK EMBRİYO GELİŞİMİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF EMBRYO DEVELOPMENT ACCORDING TO HORMONAL
PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLYCYSTICALLY OVER SYNDROME
(PCOS)**

TUĞBA ELGÜN

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Klinik Embriyoloji

Yüksek Lisans Programı

DANIŞMAN

Prof.Dr.TÜLAY İREZ

İstanbul

2018

ONAY SAYFASI

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalında Tuğba ELGÜN tarafından hazırlanan “Polikistik over sendromlu (PKOS) hormonal parametrelere bağlı olarak embriyo gelişiminin incelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.01.2018

(Jüri Üyesinin Ünvanı, Adı, Soyadı ve Kurumu):

İmza

Jüri Üyesi; (Danışman)	Prof. Dr. Tülay İREZ Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Klinik Embriyoloji Programı	
Jüri Üyesi;	Prof. Dr. S.Nezih HEKİM Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü	
Jüri Üyesi;	Doç. Dr. Meriç KARACAN Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kadın Doğum Bölümü	

Tez hakkında alınan jüri kararı, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Doç. Dr. Leman Şenturan
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
KISALTMALAR.....	III
ŞEKİLLER.....	IV
TABLolar.....	V
GRAFİKLER.....	VI
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Gametogenez	3
2.1.1. Spermatogenez	3
2.1.1.1.Semen	5
2.1.2. Oogenez	6
2.1.3. Folikülogenez.....	6
2.1.3.1.Primordial Germ Hücreleri	7
2.1.3.2.Primordial Germ Hücrelerin Oosite Dönüşümü.....	8
2.1.3.3.Primordial Folikül Oluşumu.....	9
2.1.3.4.Primordial foliküllerin Primer Foliküle Dönüşümü.....	9
2.1.3.5.Primordial Folikülden Primer Folikül Dönüşümü Aktive/İnhibe Eden Faktörler.....	9
2.1.3.6. Folikül Büyümesi.....	10
2.1.3.7. Folikül Seçimi.....	12
2.1.4. Folikül Büyümesine Endokrin Açından Yaklaşım.....	12
2.1.4.1.Ovulasyon.....	13
2.2.İmplantasyon Öncesi Embriyo Takip Süreci.....	14
2.2.1. Fertilizasyon Aşamaları.....	15
2.2.2. Embriyo Takibi.....	16
2.3.Polikistik Over Sendromu (PKOS).....	16
2.3.1. Tanı.....	16
2.4.İnfertilite	18
2.4.1. Açıklanamayan İnfertilite.....	18
3. Materyal-Metod.....	19
4. Bulgular.....	21
5. Tartışma.....	25
6. Kaynaklar.....	33
7. Özgeçmiş.....	39

TEŞEKKÜR

“Polikistik Over Sendromlu (PKOS) hastalarda hormonal parametrelere bağlı olarak embriyo gelişiminin incelenmesi” konulu tezime Katkı ve desteklerinden dolayı danışmanım Prof.Dr.Tülay İREZ’e; klinik verilerin temin edilmesinde Doç.Dr.Meriç KARACAN’a ve Ota Jinemed Hastanesine; hiçbir zaman desteğini esirgemeyen eşim Celal Çağın ELGÜN’e, ablam Kübra SELVİ ve eşi Kaan SELVİ’ye teşekkür ederim.

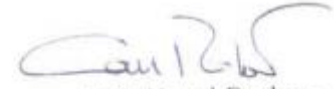


Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

27.11.2017

Sayın: Prof.Dr.Tülay İrez

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda **“Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Hastalarda Hormonal Parametrelere Bağlı Olarak Embriyo Gelişiminin İncelenmesi”** isimli araştırmanızın kurulumuzun 27.11.2017 tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.



Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Polat EYİGÜN

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) HASTALARDA HORMONAL PARAMETRELERE BAĞLI OLARAK EMBRİYO GELİŞİMİNİN İNCELENMESİ

TUĞBA ELGÜN

ÖZET

Overde folikül gelişimi hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın senkronize ve koordineli çalışması sonucu gerçekleşmektedir. Hipotalamustan pulsatil olarak salınan Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH), Hipofizi uyarır ve Hipofiz bezinden FSH ve LH salınması gerçekleşir. GnRH titreşim sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerine neden olmaktadır. Bu dinamik süreçte çeşitli nedenlerle bozulma/aksama, farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Polikistik over sendromu (PKOS) da bu klinik tablolardan birisidir. PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Klinikte ortaya çıkış oranı %6-8 oranında değişkenlik göstermektedir. PKOS'lu bireylerde serum AMH (Anti-Müllerian Hormon) düzeyi, testosteron ve LH düzeyi ile orantılı olarak artmaktadır. AMH günümüzde yumurtalık cevabını öngörmeye belirteç olarak sıkça kullanılmaktadır. Farklı serum AMH konsantrasyonları, oosit maturasyonu ve kalitesi, embriyo gelişimi ve IVF-ICSI (In-vitro fertilizasyon-Intrakraniyoplazmik sperm enjeksiyonu) sonuçları ile yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile göstermiştir. Bu çalışmada 2016 ile 2017 tarihleri arasında PKOS (31) tanısı koyulmuş ve kontrol (açıklanamamış infertilite) (115) grubunda, ICSI ile IVF tedavisi gören 146 kişi çalışmaya dahil edildi. Kadın ve erkek yaşı, VKI, total oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, total embriyo sayısı, hormon parametreleri (FSH, HCG günü E2, LH, inhibin B, AMH, LH/FSH), embriyo takibi (GV, Dejenere, MI, MII, erken bölünme), sperm parametreleri ve gebelik oranları değerlendirildi. Erkek faktörünün bulunmadığı PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre Vücut Kitle İndeksleri (VKI), AMH, LH/FSH ve Antral Folikül Sayısı (AFS) verileri anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte, Gonadotropin düzeyleri düşük bulunmuştur. AMH ve LH/FSH düzeyi gebe olan PKOS'lu hastalarda gebe olmayan PKOS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. PKOS ve kontrol grubuna ait embriyo parametreleri incelendiğinde PKOS'lu hastalarda diğer gruba göre total oosit sayısı, GV ve dejenere oosit sayısı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (P<0,05).

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu (PKOS), Hormon parametreleri, IVF-ICSI, Embriyo Takibi

Danışman: Prof.Dr.Tülay İREZ, Biruni Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

INVESTIGATION OF EMBRYO DEVELOPMENT ACCORDING TO HORMONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLYCYSTICALLY OVER SYNDROME (PCOS)

TUĞBA ELGÜN

ABSTRACT

Overdevelopment of the follicle is the result of synchronized and coordinated operation of the hypothalamus-pituitary gonadal axis. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) released from the hypothalamus stimulates the pituitary, FSH and LH release from the pituitary gland. Increased GnRH pulse frequency, increased response to GnRH and high estrogen levels. This dynamic attenuation leads to impairment / disruption, different clinical tabulations for various reasons. Polycystic over syndrome (PCOS) is one of these clinical charts. PKOS is the most common endocrine disorder in women of childbearing age. Prevalence varies by 6-8%. In individuals with PCOS, serum AMH (Anti-Müllerian Hormone) levels increase in proportion to testosterone and LH levels. AMH is frequently used as a predictor of ovarian response. Studies have shown that different serum AMH concentrations are closely related to oocyte maturation and quality, embryo development and IVF-ICSI (In-vitro fertilization-Intracranio-plasma sperm injection) results. In this study, PCOS (31) and unexplained infertility (115) were diagnosed between 2016 and 2017, and 146 patients with ICSI and IVF treatment were included in the study. The number of total embryos, number of total embryos, hormone parameters (FSH, E2, LH, inhibin B, AMH, LH / FSH on the day of HCG, embryo transfer, GV, Degenerative, MI, MII , premature division, sperm parameters and pregnancy rates were evaluated. According to control cases, patients with PCOS who showed no male factor had significantly higher levels of gonadotropin, although body mass index (BMI), AMH, LH/FSH and number of antral follicles (AFS) were significantly higher. AMH and LH / FSH levels were significantly higher in patients with PCOS who were pregnant than patients without PCOS who were not pregnant. When embryo parameters of PCOS and control (unexplained infertile patients) group were examined, total oocyte count, GV and degenerative ratio were significantly higher in patients with PCOS compared to other groups (P <0.05).

Keywords: Polycystic ovary syndrome (PCOS), hormonal parameters, IVF-ICSI, Embryo Tracking

Advisor: Prof.Dr.Tülay İREZ, Biruni University, Histology and Embryology

KISALTMALAR

PKOS: Polikistik over sendromu

GnRH: Gonadotropin-releasing hormon

LH: Lüteinizan hormon

FSH: Folikül stimüle edici hormon

E2: Östrodiol

TGF: Tümör Growth Faktör

TNF: Tümör Nekroz Faktör

AMH: Antimullarian Hormon

ABP: Androjen Reseptör Proteinlerinin

HCG: Human Chorionic Gonadotropin

WHO: Dünya sağlık örgütü

VKİ: Vucut kütle indeksi

MI: Metafaz I

MII: Metafaz II

GV: Germinal Vesicle

DM: Diabetes Mellitus

IVF: İnvitro fertilizasyon

ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tekniklerde

ICSI: Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.1.1: Sperm Oluşumunun Hormonal Kontrolü.....	3
Şekil 2.1.1.2: Spermatogenez.....	4
Şekil 2.1.1.3: Spermatozoa (Olgun erkek eşey hücresi).....	5
Şekil 2.1.2: Oogenez.....	6
Şekil 2.1.3.1: Germ hücrelerinin yaşa göre sayısal.....	8
Şekil 2.1.3.6.1: Folikül gelişimi ve gelişimde rol alan faktörler/hormonlar.....	11
Şekil 2.1.3.6.2: İzole edilmiş insan ovarian folikül. A. Primordial folikül, B. Primer folikül, C. Tek katmanlı büyümüş granüloza hücreli primer folikül D. İki katmanlı folikül E. Preantral folikül (3 katmanlı) F. Preantral folikül (4 katmanlı).....	12
Şekil 2.1.3.7: Yaş artışına bağlı germ hücre sayısı değişimi.....	12
Şekil 2.1.4.1: GnRH salınımına bağlı olarak FSH ve LH düzeylerinin değişimi.....	13
Şekil 2.1.4.2: Menstrual siklus.....	13
Şekil 2.2.1: Akrozom reaksiyonu, Penetrasyon, Membran Fisyonu.....	15
Şekil 2.2.2: Fertilizasyon ve Pronükleus kaynaşmasının gösterilmesi.....	15
Şekil 2.3.1: PKOS'li bireylerde IVF başarısını olumsuz yönde etkileyen faktörler.....	18

TABLÖLAR

Tablo 2.1.1.1 : Normal Semen Değerleri.....	5
Tablo 1.2.3.5.1: Primordial Folikülleri Aktive Edici Faktörler.....	9
Tablo 1.2.3.5.2: Primordial Folikülleri İnhibe Edici Faktörler.....	10
Tablo 1.2.3.6: Folikül Büyümesini İnhibe ve Aktive Edici Faktörler.....	10
Tablo 2.3.1: Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 4.1.1: Sperm Analizi ve Erkeğin Yaşına Ait Veriler.....	21
Tablo 4.1.2: Demografik ve Endokrin Verilerin Analiz Sonuçları.....	21
Tablo 4.1.3: PKOS Gebelik Verileri.....	23
Tablo 4.1.4: Embriyo Takip Verileri.....	24

GRAFİKLER

Grafik 4.1.1: AMH'nun gebelik olasılığı ile ilişkisi	22
Grafik 4.1.2: LH/FSH oranının gebelik ile ilişkisi.....	22
Grafik 4.1.3: PKOS Gebelik Oranlarının Gösterilmesi.....	23



1. GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Overian hiperandrojenemi sendromu olarakta bilinir. Prevalansı %6-8 oranında değişkenlik göstermektedir. Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, tip II Diabetes Mellitus (DM), dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır. PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, vs.), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma,vs) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite birlekteliği de %40-60 düzeylerinde görülmektedir (Durlinger, A L, 2002).

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (Durlinger, A L, 2002). 1958'de McArthur ve arkadaşları benzer belirtiler ile kliniğe başvuran hasta gruplarında idrar LH seviyesinin yüksek olduğunu saptamışlar. Yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanıda bu tarihten itibaren kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda serum LH/FSH oranının yüksek bulunması ile de bu kriter tanıda yerini almıştır (Ebner T ve arkadaşları, 2006).

En yaygın kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta belirlenmiştir (Oktem O ve Oktay K, 2008). Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovüstasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden düzenlenmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler dışlandıktan sonra sendrom tanısının üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004).

PKOS'lu bireylerde serum AMH (Anti-Müllerian Hormon) düzeyi, testosteron ve LH düzeyi ile orantılı olarak artmaktadır. AMH günümüzde yumurtalık cevabını öngörmede/belirlemede belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

2017 Haziranda Melado Vidales ve arkadaşları “İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi sırasında yumurtalık rezervi farklı olan kadınlarda kontrollü ovaryum hiperstimülasyon sonuç parametreleri ile anti-Müllerian hormon (AMH) serum seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi” konulu çalışmasını Minerva Gynecology dergisinde bildirmiştir. Yine Stracquadanio ve arkadaşları tarafından “PKOS'lu kadınlarda serum AMH ile intrafolliküler AMH düzeyleri arasındaki ilişki” araştırılmış ve Gynecology Endocrinology dergisinde bildirilmiştir (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004).

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

Çalışmamızda Üremeye Yardımcı Tekniklerinden ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) uygulanmış, PKOS'lu ve açıklanamayan infertiliteye sahip hastaların verileri değerlendirilmiştir. 2016 ile 2017 tarihleri arasında Ota-Jienemed Hastanesi IVF Merkezi'ne başvuran PKOS (31) ve açıklanamamış infertilite (115) tanısı almış, ICSI ile IVF (yardımcı üreme tekniği) tedavisi gören 146 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu olarak açıklanamayan infertiliteli hastalar kullanılmıştır. Başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 20 yaş üstündeki ve 40 yaş altındaki ve eşlerinde erkek faktörü bulunmayan (normal semen analizi) kadınlar çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara ait sayısal veriler/bulgular Independent T Test, Kruskal Wallis Test ve Anova Analizi ile değerlendirilmiştir.

