TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DONMUŞ EMBRİYO TRANSFERİ YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLGULARINDA SERUM ANDROJEN SEVİYELERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

DR. MUSTAFA ANIL TURHAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DONMUŞ EMBRİYO TRANSFERİ YAPILAN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLGULARINDA SERUM ANDROJEN SEVİYELERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

DR. MUSTAFA ANIL TURHAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. EMEK DOĞER

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KÜ GOKAEK-2024/12.21 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ
2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iii
TEŞEKKÜR v
KISALTMALAR DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
GRAFİKLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Polikistik Over Sendromu 3
2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez 3
2.1.1.1. Genetik 3
2.1.1.2. Gonadotropin Sekresyonu 4
2.1.1.3. Hiperandrojenizm 4
2.1.1.4. İnsülin Direnci 5
2.1.1.5. Obezite 6
2.1.1.6. Folikülogenezde ve Ovulasyonda Disfonksiyon 6
2.1.2. Klinik Bulgular 6
2.1.3.Tanı 8
2.1.3.1. National Institutes of Health Kriterleri 8
2.1.3.2. Rotterdam Kriterleri 9
2.1.3.3. Androgen Excess and PCOS Society Kriterleri 9
2.1.4. Fenotipler 9
2.1.5. Tedavi 10
2.1.5.1. Çocuk İstemi Olmayan Hastalarda Yönetim 12
2.1.5.2. Çocuk İstemi Olan Hastalarda Yönetim 12
2.2. Yardımcı Üreme Teknolojileri 13
2.2.1. İn Vitro Fertilizasyon 13
2.2.1.1. İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu 14
2.2.1.2. Over Stimülasyonu 15
2.2.1.3. Oosit Toplama 17
2.2.1.4. Oosit ve Embriyo Derecelendirilmesi 18

2.2.2. Donmuş Embriyo Transferi 19
2.2.2.1. Donmuş Embriyo Transferi Öncesi Hazırlık 19
2.2.2.2. Embriyonun Transferi 21
2.2.2.3. Transfer Sonrası Takip 21
2.3. Androjenler 23
2.3.1. Dehidroepiandrosteron Sülfat 24
2.3.2. Total/Serbest Testosteron 24
2.3.3. 17-Hidroksi Progesteron 25
2.3.4. Androstenedion 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu 27
3.2. Veri Toplanması 28
3.3. Vücut Kitle İndeksi Değerlendirmesi 28
3.4. DET Siklusu Hazırlığı 28
3.5. Çalışmanın Hedefleri 29
3.6. İstatiksel Analiz 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
7. ÖZET 54
8. ABSTRACT 55
9. EKLER 56
10. KAYNAKLAR 58

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde uzmanlık eğitimi almak için buraya geldiğim dönemden itibaren bu süreçte pek çok kişinin desteğini hissettim. Hem klinik hem de cerrahi deneyimlerini bizimle paylaşarak eğitimimize çok büyük katkılar sağlayan, her bilimsel toplantımızda bize eşlik eden değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aydın Çorakçı' ya;

Hasta ve hekim iletişiminin nasıl olması gerektiğini örnek aldığım, bilimsel çalışmalar ile kliniği entegre etme yolunu gösteren, tez sürecimde yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Emek Doğer'e;

Cerrahi alanda da yapılabilecek çalışmalar olduğunu, cerrahide en önemli noktanın çözüm üretebilmek olduğunu öğrendiğim, güncel çalışmaların takibinin önemini fark ettiren değerli hocam Doç. Dr. Şener Gezer'e;

Eksik olduğumuz yerlerin hızlıca farkına vararak uzmanlık eğitimini tamamlanmış bir şekilde bitirmemizi sağlayan, bilimsel çalışmalarımıza sürekli destek olan ve bizi bu konuda teşvik eden hocam Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek'e;

Perinatoloji ve obstetri konusunda bilgisi ile bizleri çoğu kadın hastalıkları ve doğum uzmanından daha bilgili yapan, bilgilerimizin güncel kalmasına destek veren, sürekli okumamız için teşvik eden değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Yasemin Doğan'a;

Her daim yanımızda olduğunu hissettiren, poliklinik ve klinik yönetimindeki krizlerin çözümünde bize yol gösteren, yönetimi zor olan hastalarda karşılıklı beyin fırtınası yapabildiğimiz değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hayal Uzelli Şimşek'e;

Asistanlık hayatımın ilk yıllarında bu hastaneyi bana sevdiren, saygı ve sevgi ile andığım değerli hocam Prof. Dr. İzzet Yücesoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte birlikte emek verdiğim asistan arkadaşlarıma; her daim yanımda olan ve sürekli desteklerini hissettiğim eş kıdemlerime; bir ekip işi olan bu meslekte yanımızda olan anabilim dalı sekreterimiz Sevcan Yelken olmak üzere tüm, hemşire, ebe ve sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim. Özellikle bu tezi yazdığım süreçte Destekleri sayesinde bugün burada eğitimimi tamamlamama vesile olan canımdan çok sevdiğim annem Nurcan Turhan ve babam Yalçın Turhan'a aynı hastanede çalışma şansını yakalayabildiğim canım kardeşim Onur Turhan'a teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