Güncel literatüre katkı sağlaması amacıyla PKOS'lu hastalarda kadın ve erkek yaşı, vücut kitle indeksi (VKI), total embriyoların sayısı, fertilize oosit sayısı, total embriyo sayısı, hormon parametreleri (FSH, HCG günü E2, LH, inhibin B, AMH, LH/FSH), embriyo takibi (GV, Dejenere, MI, MII, erken bölünme), sperm parametreleri, gebelik oranları tez projesi kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı Üremeye Yardımcı Tekniklerde (ÜYTE), PKOS'lu hastalara, tedavi yaklaşımına hormonal parametrelere bağlı olarak embriyo düzeyinde katkı sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GAMETOGENEZ

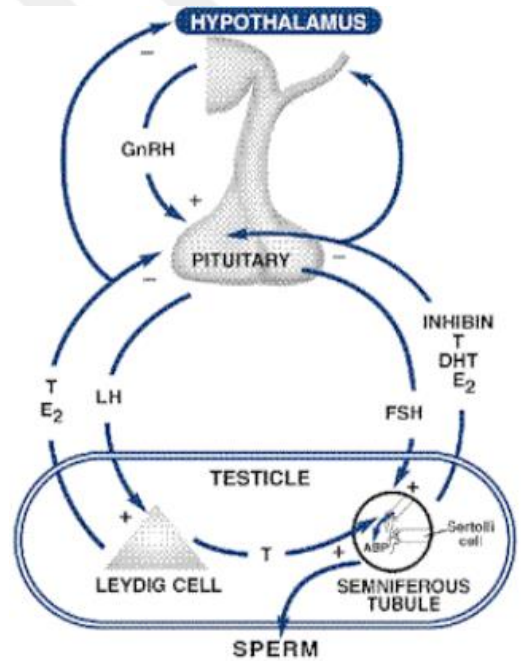
Fertilizasyonun (Döllenme) olabilmesi için erkek ve dişi üreme hücrelerinin olgunlaşması evresidir. Erkek özelleşmiş cinsiyet hücreleri (germ hücresi) spermium; dişi özelleşmiş cinsiyet hücreleri ovumdur. Erkek bireydeki olgunlaşma evresi spermatogenez adını alırken dişiler gametogenez adını alır (Akkuş M, 2016).

2.1.1. Spermatogenez

Yaklaşık olarak puberte (13-16) ile başlar ve yaş ilerlemesi ile birlikte sperm yapım hızı giderek azalır. Yaklaşık olarak 9-10 hafta kadar sürer. Germ hücreleri önce spermatogonyumlara farklılaşır (Dogantekin E ve Ozcan S. 2016).

Pubertede, hipotalamustan salgılanan Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) etkisi ile Hipofiz ön lobundan, gonadotropik FSH ve LH hormonları salgılanır.

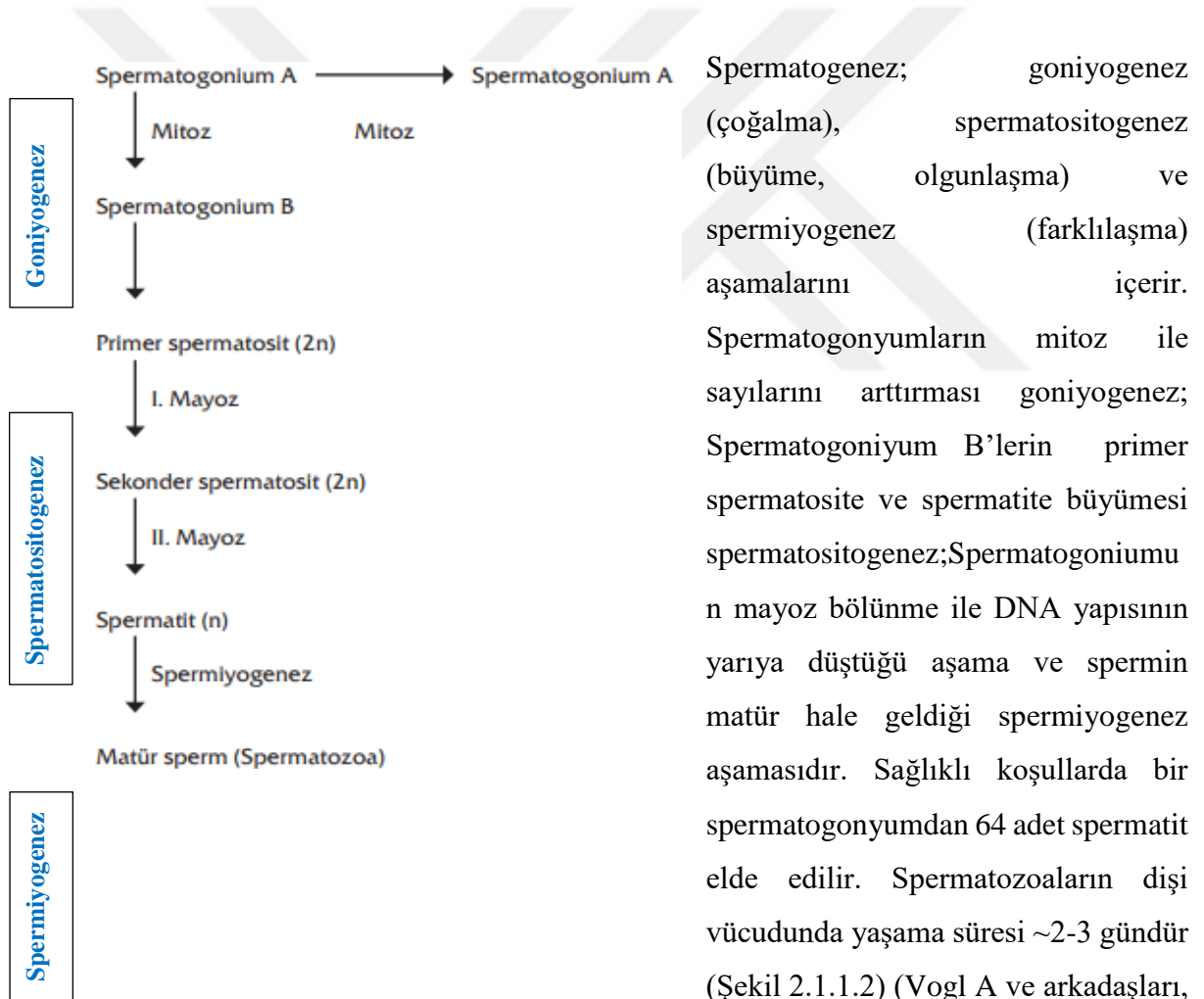
LH, Leydig hücreleri üzerinden testosteron salınımını uyarır. LH, sertoli hücrelerini de etkileyerek spermatogenez başlatır. Spermatogenez'in sürekliliğinde önemli ve gereklidir. FSH, sertoli hücreleri üzerinde testiküler sıvı yapımını, intraselüler androjen reseptör proteinlerinin (ABP) sentezini gerçekleştirir. FSH, Spermatogenez'in başlatılmasında önemlidir (şekil 2.1.1.1) (O'shaughnessy P ve arkadaşları, 2010).



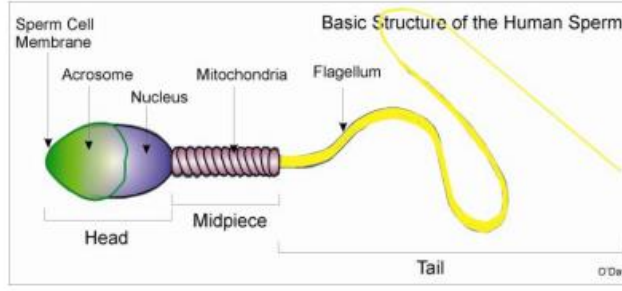
Şekil 2.1.1.1: Sperm Üretiminin Hormonal Kontrolü
(Dogantekin E ve Ozcan S. 2016).

Sertoli hücreleri germ hücreleri ile beraber testiste bulunur ve germ hücrelerine yapısal, immünolojik ve besinsel desteği sağlamla görevlidir. Testosteron testisin esas endokrin hormonudur ve spermatogeneze etkilerine ek olarak cinsel olgunlaşma, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, genital kanallar ve yardımcı bezlerin fonksiyonlarının sürdürülmesinde görevlidir. Dolaşım yoluyla tubuluslara gelen testesteronun ABP ile oluşturduğu yapı, spermatogoniumları uyararak mitozu başlatmaktadır (O'shaughnessy P ve arkadaşları, 2010).

Spermatogonyumlar mitotik bölünme ile Tip A (kök hücre) hücrelerini meydana getirir. Tip A spermatogonyumların bir kısmı kısıtlı sayıda bölünerek Tip B hücrelerini (primer spermatositleri oluşturan) oluşturur (Hai Y ve arkadaşları, 2014).



Şekil 2.1.1.2: Spermatogeneze (Akkuş M, 2016).



Şekil 2.1.1.3: Spermatozoa (olgun erkek eşey hücresi) (Danton H. O).

2.1.1.1. Semen (Ejakulat)

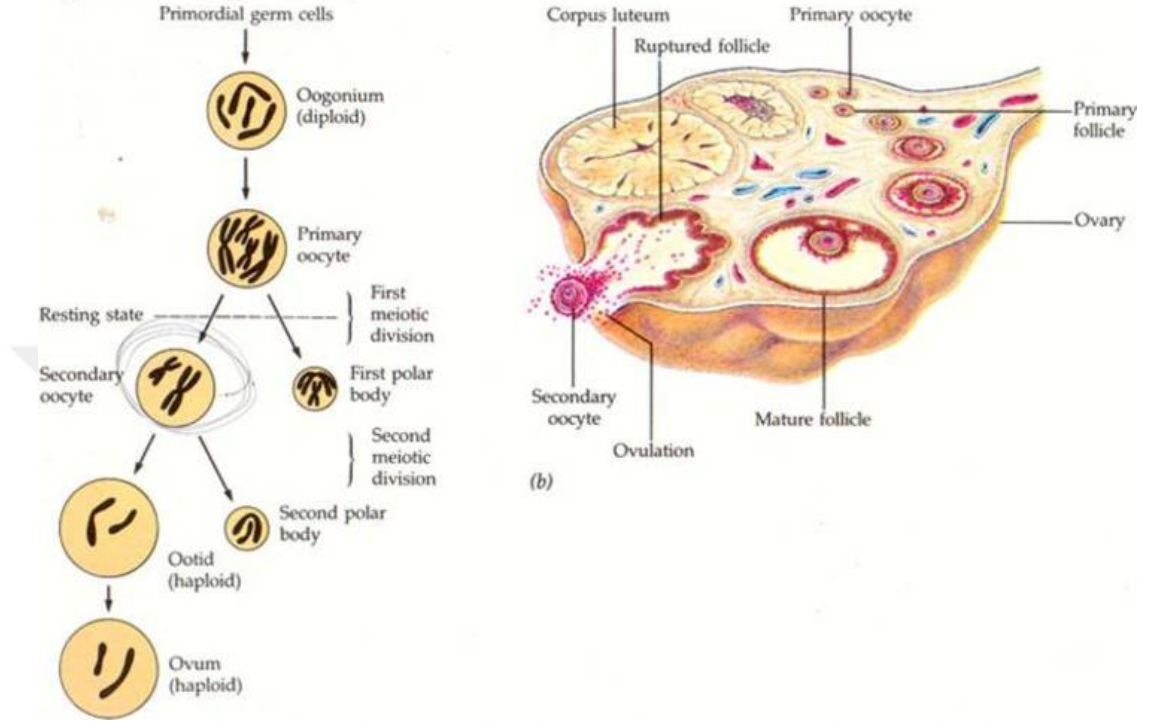
Testislerde yapımı tamamlanan spermatozoaların (%10) yanısıra epididimis, vas deferens, genital bezlere (v. seminalis, prostat, bulbouretralis gibi) ait salgıları içeren ortamdır. Spermatozoanın özellikleri yani vitalite, motilite ve morfoloji ve seminal sıvının içeriği de sperm fonksiyonu için önemlidir (Björndahl L ve Kvist U, 2003). Normal semen değerlerini içeren tablo ekte verilmiştir (Tablo 2.1.1.1).

Tablo 2.1.1.1 : Normal Semen Değerleri (WHO 1994, ESHRE 2010).

Kriter	Birim/Değer
Volüm	≥1,5 ml
Viskozite	≤2cm
PH	7.2
Viabilite	≥% 75
Konsantrasyon	>15 mil/ml
Total sperm	39 milyon

2.1.2. Oogenez

Ovaryum salgıladığı hormonlarla genital siklusu düzenler. Oogoniumlar, dişi cinsiyet hücrelerini oluşturan ilk hücrelerdir. Oogenez sonucunda ovum oluşur ve tüm olaylar ovaryum içinde gerçekleşir (Şekil 2.1.2) (Cooper, TG, 2010).



Şekil 2.1.2: Oogenez (Cooper, TG, 2010).

2.1.3. Folikülogenez

Folikül, ovaryumun fonksiyonel olan temel birimidir. Folikülün yapısını; oosit, oositi saran granüloza ve teka hücreleri oluşturur. Standart ve dinamik bir folikülogenez esnasında, her folikülün içerisinde oositin büyümesi ve olgunlaşması; granüloza ve teka hücrelerinin proliferasyon ve gelişmeleri son derece uyumlu bir şekilde gerçekleşir (Matur I, Solmaz S, 2010). Bu uyum ile olgunlaşan oositin, fertilizasyona ve ardından embriyonik gelişime hazır olması sağlanır (Elvin JA ve Matzuk MM, 1998).

İmmatür oositler büyüme ve gelişmeleri için granüloza hücrelerine; granüloza hücreleri de differensiyasyon, proliferasyon ve fonksiyon görmeleri için oosite ihtiyaç duyar. Bu dinamik etkileşim gelişim süresince devam eder. Gelişimin düzenlenmesinde hücre-hücre etkileşimleri, endokrin-otokrin-parakrin regülatörler, hücrelerarası bağlantılar etkin rol oynamaktadır. Memeli folliküllerinin gelişimini düzenleyen ana faktörün oosit olduğunu, Eppig ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sekonder follikülden izole ettikleri orta büyüklükteki bir oositi primordial folliküle transfer etmiş ve bu transferin folliküler gelişimi ve somatik hücre differensiyasyonu iki kat arttırdığını göstermişlerdir (Eppig JJ ve arkadaşları, 2002).

Kadının üremeyebilme süresini belirleyen overlerindeki primordial foliküllerin sayısıdır. Durağan fazda bekleyen primordial foliküller primer foliküllere dönüşerek büyümeye başlarlar ve sırası ile preantral ve antral aşamaya ulaşırlar. Antral aşamaya ulaşan foliküller gonadotropinlerin etkisi ile büyümeye başlar. Dominant folikül seçimi ve ovulasyon yaklaşık 2 hafta sürmektedir. Folikül büyümesinin antral ve sonrasına büyüme aşamaları gonadotropinlerin stimülasyonu ile ve endokrin kontrol altında gerçekleşmektedir. Antral evre öncesi folikül büyümesini yöneten faktörler ile primordial foliküllerin büyümeye başlamasının nedeni yıllarca bilinmezliğini korumuştur. Son yıllarda elde edilen veriler göstermektedir ki primordial bir folikülden antral folikül oluşumu tek bir hormon veya sinyal yolağından ziyade gonadotropinlerden bağımsız olarak overde üretilen büyüme faktörlerinin etkisi ile aylar içinde gerçekleşmektedir. Foliküllerin gonadotropinlere olan yanıtlarının modifikasyonu ve luteinizasyonun inhibisyonu gibi görevleri de bu büyüme faktörleri üstlenmektedirler (Öktem Ö, Urman B, 2012).

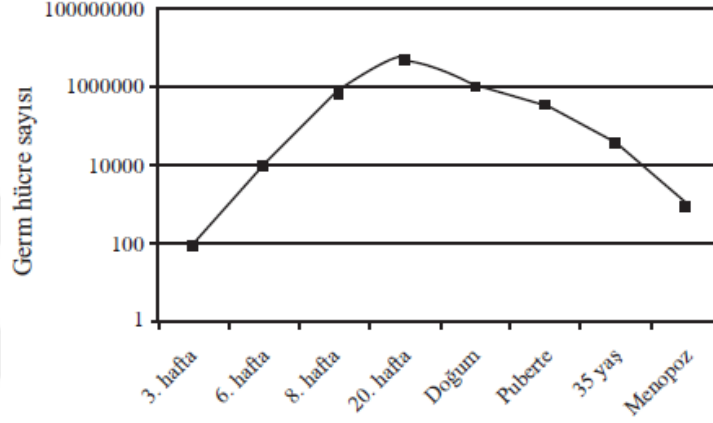
2.1.3.1. Primordial Germ Hücreleri

Germ hücre hattı, ilk olarak yolk kesesi duvarından farklılaşan, gelişimin 4. Haftası itibariyle belirginleşen hücrelerdir. Bu hücreler aktif olarak ileride erkekte spermatogonia ve dişide oogoniayaya farkanacakları ve gonadları oluşturmak üzere embriyonun arka duvarına göç etmektedirler. Bu primordial germ hücreleri (PGH), göç ederek vitellüs (yolk) kesesi duvarından bağırsak yolu ile genital çıkıntılara giderler (McNatty KP ve arkadaşları, 2000).

Oositlerin öncüleri (progenitor) ekstraembriyonik ektoderme komşu *bone morphogenetic proteinler* (BMP) 4 ve BMP 8b ile BMP2 sinyali ile gelişmektedir (Ying, Y ve Zhao, G, 2001). PGH insanda ilk olarak 3-4. gebelik haftalarında vitellüs kesesi arka duvarının endoderminde

belirirler (Öktem Ö, Urman B, 2012). 7. haftaya kadar gonadın germ hücreleri ile kolonizasyonu tamamlanır (Çelik Ö ve Yıldırım A, 2010).

Gonada ulaşan PGH daha hızlı mitozla kısa sürede 6. haftada ~10.000 iken 8. haftada ~600.000, 20. haftada ise ~6.000.000'a ulaşır. Bu dönemden sonra mitoz azalarak, 28. haftada sona erer. 20. haftadan sonra germ hücre sayısı düşmeye başlar (atrezi) ve yenidoğanda ~1-2.000.000, pubertede ~300-400.000 kadarı kalır (Şekil 2.1.3.1). Bu dengedeki bir bozulma, patolojik sonuçlar doğurmaktadır (Öktem Ö, Urman B, 2012).



Şekil 2.1.3.1: Germ hücrelerinin yaşa göre sayısal değişimi (Öktem Ö, Urman B, 2012).

2.1.3.2. Primordial Germ Hücrelerin Oosite Dönüşümü

PGH'ler overe ulaşınca ismi oogonia olur. Oogonia PGH'e göre daha hızlı mitotik aktivite gösterir. Mayoz bölünm öncesi çok sayıda mitoz bölünme geçirirler. Oogonaların mitotik aktivitesi anlaşıldığı üzere over rezervinin ne kadar olacağını da belirler. Mayoz öncesi son mitoz döngüsünde tamamlanmamış hücre bölünmesi ile oogonialar birbirlerine sitoplazmik köprülerle bağlanarak sinsisyum oluştururlar. Mayoza başlama sinyalinin diğer oogonialara da bu yolla aktarıldığı düşünülmektedir. Mayozun hemen öncesinde DNA sentezinin başlaması ile oogonial dönem sona erer ve oosit dönemi başlar. Meydana gelen oositlere primer oositler adı verilir. Mayoza giriş 8 ile 13. haftalar arasında olmaktadır ve Stra8 geni bu aşamada oldukça önemlidir (Baltus, A E ve arkadaşları, 2006).

2.1.3.3. Primordial Folikül Oluşumu

İnsanda primordial folikül gelişimi ~16. Haftada başlayıp ~6. aya kadar sürer. Over rezervini temsil eden primordial foliküller tek katlı yassı granuloza hücreleri ile çevrili, diploten (Mayoz I- Profaz) oosit'ten oluşur. Primordial foliküllerin granuloza hücreleri ile çevrenmesi oogonia'yı atreziden korur. Yenidoğanlarda olduğu gibi 28. haftadan sonra mayoza girmemiş oogonia da artık overde gözlenmemektedir (Çelik Ö ve Yıldırım A, 2010).

2.1.3.4. Primordial foliküllerin Primer Foliküle Dönüşümü

Primordial foliküller dormant fazdan büyümenin başlaması ile primer aşamaya geçerler. Primordial foliküllerin primer foliküle geçişi esnasında granuloza hücrelerinin yassı formdan kübik hale gelmesi, çapının artmasına neden olur (Rankin, T ve arkadaşları, 1996). Bu süreçte retinoblastoma proteini ve c-kitin rolü olduğu düşünülmekte ve çalışmalar devam etmektedir. Retinoblastoma proteininin ekspresyonu, büyüme fazındaki preantral follikülde en fazladır ve bir tirozin kinaz reseptörü olan C-kit, oositin eksprese edilmektedir. C-kit'in ligandı olan kök hücre faktörü (SCF) ise granuloza hücrelerinden eksprese edilmektedir.

Folikülogenezde oositin büyümesi, oositin eksprese edilen kit reseptörüne karşılık granuloza hücrelerinden salınan kit ligand etkileşimiyle düzenlenmektedir (Oktem O ve Oktay K, 2008).

2.1.3.5. Primordial Folikülden Primer Folikül Dönüşümü Aktive/İnhibe Eden Faktörler

Gelişen follikül havuzunda bazı folliküllerin gelişmesi, bunun yanında diğer folliküllerin gelişmelerinin durması anti-müllerian hormon (AMH) ile ilişkilendirilmektedir. Anti-müllerian hormon (AMH, Mullerian inhibiting substance) Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) ailesinin bir üyesidir (Durlinger, A L ve arkadaşları, 2002). AMH büyümekte olan foliküllerin granuloza hücrelerinden salınmakta olup ilerleyen yaş ve azalan over rezervi ile birlikte AMH düzeyleri de düşer. AMH'nin gelişen folliküllerden üretildiği ve bu üretilen AMH'nin komşu primordial folliküller üzerindeki negatif parakrin etkisi ile onların gelişimini inhibe ettiği düşünülmektedir (24). Primordial foliküllerin aktive olup büyümeye başlamasında rol alan bazı aktive edici sinyaller de bulunmaktadır (Tablo 1.2.3.5.1) (Oktem O ve Oktay K, 2008).

Tablo 1.2.3.5.1: Primordial Folikülleri Aktive Edici Faktörler

Sinyal/Faktör

- *Kit-ligand
- *BMP-4
- *BMP-7
- *BMP-15
- *FGF-2
- *KGF
- *GDF-9
- *LIF

Primordial foliküllerin primer foliküllere aktive olmaları, fetal hayatta başlayıp menopoza kadar sürmektedir. Primordial folikülleri durağan fazda tutan bazı inhibitör sinyaller bulunmaktadır (Tablo 1.2.3.5.2). İnhibitör moleküllerden biri veya birkaçının fonksiyonunu kaybetmesi ile primordial foliküller tekrar aktive olmaktadır (Oktem O ve Oktay K, 2008).

Tablo 1.2.3.5.2: Primordial Folikülleri İnhibe Edici Faktörler

Sinyal/Faktör

- *PTEN
- *Tsc-1/Mtorc1
- *Foxo3a
- *Foxo2
- *P27
- *AMH

2.1.3.6. Folikül Büyümesi

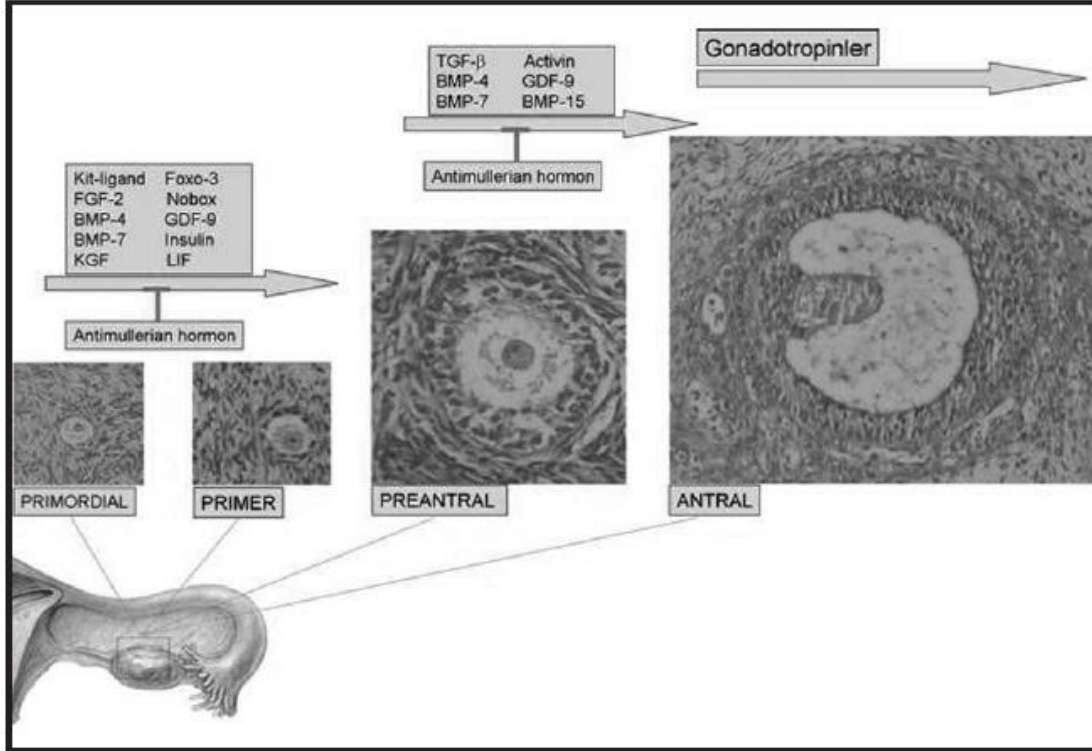
Granuloza hücrelerinin mitoz bölünmeler ile çok tabakalı hale gelmesiyle oosit çapında da bir artış gözlenir ve teka hücreleri, bazal lamina, zona pellusida oluşumu gerçekleşir. Granuloza ve oosit hücreleri arasında glikoprotein yapıda zona pellusida (ZP) matriksi salgılanır (primer follikül aşamasında). ZP'nin ZP1, ZP2 ve ZP3 olmak üzere üç glikoproteini bulunur ve ZP'nin major komponentlerinden olan ZP3 yokluğunda, farelerde, follikülogenezin devam ettiği ancak ovüle olduktan sonra oositlerin oviduktlara yapışması nedeniyle bu farelerin infertil olduğu görülmüştür (Matur I ve Solmaz S, 2010).

Folikül çapının ~2-3 katına çıkmasıyla antral safhaya geçilir. Bu sürecin gerçekleşmesi insanda aylar sürer ve gonadotropinlerden bağımsızdır. Primer folikülden preantral foliküle geçerken bazı aktive edici ve inhibe edici faktörler bulunmaktadır (Tablo 1.2.3.6) (Öktem Ö, Urman B, 2012).

Tablo 1.2.3.6: Folikül Büyümesini İnhibe ve Aktive Edici Faktörler

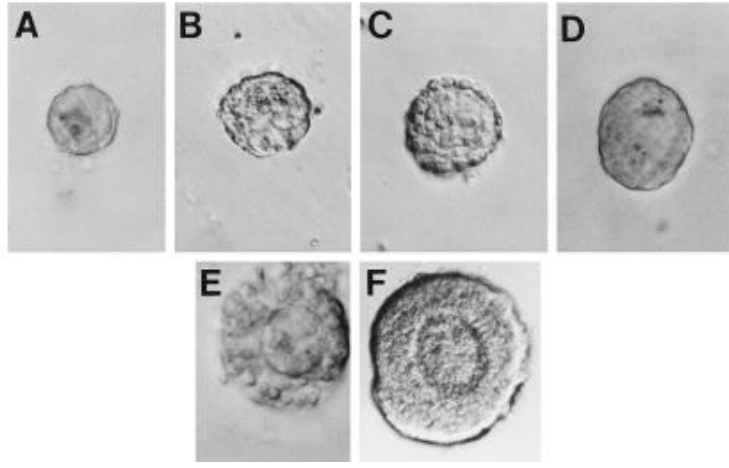
Aktive Edici Sinyal/Faktör
-Aktivinler (Özellikle A) (Granuloza Hücrelerinden Salınan)
-TGF-β (β1-2-3) (Granuloza ve Teka Hücrelerinden Salınan)
-BMP-4, BMP-7 (Teka hücrelerinden salınan)
-GDF-9, BMP15 (Oosit kaynaklı)
İnhibe Edici Sinyal/Faktör
-AMH (Granuloza Hücrelerinden Salınan)

Folikül büyümesine teka hücrelerinin katkısı; overde granuloza hücrelerine östrojen sentezi için prekürsörler sağlamaları, BMP-4 ve BMP-7 faktörleri ile folikülleri primer aşamadan itibaren büyütmede olmalarıdır ve bu faktörlerin FSH sinyal yolağını modifiye ederek östrojen sentezini uyarırken progesteron sentezini baskılamalarıdır (Öktem Ö, Urman B, 2012). Teka hücrelerinden salınan *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) ve *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) doğrudan etkisi yanında granuloza hücreleri ile etkileşerek Kit-ligand (KL) ekspresyonunu artırır ve folikül gelişimini uyarır (Şekil 2.1.3.6.1) (Kezele P ve arkadaşları, 2005).