AE-PCOS Society	:	Androgen Excess and PCOS Society
AFS	:	Antral Folikül Sayısı
AMH	:	Anti-Müllerian Hormon
KS	:	Klomifen Sitrat
DENND1A.V2	:	DENND1A Varyant 2
DET	:	Donmuş Embriyo Transferi
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	:	Diabetes Mellitus
DMAH	:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ESHRE	:	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	:	Folikül Stimülan Hormon
GnRH	:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	:	İnsan Koryon Gonadotropini
HOMA	:	Homeostasis Model Assesment
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
İD	:	İnsülin Direnci
İSSE	:	İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İVF	:	İn Vitro Fertilizasyon
KGO	:	Klinik Gebelik Oranı
KOK	:	Kombine Oral Kontraseptif
KS	:	Klomifen Sitrat
LH	:	Lüteinizan Hormon
MI	:	Metafaz I
MII	:	Metafaz II
NIH	:	National Institutes of Health
OHSS	:	Over Hiperstimülasyon Sendromu
OKS	:	Oral Kontraseptif
OPU	:	Oocyte Pick-up (Oosit Toplama)
PGT	:	Preimplantasyon Genetik Tanı

PKOS	:	Polikistik Over Sendromu
PKOM	:	Polikistik Over Morfolojisi
SHBG	:	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
ST	:	Serbest Testosteron
StAR	:	Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein
TSH	:	Tiroit Stimülan Hormon
TVUSG	:	Transvajinal Ultrasonografi
USG	:	Ultrasonografi
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
YÜT	:	Yardımcı Üreme Teknolojileri
1,4-DA	:	1,4-Delta Androstenedion
17-OHP	:	17-Hidroksi Progesteron

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 Farklı tanı kriterlerinin klinik bulgularının karşılaştırılması 9
Tablo 2 Polikistik over sendromunda fenotipler ve bulguları 10
Tablo 3 Dahil etme ve dışlama kriterleri 27
Tablo 4 Demografik verilerin klinik gebelik ile ilişkisi 30
Tablo 5 Obezite varlığına göre klinik gebelik oranları 31
Tablo 6 Önceki gebelik öyküsü ile klinik gebelik başarısı ilişkisi 32
Tablo 7 PKOS semptomlarının varlığına göre klinik gebelik oranları 33
Tablo 8 Laboratuvar parametreleri ile klinik gebelik ilişkisi 34
Tablo 9 Androjenlerin laboratuvar değerlerinin sınırın üzerinde olmasının klinik gebelik ile ilişkisi 35
Tablo 10 Hiperandrojenizmin laboratuvar pozitifliğinin klinik gebelik ile ilişkisi 36
Tablo 11 DET siklusu öncesi hazırlık için löprolid asetat ve oral kontraseptif kullanımının klinik gebeliğe etkisi 36
Tablo 12 Transfer öncesi hazırlık bulguları ile klinik gebelik ilişkisi 37
Tablo 13 Transfer öncesi endometrial kalınlığın 10 mm üzerinde olması ile klinik gebelik arasındaki ilişki 38
Tablo 14 Serum androjen seviyelerinin endometrial kalınlık üzerine etkisi 38
Tablo 15 Serum androjen seviyelerinin yüksek olmasına göre endometrial kalınlık ve östrojen kullanım süresi ortalamaları 39
Tablo 16 Östrojen kullanım süresine göre klinik gebelik oranları 40
Tablo 17 Serum androjen düzeylerinin östrojen kullanım süresi ile ilişkisi 41
Tablo 18 Transfer edilen embriyo evresi ile klinik gebelik ilişkisi 41
Tablo 19 Toplanan oosit sayısı, kalitesi ve embriyo sayıları ile klinik gebelik ilişkisi 43
Tablo 20 AMH seviyesi 6 ng/mL üzerinde ve altında olması ile klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması 44
Tablo 21 AMH ≥6 ng/mL saptanması ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması 45
Tablo 22 Serum AMH seviyesinin 6 ng/mL üzerinde olmasının toplanan oosit sayısı, kalitesi ve embriyo sayısı ile ilişkisi 46

GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1 PKOS tanılı ve tanısız kadınların androjen seviyelerinin karşılaştırılması 5
Şekil 2 Transvajinal Ultrasonografide Polikistik Over Morfolojisi Görünümü 8
Şekil 3 İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Mikroskobik Görünümü 14
Şekil 4 İVF için over stimülasyonunun kılavuz şeması 16
Şekil 5 Androjen Biyosentezi 23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS); reprodüktif çağdaki kadınlarda sık görülen endokrinolojik bir hastalıktır. Hiperandrojenizm, görüntülemede polikistik over görüntüsü ve ovulasyon bozukluğu en belirgin bulgularındandır [1]. Hastalık ilk olarak 1935 yılında Stein-Leventhal tarafından tanımlanmıştır ve bir süre Stein-Leventhal Sendromu olarak anılmıştır [2]. Yapılan son meta analizlerde global olarak prevalansı %9,2 olarak saptanmıştır [3]. Menstrüel bozukluklar, infertilite, obezite, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom PKOS ile en sık ilişkili olan bozukluklardır [4].