Şekil 2.1.3.6.1: Folikül gelişimi ve gelişimde rol alan faktörler/hormonlar (Öktem Ö, Urman B, 2012).

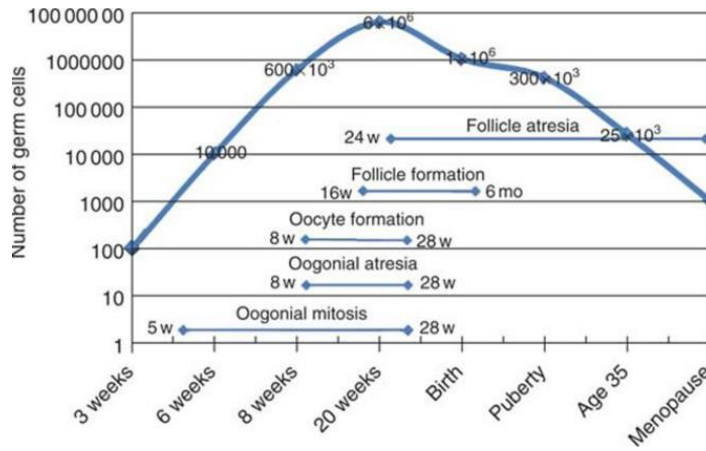
Granuloza hücreleri vaskülarize değilken teka hücreleri vaskülerize olması nedeniyle bazal lamina kan-folikül bariyeri gibi çalışır. Granuloza hücreleri ve oosit arasındaki bağlantı *gap junction* ağı ile sağlanır. *Connexin* proteinleri sayesinde hücreler arasındaki; metabolik değişim, sinyal iletimi ve moleküllerin geçiş işlevleri sürdürülür. Özellikle *Connexin 37* ve *43* proteinleri folikül gelişiminde etkin rol oynamaktadır (Şekil 2.1.3.6.2) (Juneja S.C. ve arkadaşları, 1999).



Şekil 2.1.3.6.2: İzole edilmiş insan ovarian folikül. A. Primordial folikül, B. Primer folikül, C. Tek katmanlı büyümüş granuloza hücreli primer folikül D. İki katmanlı folikül E. Preantral folikül (3 katmanlı) F. Preantral folikül (4 katmanlı) (Oktay K ve arkadaşları, 1997).

2.1.3.7. Folikül Seçimi

FSH folikül büyümesindeki kritik önemini antral dönemde gösterir. Belirli sayıda antral folikül FSH etkisi ile daha da büyüyerek dominant folikül seçilimine gider (Şekil 2.1.3.7) (38). Büyümenin devamında kritik olan; foliküllerin gonadotropinlere olan yanıtlarıdır. FSH'ya duyarlılığın artırılmasıyla dominant folikül seçilimine temel oluşturulur. Yapılan çalışmalar folikül seçim sürecinin otokrin-parakrin düzeyde lokal olarak salınan faktörler/hormonlar (Aktivin, BMP-6, GDF-9 ve BMP-15, BMP-2, BMP-3b, BMP-4, BMP-7 gibi) aracılığıyla olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin etkileşimleri ile folikül büyümesi ya da gerilemesi ve ovulasyon gerçekleşmektedir. Aktivin-A (granuloza kaynaklı), TGF- β ve BMP-6, BMP-4 ve BMP-7(teka kaynaklı) daha büyük preantral ve antral foliküllerden salınır ve küçük foliküller için androjen desteğini azaltarak büyümelerini engellerler (Mizunuma H ve arkadaşları, 1999).



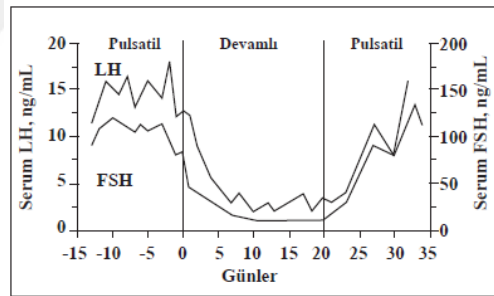
Şekil 2.1.3.7: Yaş artışına bağlı germ hücre sayısı değişimi (Oktem O ve Urman B, 2010).

2.1.4. Folikül Büyümesine Endokrin Açından Yaklaşım

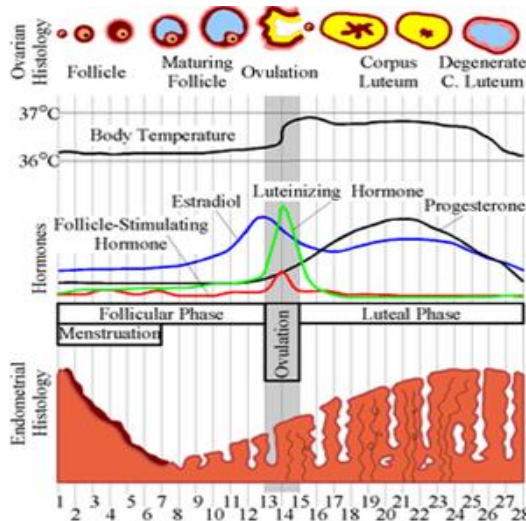
8. kromozomdan kodlanan bir hormon olan GnRH'nun günümüzde; GnRH-I, -II ve III olmak üzere 3 farklı izoformunun olduğu bilinmektedir. GnRH-I 'in aksine GnRH-II nin FSH ve LH salınımını uyarma etkinliğinin çok daha az olduğu çalışmalar ile gösterilmiş. Yani mevcut sonuçlar GnRH-II'nin asıl işlevinin gonadotropin salınımını sağladığı görüşünü desteklemektedir (Cheung, L W ve Wong, A S, 2008).

İnsanda GnRH salınımı çok karmaşık mekanizmalar içerir ve salınım düzeyinde karşılaşılan olumsuzluklar sonucunda FSH ve LH hormon düzeyi, over fonksiyon ve ovulasyon bozuklukları ile karşılaşılmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizmde puberte gelişiminin olmaması örneği verilebilir (Falardeau J ve arkadaşları, 2008).

GnRH, tüm üreme sisteminde fonksiyonel bir öneme sahiptir ve FSH ve LH salınımını uyarır, FSH ve LH da gonadlarda östrojen, testosteron, progesteron ve androstenedion ile inhibin, aktivin gibi faktörlerin salınımına yol açar. GnRH'nın pulsatil salınması ile FSH ve LH salgısını uyarıcı yönde etki gösterirken; sürekli salınımı FSH ve LH salgısını durdurucu yönde etki eder (Şekil 2.1.4.1). GnRH salınımıyla puberte başlamaktadır (Şekil 2.1.4.2) (Hall, J E ve arkadaşları, 2009).



Şekil 2.1.4.1: GnRH salınımına bağlı olarak FSH ve LH düzeylerinin değişimi (<http://www.gettyimages.com>).



Şekil 2.1.4.2: Menstrual siklus (<http://www.gettyimages.com>).

2.1.4.1. Ovulasyon

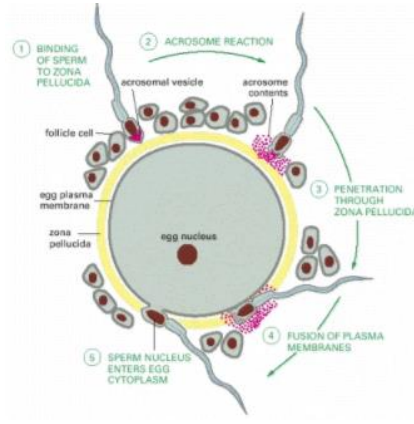
Ovulasyon LH seviyesinin maksimuma ulaşmasıyla başlar. Ovulasyondan hemen önce ya da ovulasyon sırasında I. Mayoz bölünme gerçekleşir. I. mayoz bölünme sonunda bir sekonder oosit bir de polar cisimcik meydana gelir. Her ikisi de 23 kromozoma sahiptir ve DNA miktarı $2n$ 'dir. Sekonder oosit II. Mayoz bölünmeye giderek fertilizasyonla şişer ve 1dk içerisinde yırtılır.

Ovulasyonda sekonder oositin atılmasıyla graff folikülünün kalan kısmında teka interna içeriye doğru girinti yapar ve teka damarlarının da yırtılmasıyla açığa çıkan kan, folikül içerisine sızarak dolar. Oluşan bu yapıya "corpus luteum hemorojiam" adı verilir (Oktem O ve Urman B, 2010).

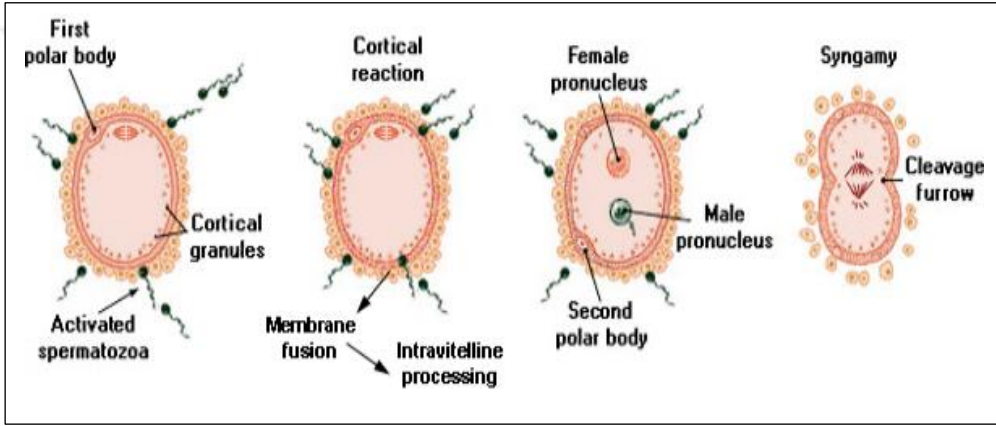
Granüloza ve teka hücreleri büyürken içlerine lutein pigmenti ve lipid birikir. Pigmentin rengi sarı olduğu için oluşan yapıya da corpus luteum (sarı cisim) adı verilir ve östrojen ve progesteron salgılamakla görevlidirler. Gebelik yok ise corpus luteum 10 gün kadar varlığını sürdürür ve sonra kaybolur (Oktem O ve Urman B, 2010).

2.2. İMPLANTASYON ÖNCESİ EMBRİYO SÜRECİ

Tuba uterinanın ampulla bölgesinde dişi ve erkek gametlerin birleşmesi ile gerçekleşir (Şekil 2.2.1). Spermiumlar dişi genital yollarında ~24 saat canlılığını koruyabilmektedir. Dişi genital sistemine giren spermiumlar dölleme yeteneğinde değildir. Dölleyebilme yeteğini kapasitasyon ile kazanmaktadır. Kapasitasyon dişi genital yollarında ilerledikçe kazanılır ve yaklaşık 7 saat sürer. Akrozom bölgesindeki glikoprotein kılıfının ve seminal plazma proteinlerinin ortamdaki uzaklaştırılması ile kapasitasyon kazanılır. Akrozom reaksiyonunun Hyaluronidaz, Tripsin benzeri maddeler, Akrozin enzimlerinin etkisi ile tamamlanması gerçekleşir. Zona pellicuda (ZP3)'ya penetrasyon sırasında spermium ve oosit membranları kaynaşır ve spermium hücre membranını dışarıda bırakarak sadece baş ve kuyruk kısmı ile birlikte içeri girer. Erkek ve dişi pronukleusları kaynaşır ve iki pronukleusda DNA replikasyonu olur (Şekil 2.2.2) (Alberts B ve arkadaşları, 2002).



Şekil 2.2.1: Akrozom reaksiyonu, Penetrasyon, Membran Fisyonu (Alberts B ve arkadaşları, 2002).



Şekil 2.2.2: Fertilizasyon ve Pronükleus kaynaşmasının gösterilmesi (Alberts B ve arkadaşları, 2002).

Fertilizasyonun devamında diploid sayıda kromozom, klivaj (yarıklanma) oluşumu, eşey belirlenmesi gerçekleşir. Fertilizasyon normal şartlarda 12-24 saat içinde gerçekleşir (Alberts B ve arkadaşları, 2002).

2.2.1. Fertilizasyon Aşamaları

- I.Spermium korona radiatadan geçer,
- II.Spermium zona pellusidadan geçer,
- III.spermium ve oosit hücre membranlarının birleşir,
- IV.Sekonder oosit mayoz II'yi tamamlar ve ardından dişi pronukleus oluşur,
- V.Erkek pronukleusu oluşur,
- VI.Dişi ve erkek pronukleusunun fizyonu gerçekleşir (Alberts B ve arkadaşları, 2002).

2.2.2. Embriyo Takibi

Fertilizasyon sonucunda oluşan hücre zigottur ve yeni bir insanın başlangıcıdır. Zigot yarıklanma (klivaj) sürecine girer ve mitotik faz başlar. Her bir hücreye blastomer denir. Yarıklanma sürecinde zigotun boyutunda değişme gözlenmezken blastomerler küçülür. Fertilizasyon sonrası zigot; ~22-30 saatte 2 blastomere; ~2. günde (30-40 saat) 4 blastomer; ~3. günde (40-72 saat) 12-16 blastomer (erken morula); ~4. günde (72-96 saat) 16-32 blastomer (geç morula) ulaşır. Geç morulanın içerisine hücrelerden sıvı salgısı ile merkezinde bir boşluk (blastosöl) oluşur ve oluşan yapı blastosistir (ESHRE, 2016).

2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Overian hiperandrojenemi sendromu olarakta bilinir. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (Pişkinpaşa S, Yıldız O,B, 2005).

1958'de McArthur ve arkadaşları benzer belirtiler ile gelen hasta gruplarında idrar LH seviyesinin yüksek olduğunu saptamışlar. Yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanıda bu tarihten itibaren kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda serum LH/FSH oranının yüksek bulunması ile de bu kriter tanıda yerini almıştır. 1981'de Saurberi ve Cooperberg tarafından ilk kez USG'de polikistik over görüntüsü alınmıştır. Daha sonraki çalışmalar transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kullanımının değerlendirilmede daha üstün olduğu göstermiştir (Hreinsson, J G ve arkadaşları, 2002).

2.3.1. Tanı

En yaygın kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta belirlenmiştir (8). Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden düzenlenmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler dışlandıktan onra sendrom tanısının üç

kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir Tablo2.3.1)(Rotterdam ESHRE/ASRM, 2003).

Tablo 2.3.1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2003).	
1990 NIH Tanı Kriterleri	2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*
Kronik anovülasyon	Oligo-anovülasyon
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
	Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.	

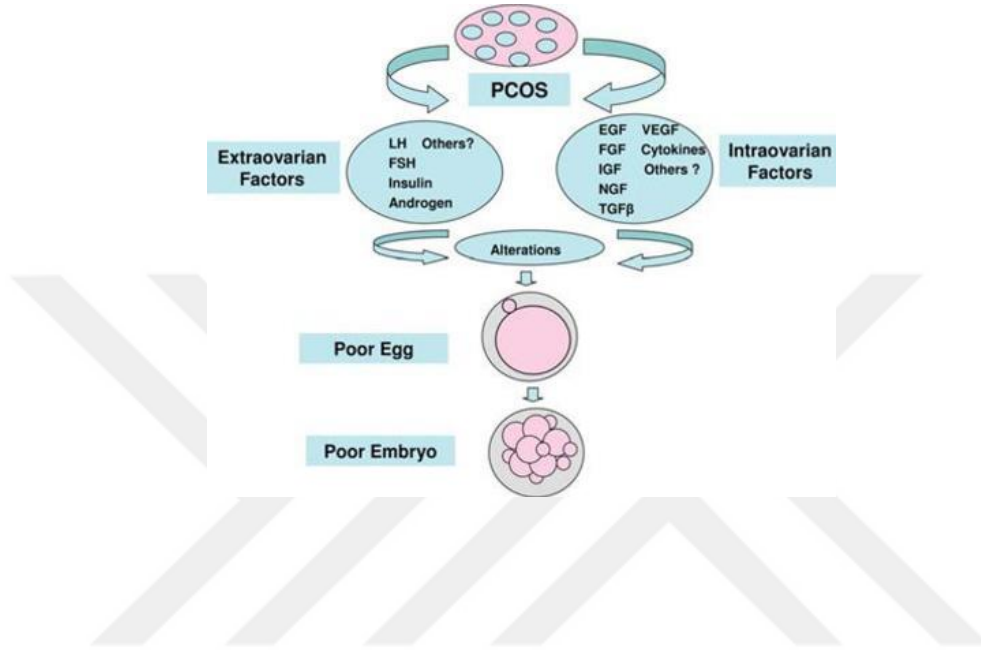
Kronik anovülasyonun infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, tip II DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır (Pişkinpaşa S, Yıldız O,B, 2005).

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, vs.), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma,vs) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite birlikteliği de %40-60 düzeylerinde görülmektedir (60). PKOS'li olgularda menstrüel siklusları sıklıkla düzensiz olmakla birlikte, %20 sıklıkta ise düzenli olabileceği bildirilmiştir (Pişkinpaşa S, Yıldız O,B, 2005).

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsütizm olarak tanımlanır (Hatch R ve arkadaşları, 1981). Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenemi gözlenir. Bu bulgulara ek olarak LH ve

LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. %25-60 kadar olguda da insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanabilir (Legro RS ve arkadaşları, 1998).

PKOS'lu bireylerde normal overe kıyasla yaklaşık 6 kat daha fazla preantral folikül vardır. Bazı genlerin ekspresyonundaki bozukluk oosit kalitesinde bozulmalara neden olmaktadır (Şekil 2.3.1) (Wood JR ve arkadaşları, 2007).



Şekil 2.3.1: PKOS'li bireylerde IVF başarısını olumsuz yönde etkileyen faktörler (Qiao J ve Feng HL, 2010).

2.4. İNFERTİLİTE

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az iki yıl düzenli cinsel ilişkisine rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır (Kandemir Deniz, Y, 2013).

2.4.1. Açıklanamayan İnfertilite

Bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edemeyen çiftlerde yapılan temel değerlendirmede (sperm analizi, ovulasyon testleri, kavite ve tubalarda patoloji olmadığını gösteren histerosalpingogram) ve ultrasonografik değerlendirmenin temel değerlendirmeye eklenmesi ile herhangi bir patolojiye rastlanmaması olarak tanımlanmaktadır (Mutlu M.F ve arkadaşları, 2013).

3. MATERYAL-METOD

2016 ile 2017 tarihleri arasında Ota-Jienemed Hastanesi IVF Merkezi'ne başvuran PKOS (31) ve açıklanamamış infertilite (115) tanısı almış, ICSI ile IVF (yardımcı üreme tekniği) tedavisi gören 146 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu olarak açıklanamayan infertiliteli hastalar kullanılmıştır. Başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 20 yaş üstündeki ve 40 yaş altındaki ve eşlerinde erkek faktörü bulunmayan (normal semen analizi) kadınlar çalışmada değerlendirilmiştir.

Oosit Toplama

Overlerin stimülasyonu, GnRH analogları yada folikül stimulan hormonlar (FSH) birlikte kullanılarak indüksiyon protokolü gerçekleştirildi. Hastanın folikülleri yeterli büyüklüğe (18 mm ve üzeri) ve östrojen seviyesi istenilen seviyeye ulaştığında HCG enjeksiyonu yapılarak 35-36 saatler arasında OPU işlemi yapıldı. İşlem sonrası oositler SSM içine alınarak 2 saat beklemek üzere %6 CO₂ ve %5 O₂ içeren 37°C inkübatöre alındı. 2 saat sonunda hyaluronidaz enzimi yardımı ile mHTF içerisinde oosit kumulus disseksiyonu gerçekleştirildi ve M2 fazındaki oositler ayrılarak ICSI işlemine kadar kültür mediumuna alındı.

Sperm Hazırlığı

Hastaların eşlerinden alınan sperm örneklerinde 3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi, makroskobik fiziksel analiz ve mikroskobik olarak Kruger kriterlerine göre morfoloji değerlendirmesi bulunmaktadır(74). Mikroskobik değerlendirme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) laboratuvar kılavuzuna göre; sperm konsantrasyonu, semen volümü, sperm motilitesi ve morfolojisi kaydı değerlendirilmiştir (74). Sperm hazırlığı için standart olarak tüm vakalara Isolate Sperm Speration Medium kullanılarak gradient yöntemi uygulanmıştır.

Mikroenjeksiyon İşlemi (ICSI)

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

Fertilizasyon ve Embriyoların Değerlendirilmesi

Mikroenjeksiyon işleminden sonra birinci gün sabahı 16-18 saatlerde döllenme kontrolleri yapıldı. Embriyolar transfer edilecekleri yada dondurulacakları güne kadar 4.gün hariç diğer günler kontrol edildiler. Embriyoların ilk 3 günlük gelişimlerinden fertilizasyon, 2.gün,3. Gün ve 5. Gün embriyo değerlendirmeleri sisteme yüklendi.

Bu çalışmada yapılan işlem verilerinden kadın ve erkek yaşı, VKI, hormon parametreleri (FSH, HCG günü E2, LH, inhibin B, AMH, LH/FSH), total oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, total embriyo sayısı, embriyo takibi, GV, Dejenere, MI, MII, erken bölünme, sperm parametreleri ve gebelik oranları değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İstatistik Değerlendirmesi

Çalışmadaki hastalara ait sayısal veriler/bulgular Independent T Test, Kruskal Wallis Test, Anova ve ROC analizi ile değerlendirilmiştir.

PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre; hastaların eşlerine ait sperm parametreleri, yaşları değerlendirildiğinde aralarında anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır.

Klinik açıdan hastaların eşlerine ait semen değerlendirildiğinde de ölçülen parametre değerleri referans değerleri arasında yer almaktadır.

Tablo 4.1.1: Sperm Analizi ve Erkeğin Yaşına Ait Veriler

Değişken	Kontrol Grubu	PKO Grubu	P Değeri
Erkek Yaşı	35,65 ± 5,37	34,34 ± 6,62	AD
Sperm Konsantrasyonu	61,15 ± 47,12	54,47 ± 54,12	AD
Motilite	30,69 ± 15,97	29,65 ± 14,65	AD
Morfoloji	3,76 ± 3,55	3,40 ± 3,23	AD

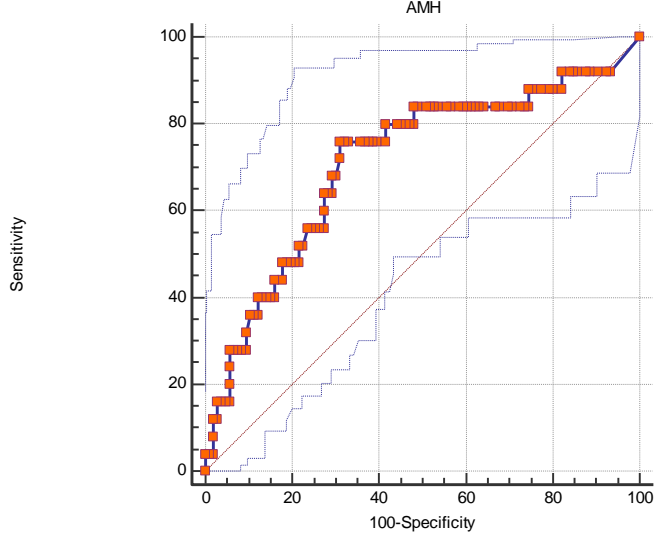
Erkek faktörünün olmadığı gösterilen PKOS hastaları ve kontrol grubunun değerlendirilmesi yapılmıştır. PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre Vücut Kitle İndeksleri (VKI), AMH, LH/FSH ve Antral Folikül Sayısı (AFS) verileri anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte, uygulanan Gonadotropin tedavi düzeyleri düşüktür (Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2: Demografik ve Endokrin Verilerin Analiz Sonuçları

Değişken	Kontrol Grubu	PKO Grubu	P Değeri
Kadın Yaşı	32,24 ± 4,89	31,42 ± 5,93	AD
VKI (BMI)	24,48 ± 4,35	28,50 ± 5,03	0,013
Toplam Ünite (Gonadotropin)	2629,13 ± 1168,51	1748,27 ± 613,82	0,002
HCG Günü E2	1173,43 ± 866,85	2264,83 ± 1794,5	AD
Inhibin B	79,69 ± 49,78	74,80 ± 47,83	AD
AMH	2,92 ± 2,14	5,76 ± 3,02	0,0002
FSH	6,56 ± 2,30	5,67 ± 2,93	AD
LH	2,91 ± 1,24	3,76 ± 1,07	AD
LH/FSH	0,55 ± 0,24	0,84 ± 0,22	0,032
AFS	6,98 ± 3,55	15,28 ± 6,76	0,0001

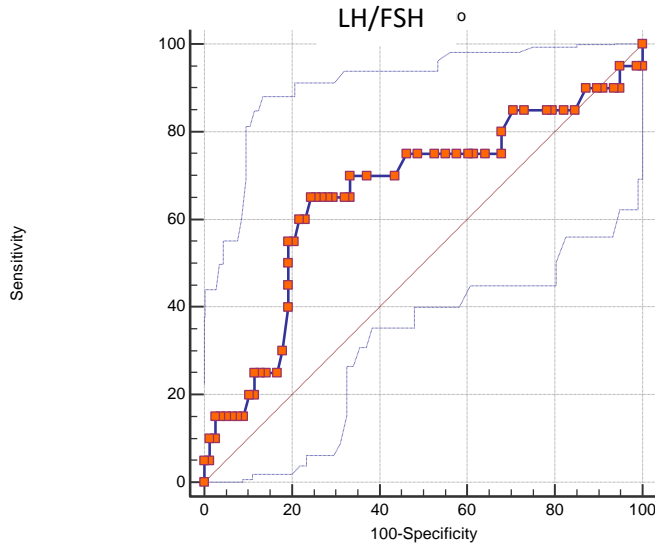
AMH ve LH/FSH'm Gebeliği Öngörmesi

- AMH değerinin ortalama 3,25 ng/ml üzerinde olması ile gebelik şansını yükseltmekte olup, sensitivitesi %76, spesifitesi %69'dur (P=0,006) (Grafik 4.1.1).



Grafik 4.1.1: AMH'nun gebelik şansına sensitivitesi ve spesifitesi

- LH/FSH oranı 0.68 altında seyretmesi halinde gebelik şansını düşürmekte olup sensitivitesi %65, spesifitesi %76'dır (P=0,032) (Grafik 4.1.2).

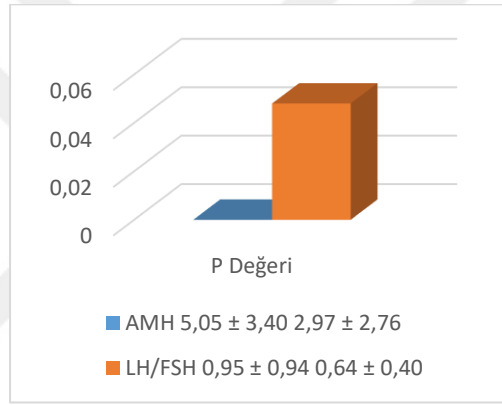


Grafik 4.1.2: LH/FSH oranının gebelik olasılığı üzerine etkisi

- AMH ve LH/FSH düzeyi gebe olan PKOS'lu hastalarda gebe olmayan PKOS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1.3) (Grafik 4.1.3).

Tablo 4.1.3: PKOS Gebelik Verileri

	Gebelik Varken PKOS Hastalarına Ait Veriler	Gebelik Yokken PKOS Hastalarına Ait Veriler	P Değeri
AMH	5,05 ± 3,40	2,97 ± 2,76	0,03
LH/FSH	0,95 ± 0,94	0,64 ± 0,40	0,048



Grafik 4.1.3: PKOS Gebelik Oranlarının Gösterilmesi

PKOS hastaları ve kontrol grubuna ait embriyo parametreleri incelendiğinde PKOS'li hastalarda diğer gruba göre total oosit sayısı, GV ve dejenere oranı anlamlı düzeyde ($P<0,05$) yüksek bulunmuştur. Ancak iki grup arasında total embriyo, Mayoz I (MI), MII, Klivaj oluşumu, PN skoru, bölünmeler ve gebelik oranları anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.1.4: Embriyo Takip Verileri

Değişken	Kontrol Grubu	PKO Grubu	P Değeri
Total Oosit	7,97 ± 4,27	11,22 ± 6,78	0,01
Granüllü Oosit	4,27 ± 2,76	4,03 ± 3,24	AD
Total Fertilize Oosit	4,39 ± 2,9	5 ± 3,17	AD
Total Embriyo	4,47 ± 2,80	4,93 ± 3,37	AD
Total Grade 1	2,70 ± 1,77	2,73 ± 1,93	AD
Total Grade 2	2,03 ± 1,34	2,45 ± 1,26	AD
GV	1,054 ± 1,422	2,263 ± 2,88	0,011
Dejenere	0,608 ± 0,962	1,31 ± 2,08	0,032
MI	0,123 ± 0,406	0,105 ± 0,315	AD
MII	6,13 ± 3,55	7,63 ± 4,42	AD
Erken Klivaj	1,72 ± 0,44	1,75 ± 0,43	AD
2. Gün 4 Hücre	3,16 ± 2,2	3,25 ± 2,21	AD
3. Gün 8 Hücre	2,79 ± 1,65	2,66 ± 1,68	AD
PN Skor1	4,27 ± 2,88	5,17 ± 3,08	AD
Nükleolus Z1 Skoru	2,87 ± 2,84	2,95 ± 2,31	AD
Nükleolus Z2 Skoru	2,34 ± 1,55	2,65 ± 1,33	AD
Gebelik Oranı (12 hafta)(%)	22	23,4	AD

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Polikistikover sendromlu hastalarda hormon parametrelerindeki değişimin embriyo kalitesine ve gebelik oranlarına etki gösterip göstermediğine, etkisi var ise ne düzeyde etki gösterdiğini anlamaya yönelik retrospektif nitelikte bir çalışma amaçlanmıştır. Polikistik over sendromu reproduktif endokrinoloji alanında yaklaşık olarak kadınlarda %6 civarında ortaya çıkan bir problemdir. Reproduktif hormonların dengesinde görülen anormallikler anovulasyon, hiperandrojenizm, ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile sonuçlanmaktadır. Günümüzde Polikistikover sendromlu hastalarda hormonal parametrelerin değerlendirildiği oldukça fazla literatür bilgisi bulunmaktadır. Ancak embriyo takibinde demografik verilerin ve hormon parametrelerinin birlikteliğine yönelik az literatüre rastlanmaktadır. PKOS'lu hastaların oosit ve embriyo kalitesini arttırmaya ve sağlıklı gebelikle sonlandırılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Bilindiği üzere PKOS'lu hasta grubunda oositin büyümesi, gelişmesi oldukça önem taşımaktadır. Birçok faktörün etkisi ile maturasyonu, embriyo gelişimi vs. kontrol edilmektedir. Bu faktörlerden birisi de C-kit reseptörü ve ligandı arasındaki etkileşimdir. Follikülogenezde oositin büyümesi, oositin eksprese edilen kit reseptörüne karşılık granuloza hücrelerinden salınan kit ligand sinyalizasyonu ile düzenlenmektedir. Son yıllarda transjenik fareler üzerinde yapılan çalışmalar; over içindeki (oosit, granuloza ve teka hücreleri, stroma) sinyallerin otokrin-parakrin etkileşimleri ile primordial foliküllerin primer basamağa ulaştıklarını göstermektedir (Oktem, O ve Oktay, 2008). C-kit ve ligandının etkileşimi ile uyarılan yolağın eksikliği durumunda, fare oositleri primordial aşamadan ileri gelişim gösterememiştir. Bu nedenle, c-kit'in, primer follikül gelişimde rolü olduğu düşünülmektedir (Lange U C ve arkadaşları, 2003).

AMH'nın primordial folikülden primer foliküle geçişi inhibe ettiği günümüzde yapılan çalışmalar ile artık bilinmektedir. AMH geni olmayan farelerde primordial foliküllerden primer folikül gelişiminin hızlı olduğu gösterilmiştir (Durlinger, A L ve arkadaşları, 2002). AMH son zamanlarda over rezervinin bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır. Siklus içi ve sikludan siklusa düzeyleri az değişkenlik göstermesi özelliği onu over rezervinin iyi bir belirteci yapmaktadır (Ebner, T ve arkadaşları, 2002). Antimüllerian hormon seviyesinin PKOS olgularında normal olgulara göre 2-3 kez daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Wiweko B ve arkadaşları, 2014). Bizim çalışmamızda da bu şekilde sonuç elde edilmiştir (Tablo 4.1.2).

Yüksek AMH düzeylerinin FSH salgısı üzerine baskılayıcı etki yaptığı ve foliküler büyümeyi, FSH ve LH reseptör ekspresyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (Skalba P ve arkadaşları, 2011). Yapmış olduğumuz çalışmada da yine PKOS'lu hastalarda AMH düzeyi açıklanamayan infertiliteli hastalara oranla yüksek bulunmuştur. Yani PKOS'lu hastalarda primordial folikülden primer foliküle geçiş aşamasında bir inhibisyonun olduğunu elde ettiğimiz folikül sayısı ve AMH düzeylerine bakarak mevcut literatürleri destekleyerek söyleyebiliriz (Tablo 4.1.2) (Sahmay S ve arkadaşları, 2013). PKOS'lu hastalarda foliküllerin dominant hale gelmesini önleyen bir bariyer olduğu düşünülmektedir. Çok düşük FSH düzeylerine ek olarak yüksek AMH seviyesi foliküllerin FSH 'ya duyarlılığını azaltmaktadır. Bu da sonuçta Foliküllerin dominant aşamaya gelmesini engellemekte ve küçük antral foliküllerin birikimine yol açmaktadır (Linda Sundvall, 2015).

PKOS'lu bireylerde serum ve folliküler sıvıda AMH düzeyi testosteron ve LH düzeyi ile orantılı olarak artmaktadır. PKOS'lu hastalarda serum ve özellikle de foliküler sıvıdaki artmış AMH'nin oosit maturasyonunu, gelişimini ve embriyo kalitesini bozabileceği bildirilmiştir (Qiao J ve Feng HL, 2010). Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda PKOS'lu hastalarda total oosit sayısı anlamlı oranda ($P<0,05$) yüksek bulunmasına rağmen yüksek GV ve Dejenere embriyo bulgularının da olması ($P<0,05$) söz konusu literatürü destekler niteliktedir (Tablo 4.1.4).

İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi sırasında yumurtalık rezervi farklı olan kadınlarda kontrollü ovaryum hiperstimülasyon sonuç parametreleri ile anti-Müllerian hormon (AMH) serum seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi yapılmış ve AMH'nin follikülogenez ve baskın folikül seçimi sürecinde oynadığı önemli rolü vurgulamıştır. Serum AMH seviyeleri, IVF için GnRH antagonist protokolü sırasında kademeli olarak düşmektedir (Melado Vidales L ve arkadaşları, 2017).

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (Franks S, 1989). Çalışmamızdaki hasta verilerine bakıldığında açıklanamayan infertiliteli gruba oranla PKOS'li hastalarda LH düzeyleri oransal olarak yüksek ama anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmamıştır ($P>0,05$). Ancak LH/FSH oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($P<0,05$) (Tablo 4.1.2).

Örneklemin büyütülmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. S.Chun tarafından 2014 te yapılan bir çalışmada PKOS olgularında serum LH/FSH değerlerinin Total folikül sayısı ve ovaryum volümü ile istatistiki olarak pozitif korelasyon gösterdiği bildirildi. Bizim çalışmamızda ise LH/FSH değerinin gebeliği öngörmeye kullanılabilen bir parametre olabileceği ortaya çıkmıştır (Tablo 4.1.3) (Jayasena CN ve Franks S, 2014). Ayrıca çalışmamızda PKOS olgularında gebe olan grupta LH/FSH oranının daha yüksek olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.1.3).

Çalışmamızda PKOS olgularında embriyo gelişim parametrelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 4.1.4). Bu sonuç Linda Sundvall ve ark. 2015 de yaptıkları çalışma ile benzerlik taşımaktadır (Sundvall L, 2015).

Zhang F. ve ekibi Polikistik Over Sendromu (PKOS) hastalarının yumurtalık cevabını öngörmeye serum anti-mullerian hormon (AMH) ve inhibin B (INHB) 'nin klinik değerini araştırmışlar ve PKOS hastalarının ovaryen yanıtını öngörmeye serum AMH ve INHB düzeylerinin yüksek klinik değeri olduğu öne sürmüşlerdir ($p<0,05$). Yapmış olduğumuz çalışmada PKOS ve Açıklanamayan infertiliteli hastalar arasındaki değerlendirilmede inhibin B düzeyi anlamlı değilken; serum AMH düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Zhang F ve arkadaşları, 2017). Araştırmacılar tarafından AMH düzeylerinin, çeşitli yolları kullanabilen bazı intraovaryan otokrin veya parakrin mekanizmaları tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Foliküler fazda AMH düzenlemesini aydınlatmak için daha ileri araştırmaların yapılması gerekliliği açıktır.

VKI normal sınırlarda olanlara göre PKOS hastalarında VKI yüksek olan veya obez PKOS hastalarında daha yüksek LH seviyeleri kaydedilmiştir. AMH ve LH düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterilmişlerdir (Panidis D., 2005). Obez kadınlarda düşük LH konsantrasyonlarının periferik yağ dokusundaki androjenlere östrojenlere artmış aromatisasyonun bir sonucu olduğu ve LH baskılanmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (Katsikis I ve arkadaşları, 2011). Obezitenin AMH katabolizmasını etkileyebileceğini, obezitenin yumurtalık potansiyelini azaltabileceğini veya obezitenin yumurtalık fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (Karkanaki A ve arkadaşları, 2011). Yapmış olduğumuz çalışmada açıklanamayan infertiliteli hastalarda PKOS'li hastalara oranla otalamada LH düzeyi daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.1.2). Ancak VKI, literatür ile uyumlu olarak PKOS'li hastalarda daha yüksek ortalamaya sahiptir.

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

Farklı serum AMH konsantrasyonları, oosit maturasyonu ve kalitesi, embriyo gelişimi ve IVF-ICSI (In-vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) sonuçları ile yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Stracquadanio M ve arkadaşları, 2017).

PKOS'lu hastalardan olgunlaşmamış oositlerin izole edilmesinden önce rekombinant FSH ile muamele edilmesi, oositlerin olgunlaşma potansiyelini ve bölünmüş embriyoların implantasyon oranını artırabileceği gösterilmiştir (Mikkelsen AL ve arkadaşları, 2001). Çalışmada embriyo kalitesinin artırılmasında tedavinin önemi vurgulanmıştır.

ÖZ DEĞERLENDİRME

PKOS'un tam fizyopatolojisi ve başlangıcı henüz aydınlatılamamıştır. Yapmış olduğumuz çalışma PKOS'lu hastaları endokrin yönden değerlendirilmesinde yardımcı olması ve embriyolarının doğru takibi için iyi bir ön çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızda LH/FSH değerinin gebeliği öngörmede kullanılabilen bir parametre olabileceği ortaya çıkmıştır (Tablo 4.1.3). Ayrıca çalışmamızda PKOS olgularında gebe olan grupta LH/FSH oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. AMH parametresi ile birlikte LH/FSH oranının; tanı, tedavi ve embriyo takibinde kullanılmasının önemi bu çalışma ile vurgulanmaktadır.

Elde ettiğimiz veriler ışığında PKOS'lu hastalarda total oosit sayısı anlamlı oranda ($P<0,05$) yüksek bulunmasına rağmen yüksek GV ve dejenere embriyo bulguları da çalışma ile gösterilmiştir (Tablo 4.1.4).

Örnekleme sayısının artırılarak yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar ile daha anlamlı veriler elde edilmesi önerilmektedir.

PKOS'a eşlik eden biyokimyasal anormalliklerin IVF'te dikkate alınması ve PKOS'lu kadınlarda özellikle androjenlerin ve AMH'nin olası rolünü belirlemek için uzunlamasına takip ile daha geniş kohort çalışmalarının yapılması gerekliliği açıktır.

6. KAYNAKLAR

Adashi, E Y, Resnick, C E, Hernandez, E R, May, J V, Purchio, A F, and Twardzik, D R, (1989), Ovarian transforming growth factorbeta (TGF beta): cellular site(s), and mechanism(s) of action. *Mol Cell Endocrinol*; 61: 247- 56.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2002), *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science.

Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE., (2005), Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:1929-35.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO, (2004), The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:2745-9.

Baerwald, A R, Adams, G P, and Pierson, R A, (2003), Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*; 69: 1023- 31.

Baltus, A E, Menke, D B, Hu, Y C, Goodheart, M L, Carpenter, A E, de Rooij, D G, et al., (2006), In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. *Nat Genet*; 38: 1430- 4.

Björndahl L., Kvist U., (2003), Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reprod Biomed Online*;7: 440–448.

Carlsson IB, Scott JE, Visser JA et al., (2006), Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Human Reproduction*; 21(9): 2223-2227.

Carmina E, Lobo RA., (1999), PKOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol*; 84(6): 1897-9

Cheung, L W and Wong, A S, (2008), Gonadotropin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues. *FEBS J*; 275: 5479- 95.

Cooper, TG., (2010), “The WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction”, “WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen”, 5th.Edition, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Çelik Ö, Yıldırım A, (2010), Folikülogenezisin Moleküler Temelleri, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Review, 17 (1) 59-63.

Danton H. O'Day, Formation of the Male Sex Cells: Male Anatomy and Spermatogenesis, Human Development, Page 6.

Dogantekin E, Ozcan S., (2016), Çevresel etkenler ve spermatogenez, Erkek Üreme Sağlığı, Derleme, Androloji Bülteni; 18(66): 183–187.

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

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

Elvin JA, Matzuk MM., (1998), Mouse models of ovarian failure. Reviews of Reproduction.; 3: 183-195.

Eppig JJ, Wigglesworth, Pendola FL., (2002), The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. PNAS; 99(5): 2890- 2894.

European Society of Human Reproduction and Embryology Annual Meeting (ESHRE), (2016) (All day), Helsinki, Finland.

Falardeau, J, Chung, W C, Beenken, A, Raivio, T, Plummer, L, Sidis, Y, et al., (2008), Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. J Clin Invest; 118: 2822- 31.

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

Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG., (2008), Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. Human Reproduction Update; 14(2): 1559-177

Hai Y, Hou J, Liu Y, Liu Y, Yang H, Li Z, et al., (2014), The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. Seminars in cell & developmental biology, Elsevier.

Hall, J E, ed., (2009), Neuroendocrine control of the menstrual cycle. 6 ed., ed. J.F.S.a.R.L. Barbieri. Vol. 1, Saunders Elsevier: Philadelphia. 139- 54.

Hanrahan, J P, Gregan, S M, Mulsant, P, Mullen, M, Davis, G H, Powell, R, et al., (2004), Mutations in the genes for oocytederived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). *Biol Reprod*; 70: 900- 9.

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D., (1981), Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*; 140:815-30

Heikinheimo O, Gibbons WE., (1998), The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development are unveiling new insights into reproductive medicine. *Molecular Human Reproduction.*; 4(8): 745-756.

Hreinsson, J G, Scott, J E, Rasmussen, C, Swahn, M L, Hsueh, A J, and Hovatta O, (2002), Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 316- 21.

[http://www.gettyimages.com/detail/illustration/folliculogenesis and oogenesis royalty free illustration/87378692](http://www.gettyimages.com/detail/illustration/folliculogenesis_and_oogenesis_royalty_free_illustration/87378692)

<http://mybiologypal.blogspot.com.tr/2010/06/spermatogenesis-oogenesis.html>

<http://www.dicle.edu.tr/Contents/bd8ec476-d47e-4694-8476-890a8ef755b5.pdf>

Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S., (2011), Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 284(5):1295-301. doi: 10.1007/s00404-011-1979-6. Epub 2011 Jul 12

Jayasena CN, Franks S, (2014), *Nat.Rev. Endocrinol.* 10(10):624-36. doi: 10.1038/nrendo.2014.102. Epub 2014 Jul 15. The management of patients with polycystic ovary syndrome. Section of Investigative Medicine, Imperial College London, Hammersmith Hospital, DuCane Road, London W12.

Juneja, S C, Barr, K J, Enders, G C, and Kidder, G M, (1999), Defects in the germ line and gonads of mice lacking connexin43. *Biol Reprod*; 60: 1263- 70.

Kandemir Deniz, Y., (2013), “İnfertilite Nedeniyle Tetkik Edilen Endometriozis, Açıklanamayan İnfertilite veya Tekrarlayan Abortus Olgularında Çölyak Hastalığı ve Otoimmün Tiroid Hastalığı Sıklığının Araştırılması”, *Uzmanlık Tezi*, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

- Karkanaki A, et al., (2011), The clinical significance of anti-Mullerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Horm*;10(2):95–103. doi: 10.14310/horm.2002.1299.
- Katsikis I, et al., (2011), Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.
- Kezele, P, Nilsson, E E, and Skinner, M K, (2005), Keratinocyte growth factor acts as a mesenchymal factor that promotes ovarian primordial to primary follicle transition. *Biol Reprod*; 73: 967- 73.
- Kubota T., (2013), Update in polycystic ovary syndrome: new criteria of diagnosis and treatment in Japan. *Reprod Med Biol*;12:71–77.
- Lange U C, Saitou M, Western P S, Barton S C, and Surani M A, (2003), The fragilis interferon-inducible gene family of transmembrane proteins is associated with germ cell specification in mice. *BMC Dev Biol*; 3: 1.
- Larsen WJ., (1993), *Human Embrology*. Singapur: Churchill Livingstone Inc.
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A, (1998), fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 83:2694-8
- Linda Sundvall, corresponding author Kirstine Kirkegaard, Hans Jakob Ingerslev and Ulla Breth Knudsen, (2015), Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study *J Assist Reprod Genet*. 2015 Jul; 32(7): 1031–1042. Published online doi: 10.1007/s10815-015-0488-0.PMCID: PMC4531875.
- Liu, X, Andoh, K, Yokota, H, Kobayashi, J, Abe, Y, Yamada, K, et al., (1998), Effects of growth hormone, activin, and follistatin on the development of preantral follicle from immature female mice. *Endocrinology*; 139: 2342- 7.
- Matur I, Solmaz S, (2010), Ovarian Follikül Gelişiminin Moleküler Temelleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, *ARŞİV*; 19:193.
- McNatty KP, Fidler AE, Juengel JL et al., (2000), Growth and paracrine factors regulating follicular formation and cellular function. *Molecular and Cellular Endocrinology*; 163: 11-20.

Melado Vidales L, Fernández-Nistal A, Martínez Fernández V, Verdú Merino V, Bruna Catalán I, Bajo Arenas JM., (2017), Anti-Müllerian hormone levels to predict oocyte maturity and embryo quality during controlled ovarian hyperstimulation, *Minerva Ginecol.* 69(3):225-232. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03958-7. Epub 2016 Jun 28.

Mikkelsen AL, Lindenberg S., (2001), Benefit of FSH priming of women with PKOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study, *Reproduction*;122(4):587-92.

Mizunuma, H, Liu, X, Andoh, K, Abe, Y, Kobayashi, J, Yamada, K, et al., (1999), Activin from secondary follicles causes small preantral follicles to remain dormant at the resting stage. *Endocrinology*; 140: 37- 42.

Mutlu M.F, Baştu E , Öktem M, (2013), Unexplained Infertility: A Current Overview, *GMJ*; 24: 29-32.

Nilsson, E E and Skinner, M K, (2002), Growth and differentiation factor-9 stimulates progression of early primary but not primordial rat ovarian follicle development. *Biol Reprod*; 67: 1018- 24.

Oktem O and Oktay K, (2008); The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci*; 1127: 1- 9.

Oktay K., Briggs D., Gosden RG., (1997), Ontogeny of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Expression in Isolated Human Ovarian Follicles, *J. Clin. Endocrinol Metab, U.S.A* Vol.82: 3748-3751, No. 11.

Oktem O. Urman B, (2010), Understanding follicle growth in vivo, *Human Reproduction*, Vol.25, No.12 pp. 2944–2954, doi:10.1093/humrep/deq275.

O'shaughnessy P, Monteiro A, Verhoeven G, De Gendt K, Abel M., (2010), Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction*;139(1):177–84.

Özgür ÖKTEM, Bülent URMAN, (2012), Reprodüktif Yaşam Siklusu: Folikülojeniz Menstrasyon, Review, *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol)*; Vol: 9 Issue: 1 Pages: 1- 24,

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

Prof.Dr.Murat AKKUŞ, Embriyolojiye Giriş ve Tarihçe, Spermatogenez ve Oogenez, Dicle Üniversitesi, Ders Notu.

Qiao J, Feng HL., (2011), Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence, *Hum Reprod Update*. Feb;17(1):17-33. doi: 10.1093/humupd/dmq032. Epub 2010 Jul 16.

Rankin, T, Familari, M, Lee, E, Ginsberg, A, Dwyer, N, Blanchette-Mackie, J, et al., (1996), Mice homozygous for an insertional mutation in the Zp3 gene lack a zona pellucida and are infertile. *Development*; 122: 2903- 10.

Rotterdam ESHRE/ASRM (2004) Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 81:19-25. 5.

Sahmay S, Guralp O, Aydogan B, Cepni I, Oral E, Irez T., (2013), Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: assessment of the clinical pregnancy rates in in vitro fertilization patients. *Gynecol Endocrinol*. 29(5):440-3. doi: 10.3109/09513590.2013.76952013), 19

Saragueta, P E, Lanuza, G M, and Baranao, J L, (2002), Autocrine role of transforming growth factor beta1 on rat granulosa cell proliferation. *Biol Reprod*; 66: 1862- 8.

Serhan Pişkinpaşa, Bülent Yıldız, (2005), Polikistik over sendromu, *Derleme, Hacettepe Tıp Dergisi*; 36:168-174.

Shimasaki, S, Zachow, R J, Li, D, Kim, H, Iemura, S, Ueno, N, et al., (1999), A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 96: 7282- 7.

Simon, A M, Goodenough, D A, Li, E, and Paul, D L, (1997), Female infertility in mice lacking connexin 37. *Nature*; 385: 525- 9.

Skalba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huć A, Sikora J, et al., (2011), Is the plasma anti-mullerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*;158:254–259. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.006

Stracquadiano M, Ciotta L, Palumbo MA., (2017), Relationship between serum anti-Mullerian hormone and intrafollicular AMH levels in PKOS women, *Gynecol Endocrinol*. 23:1-6. doi: 10.1080/09513590.2017.1381838.

- Vogl A, Soucy L, Foo V., (1985), Ultrastructure of sertoli-cell penetrating processes found in germ cells of the golden-mantled ground squirrel (*Spermophilus lateralis*). *American journal of anatomy*.;172(1):75–86.
- Wang, J and Roy, S K, (2004), Growth differentiation factor-9 and stem cell factor promote primordial follicle formation in the hamster: modulation by follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod*; 70: 577- 85.
- Wiweko B, Maidarti M, Priangga MD, Shafira N, Fernando D, Sumapraja K, Natadisastra M, Hestiantoro A. (2014), Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J.Assist Reprod Genet.* 31(10):1311-6. doi: 10.1007/s10815-014-0300-6. Epub 2014 Aug 14.
- Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss JF, (2007), 3rd., Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis, *J Clin Endocrinol Metab.* 92(2):705-13. Epub 2006 Dec 5.
- Xiao, S, Robertson, D M, and Findlay, J K, (1992), Effects of activin and follicle-stimulating hormone (FSH)-suppressing protein/ follistatin on FSH receptors and differentiation of cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*; 131: 1009- 16.
- Ying, Y and Zhao, G Q, (2001), Cooperation of endoderm-derived BMP2 and extraembryonic ectoderm-derived BMP4 in primordial germ cell generation in the mouse. *Dev Biol*; 232: 484-92.
- Ying, Y, Qi, X, and Zhao, G Q, (2001), Induction of primordial germ cells from murine epiblasts by synergistic action of BMP4 and BMP8B signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 98: 7858- 62.
- Zawadzki JK, Dunaif A., (1992), Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-84.
- Zebitay AG, Cetin O, Verit FF, Keskin S, Sakar MN, Karahuseyinoglu S, Ilhan G, Sahmay S., (2017), The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. *J Obstet Gynaecol*; 37(4):492-497. doi: 10.1080/01443615.2016.1269730.

Zhang F, Liu XL, Rong N, Huang XW, (2017), Clinical value of serum anti-mullerian hormone and inhibin B in prediction of ovarian response in patients with polycystic ovary syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 37(1):70-73. doi: 10.1007/s11596-017-1696-x. Epub 2017 Feb 22.

Zhao, J, Taverne, M A, van der Weijden, G C, Bevers, M M and van den Hurk, R, (2001), Effect of activin A on in vitro development of rat preantral follicles and localization of activin A and activin receptor II. *Biol Reprod*; 65: 967-77.



ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı:** Tuğba ELGÜN
- Doğum Tarihi:** 02.08.1987
- Unvanı:** M.Sc.
- Öğrenim Durumu:** Doktora Öğrencisi



Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Pamukkale Üniversitesi	2009
Y. Lisans	Biyoloji-Mikrobiyoloji	Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Estitüsü- Tıp Fakültesi (Eş Danışman)	2012
Tezsiz	Pedagojik Formasyon	Pamukkale Üniversitesi-Eğitim Bilimleri Fakültesi	2011
Y.Lisans	Klinik Embriyoloji	Biruni Üniversitesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı	Halen
Doktora	Tıbbi Biyoloji	İstanbul Üniversitesi	Halen

5. İş Deneyimi ve Akademik Ünvanlar:

- 2006-2009; Pamukkale Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı; Mikrobiyoloji (PCR, ELISA, seroloji, kültür, IFA, parazitoloji, tüberküloz) ve Biyokimya birimleri, Biyolog.

- 2011-2012; Denizli Devlet Hastanesi, MEDİTERA, Sitotoksik Aşan Hazırlama (Onkoloji) Birimi, Biyolog, Eğitimci.

- 2012-2014; NOVARTIS Oncology (CRM-CRO) Klinik Araştırmalar, Koordinatör.

Akademik;

09.01.2017- Halen, Araştırma Görevlisi: Biruni Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

2014-2017- İlk ve Acil Yardım Program Başkanı: Biruni Üniversitesi SHMYO

2014-2017- Öğretim Görevlisi: Biruni Üniversitesi SHMYO- Tıbbi Laboratuvar Teknikleri

6. Lisans ve Yüksek Lisans Tezleri

6.1. Lisans Tez Konusu: Anticandidal activity of endemic *Salvia potentillifolia* Boiss. and Heldr. ex Benth and *Origanum hypericifolium* Schwartz and P.H. Davis in Turkey (PAÜ Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji AD ile ortak proje).

6.2. Yüksek Lisans Tez Konusu: Gökova, Akyaka bölgesindeki *Eucalyptus camaldulensis* (Dehn.) Ağaçlarının Odun Döküntülerinden Elde Edilen Besiyerlerinde *Cryptococcus neoformans* (San Felice)'ın Bazidiosporlanmasının İncelenmesi (PAÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD ile ortak proje).

7. Yayınlar

7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

7.1.1. Elgun T, Sengul M, Celik A, Ergin C (2016) Mating of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* on *Eucalyptus camaldulensis* Woody Debris. J Plant Pathol Microbiol 7:359. doi:10.4172/2157-7471.1000359

7.1.2. Karakaş Z, Koç B¹, Temurhan S, Elgün T, Karaman S, Asker G, Gençay G, Timur Ç, Yıldırım ZY, Celkan T, Devocioğlu Ö, Aydın F. Evaluation of Alpha-Thalassemia Mutations in Cases with Hypochromic Microcytic Anemia: The İstanbul Perspective; Turk J Haematol. 2015 Dec;32(4): 344-50. doi: 10.4274/tjh.2014.0204. Epub 2015 Aug 6.

7.1.3. Şengül M., Ergin Ç., Kartal T., Evaluation of a new medium, eggplant (*Solanum melongena*) agar as a screening medium for *Cryptococcus neoformans* in environmental samples, Mikrobiyol. Bul. 2014; 48(2): 292-299.

7.1.4. Celik, A., Ergin, C., Arslan I. & Kartal, T. (2010): In-vitro anticandidal activity of endemic *Salvia potentillifolia* Boiss & Heldr. Ex Benth and *Origanum hypericifolium* O. Schwartz & PH Davis in Turkey. Journal of Natural Science, Biology and Medicine 1, 22-24., 2010.

7.2. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

7.2.1. Sancı TN, Elgün T, Ayla T, Tarım M; Hastanelerde Doğal Afet ve Risk Yönetimi Hakkında Yöneticilerin ve Çalışanların Bilgi ve Tutumu, PS38; Uluslararası Acil Tıp ve Afet Kongresi, 13-15 Mayıs 2016, Congressium, Ankara, Turkey

7.2.2. Karakaş Z, Koç B¹, Temurhan S, **Elgün T** et al; 9th Congress of the European-Hematology-Association HAEMATOLOGICA V.99, S.1, P.764-764 PB2005, Milan, ITALY, JUN 12-15, 2014.

7.2.3. Kartal T, Celik A, Arslan İ, Ergin C (2009) In-vitro anticandidal activity of endemic *Salvia potentillifolia* Boiss & Heldr. Ex Bentham and *Origanum hypericifolium* O. Schwartz & PH Davis in Turkey. *Planta Medica*, 75 (9): 1018-1018. , 2009.

7.3. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

7.3.1 Elgün T., Karaman S., Tuğcu D., Karakaş Z., Transfüzyona Bağlı Olmayan Talasemi Hastalarında Klinik Deneyim, X. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, Kongre Kitabı, PS-28, Sf.267, 12-16 Mart 2017, Antalya.

7.3.1. Elgün T. *E.camaldulensis* ağaçlarının odun döküntülü besiyerinde *C.neoformans*'ın bazidiosporlanmasının incelenmesi, XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Tartışmalı Poster Sunumu-22, Sf 219-220, 16-20 Kasım 2016, Antalya

7.3.2. Karakaş Z., **Elgün T.**, Uyguner O., Toksoy G., Kayserili H., Timur Ç., Celkan T; Beta Talasemi İntermedia'da Fenotip Genotip İlişkisi: İstanbul Deneyimi; P63-97,02-04 Aralık 2013, İzmir, Türkiye.

7.3.3. Karakaş Z., **Elgün T.** Temurhan S., Koç B., Asker G., Gencay G., Celkan T., Aydın F.; Alfa Talasemide Fenotip Genotip İlişkisi: İstanbul Deneyimi; P62-96,02-04 Aralık 2013, İzmir, Türkiye.

7.3.4. I. Arslan, Y. Kara, U. Sarpkaya, **T. Kartal**, E. Özcan; Zeytin (*Olea europea* L.) Yapraklarındaki Antosiyanin, Klorofil ve Karetinoid Konsantrasyonlarının Hipersensitif Yöntemiyle Mevsimsel Değişiminin Araştırılması, PB 253-421, 23-27 Haziran 2008, Trabzon, Türkiye.

7.3.5. Şengül M., Ergin Ç., **Kartal T.**, Evaluation of a new medium, eggplant (*Solanum melongena*) agar as a screening medium for *Cryptococcus neoformans* in environmental samples, 7. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 5-8 Haziran 2012, Ankara, Türkiye.

7.3.6. Kartal, T., Celik, A., Arslan I. & Ergin, C. Anticandidal activity of endemic *Salvia potentillifolia* Boiss. and Heldr. ex Bentham and *Origanum hypericifolium* Schwartz and P.H. Davis in Turkey, 16. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, 16. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, Niğde, (2009).

8. Kitap/Dergi Basılan Yazılar - Projeler

8.1 Kitap: Karakaş Z., Elgün T., Karaman S.; 30 Soruda Demir Çinko Birlikteliği, Talasemi ve Çinko, Selen Yayıncılık, Bölüm 29, Sf. 147-154, 2014.

8.2 Projeler:

8.2.1. Lipoteikoik Asitin Kalsiyum-Silikat içerikli Simanlar ile İnaktivasyonunun Dental Pulpa Kök Hücrelerinde Hücre Ölüm Mekanizmalarına Etkisi (Tubitak 1001 Bursiyer)

8.2.2. Farklı Kültür Medyumları Kullanılarak İn Vitro Üretilen Sığır Embriyolarının Vitrifikasyon Yöntemi ile Dondurulabilirliğinin Araştırılması (BAP)

8.2.3. Biruni Üniv. BAP- Sertoli hücreleri arasında oluşan nanotünellerin in vitro spermatogenez kontrolündeki rollerinin araştırılması (Haziran 2017 Başlangıç)

8.2.4. Sertoli-Sertoli ve Sertoli-germ hücreleri arasında oluşan nanotünellerin in vitro spermatogenez kontrolündeki rollerinin araştırılması (Tubitak 3501 Bursiyer)

9. Saha Kordinatörü Olarak Görev Yapılan Klinik Çalışmalar

9.1 “Kronik Kan Transfüzyonlarının Neden Olduğu Kardiyak Demir Yükü Olan Hastalarda, Deferasiroksun Deferoksamin ile Karşılaştırıldığı, Çok Merkezli, Randomize, Açık Etiketli, Faz 2 Çalışma”

9.2 “Kronik Kan Transfüzyonunun Neden Olduğu Ağır Kardiyak Demir Yükü Olan Hastalarda Deferoksamin Ve Deferasiroks Kombinasyon Tedavisini Takiben Deferasiroks Monoterapisinin Etkililik Ve Güvenliliğini Değerlendiren Faz II, Açık Etiketli, Tek Kollu, Çok Merkezli Çalışma (HYPERION)”

9.3 “Beta- Talasemi Majör Hastalarında Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Deferasiroks Kullanımının Güvenlilik ve Etkililiğinin Değerlendirildiği Tek Kollu, Çok Merkezli, Prospektif, Faz II Çalışma” başlıklı ve CICL670ATR04”

9.4 “Yeni tanı konmuş kronik fazda (KF) Ph+ kronik miyeloid lösemili (KML) veya kronik fazda Ph+ (KF) ya da akselere fazda imatinib veya dasatinibe dirençli ya da intoleran pediatrik KML hastalarında oral nilotinibin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek üzere çok merkezli, açık etiketli, kontrollü olmayan faz II çalışma”

9.5 “Aşırı Demir Yükü Bulunan Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi Hastalarında Deferasiroksun Etkililik ve Güvenliliğinin Değerlendirildiği Açık Etiketli, Çok Merkezli Çalışma (THETIS)”

10. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

TÜRKAK, TSE, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, YÖKSİS, Biyologlar Odası, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, TAUD, TKMTD.

11. Ödüller

11.1. Pamukkale Üniversitesi Biyoloji Bölümü 2009 yılı tez birinciliği ile 16-20 Ağustos 2009 tarihleri arasındaki Cenevre-İsviçre'de "57th International Congress & Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research" kapsamında kongrede poster sunumu,

11.2. Pamukkale Üniversitesi Biyoloji Bölümü 2009 yılı tez birinciliği; 1-4 Temmuz 2009 Niğde 16.Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi sözlü sunum.

12. Sertifika, Başarı ve Katılım Belgeleri

12.1 Ankara Üniversitesi TÖMER Dil Kursu İngilizce dil sertifikası, 2008.

12.2 Pamukkale Üniv. Eğitim Fakültesi'nden Pedagojik Formasyon, Denizli, 2011.

12.3 Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Merkezi "Sitotoksik ilaç hazırlama ve güvenli oda yönetimi" sertifikası, Aralık 2011.

12.4 İleri Klinik Uygulamalar Eğitim Programı, İstanbul Üniversitesi İlaç Araştırmaları ve Pfizer işbirliği ile, Sağlık Bakanlığı onaylı "İleri klinik uygulamaya yönelik eğitim program" Başarı Belgesi, Kasım 2012.

12.5 Novartis GCP E-learning Training Certificate, NOVARTIS ONCOLOGY - 02.2013

12.6 Temel İyi Klinik Uygulamalar Araştırmacı Eğitimi, İstanbul Üniversitesi İlaç Araştırmaları Birimi ve Quintiles, Sağlık Bakanlığı onaylı "Temel iyi klinik uygulamalar araştırmacı eğitim programı" Başarı Belgesi, Ocak.2013

12.7 VI. Uluslararası Talasemi Kongresi ve Yaz Okulu'nda "Talasemi Merkezleri Hekim Kursu" Başarı Belgesi, Antalya, Nisan 2013.

12.8 Transfüzyona Bağlı Olmayan Talasemi İntermedia (NTDT), İstanbul, Haziran 2013.

12.9 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; Hemoglobinopatilerde Moleküler Genetik Uygulamalar kursu Katılım ve Başarı Belgesi, 2-4 Aralık 2013.

12.10 Uluslararası ve Ulusal Kongrelere Katılım Belgeleri, Geneva(2009), Niğde (2009), Pamukkale (2008), Karadeniz Teknik (2008), Ege (2013) Üniversitelerinden ve Uluslararası Talasemi kongrelerine katılım sertifikaları.

12.11 XXXVII.Türk Mikrobiyoloji ve 9. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, Kasım 2016.

12.12 “International Symposium on Parasitic Zoonoses”, 18-19 Kasım 2016, Antalya.

12.13 Eğiticinin Eğitimi, 09-10 Aralık 2016, İstanbul.

12.14 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 19-30 Aralık 2016, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE, İstanbul.

12.15 Sağlık Bakanlığı onaylı “XX. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu Katılım Belgesi” ve “Kongresi Katılım Belgesi”, 12-16 Mart 2017, Antalya.

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) HASTALARDA HORMONAL PARAMETRELERE BAĞLI OLARAK EMBRİYO GELİŞİMİNİN İNCELENMESİ

Yazar : Tuğba Elgün Sayfa Sayısı : 46 Kelime Sayısı : 10063 Karakter Sayısı : 53736

ORJİNALLİK RAPORU

BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
%8	-	-	-

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Cumhuriyet Üniversitesi - Polikistik over sendromlu hastalarda in-vitro maturasyon ,vitrifikasyon ve dondurma-çözme kombinasyonunun başarılı implantasyon oranına etkisi The effects of the combinations of in-vitro maturation,vitrification and cryo-thawed methods on successful implantation rates in pcos patients	%2
2	Atatürk Üniversitesi - Polikistik overyan sendromlu hastalarda alt fenotiplerin karşılaştırılması Comparison of subphenotypes in polycystic ovary syndrome patients	<%1
3	HiperKitap - İstanbul : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi - Adolesan sağlığı II	<%1
4	Atatürk Üniversitesi - Polikistik overyan sendromlu hastalarda ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat ve letrozole kullanımının endometrium kalınlığı, kan akımı, ovulasyon ve gebelik oranlarına etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaşt Evaluation and comperison of endometrial thicckness endometrial blood flow ovulation and pregnancy rates with polycystic ovary sendrome who are administered clomiphene citrate and letrozole	<%1
5	Yeni Yüzyıl Üniversitesi - Polikistik over sendromu (pco) ve poor responder (düşük over rezervi) olan hastaların embriyolarının morfokinetik olarak normal yanıtı hasta embriyoları ile karşılaştırılması Comparison of embryo morphokinetic parameters polycystic ovary syndrome patients and poor ovarian reserve patients with normal ovarian reserve patients	<%1
6	Hacettepe Üniversitesi - Polikistik over sendromlu hastalarda oral kontraseptif - anti-androjen kullanımı ve kardiyolojik risk The use of oral contraceptives-antiandrogens and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome	<%1
7	Gazi Üniversitesi - Polikistik over sendromu ve trombofili Polycystic ovary syndrome and thrombophilia	<%1
8	Yeni Yüzyıl Üniversitesi - Farklı kültür ortamlarının embriyo gelişim üzerine etkileri Embryo development effects of different culture media	%2

9	Marmara Üniversitesi - Polikistik over sendromlu hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve metabolik parametrelerle ilişkisi Assessment of renal functions in patients with polycystic ovary syndrome and its relationship to metabolic parameters	<%1
10	Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Dergipark) - Ovarian Follikül Gelişiminin Moleküler Temelleri	%2
11	Erciyes Üniversitesi - Valproik asit ve karbamazepin kullanan epileptik kadın hastalarda polikistik over sendromu sıklığı, insülin direnci ve ovaryan fonksiyonlar An investigation of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in epileptic women whom under valproic acid and carbamazepine treatment	<%1
12	Abant İzzet Baysal Üniversitesi - Polikistik over sendromlu hastalarda XRCC1, APE1 ve XPD DNA onarım genlerindeki genetik polimorfizmin araştırılması To investigate the DNA repair gene XRCC1, APE1 AND XPD polymorphism in patients with polycystic ovary syndrome	<%1
13	Erciyes Üniversitesi - Epilepsi hastalarında polikistik over sendromu ve insülin rezistansının prospektif olarak değerlendirilmesi A prospective evaluation of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in epilepsy patient	<%1
14	Sağlık Bakanlığı - Polikistik over sendromlu hastalarda androjen yüksekliği ve D vitamini düzeyi korelasyonu Correlation of increased androgen levels with vitamin D levels in patients with polycystic ovary syndrome	<%1
15	GATA - Polikistik over sendromlu olgularda kan apelin düzeyi ve insülin direnci ile inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişki Blood apelin level in patients with polycystic ovary syndrome and its association with insulin resistance and markers of inflammation	<%1
16	Ege Üniversitesi - Antimüllerian hormon basit obezitesi olan prepubertal kız çocuklarında polikistik over sendromunun bir öngöstergesi midir? Is amh a predictor of pcos in prepubertal girls with simple obesity?	<%1
17	Çukurova Üniversitesi - Çukurova üniversitesine başvuran infertil çiftlerde in vitro fertilizasyon endikasyonları Indications of in vitro fertilization at infertil couples that registirate to çukurova university	<%1