PKOS ile infertilitenin birlikteliği sıktır. PKOS nedeniyle hastaneye başvuran hastaların neredeyse dörtte üçünde infertilite yakınması da bulunmaktadır. Genel popülasyonda ise infertilite yakınması %16 civarında tespit edilmektedir [5]. Ovulatuar olan PKOS fenotiplerinde bile diğer fenotiplerle benzer oranlarda infertilite saptanmaktadır [6]. PKOS tanılı gebelik isteyen kadınların infertilite nedeniyle yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı sıktır ve in vitro fertilizasyon (İVF) tedavisine gereksinimleri genel popülasyona göre yüksektir [7]. İVF tedavisine giden PKOS tanılı hastalarda donmuş embriyo transferi (DET) yapılarak orta seviye ve ciddi over hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) riski azaltılabilir [8]. Aynı zamanda PKOS tanılı hastalarda DET ile taze embriyo transferine göre daha yüksek canlı doğum oranları da bildirilmiştir [9].

PKOS serumda artmış androjen seviyeleri gözlenen bir hastalıktır. Bu androjen artışı hem over hem de adrenal bezlerden kaynaklanır. Yaklaşık %20-%33 PKOS tanılı hastada serum androjen yüksekliği izlenir [10]. Ovulasyon izlenen kadınlarla karşılaştırıldığında serum testosteron, serbest testosteron (ST), androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) konsantrasyonları önemli ölçüde artmış izlenmektedir [11]. Artmış serum androjen seviyeleri overyan folikülogenezin baskılanması yanında embriyo implantasyonun sağlanabilmesi için gereken endometrial reseptivite üzerinde de negatif etkileri mevcuttur [12].

Artmış ST seviyelerinin ovulasyon indüksiyonu sırasında klinik gebelik oranlarını düşürdüğü daha önce gözlenmiştir [13]. Fakat İVF sikluslarında serum androjen seviyelerinin yüksek olmasının klinik gebelik oranlarını nasıl etkilediği ile ilgili veriler yetersizdir. Tüm İVF yapılan hastalar arasında sadece serum testosteron ve DHEA-S seviyeleri karşılaştırılmış, testosteron seviyeleri ile negatif korelasyon gözlenmiştir [14]. Fakat veriler yetersizdir ve bilinen patofizyoloji ile ters düşmektedir.

Donmuş embriyo transferlerinde, serum androjen düzeylerinin gebelik sonuçlarını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızda PKOS tanılı DET yapılan olgularda transfer öncesi serum androjen seviyeleri değerlendirilerek, serum androjen seviyelerinin klinik gebelik oranları üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Serum androjen seviyelerinin yüksekliği ile klinik gebelik oranlarında azalma saptanırsa hastaların androjen seviyelerini baskılamak için yeni tedavi rejimleri açısından araştırmalar yapılmasına temel olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu; klinik ya da laboratuvar olarak androjen yüksekliği, oligo/anovulatuar menstrüel sikluslar ve ultrasonda polikistik over görünümü ile tanımlanan reprodüktif çağdaki kadınların yaygın bir hastalığıdır. Hastalığın tanısı için sık kullanılan üç farklı kriter vardır ve kullanılan kriterlere göre prevalansı değişmektedir. National Institutes of Health (NIH) tanı kriterlerine göre prevalans %6, Rotterdam ve Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS Society) kriterlerine göre prevalans %10 olarak saptanmıştır [15].

PKOS, artmış insülin direnci, obezite, tip II diyabet, dislipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur [16]. Aynı zamanda infertilite için de büyük bir risk faktörüdür ve PKOS tanılı kadınların %70-80'inde infertilite yakınması bulunmaktadır [17].

2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

Etiyolojide rol alan tek bir faktör yoktur. Hiperandrojenizm, insülin direnci (İD), çevre, genetik ve epigenetik gibi birçok faktör iç içe geçerek hastalığı oluşturmaktadır [18]. Heterojen bir kliniğe sahip metabolik ve endokrinolojik temelleri olan bir hastalıktır [19]. Gittikçe sayısı artan çalışmalar ile düşük derece kronik inflamasyonun da PKOS etiyolojisinde rol alabileceği belirtilmektedir [20].

2.1.1.1. Genetik

PKOS tanılı hastaların kız kardeşlerinde veya annelerinde PKOS görülme sıklığı 5-6 kat kadar artmıştır [21]. Bir çalışmada PKOS tanılı hastaların kız kardeşlerinde %22 oranında PKOS saptanmış, %24'ünde düzenli adet döngüleri olmasına rağmen laboratuvarda hiperandrojenizm görülmüştür [22]. Toplumdaki prevalansından daha fazla sıklıkta birinci derece akrabalarda saptanması genetik faktörlerin etkinliğini göstermektedir. PKOS ile ilişkili olabilecek 241 gen ve 114 tek nükleotid polimorfizmi gösterilmiştir [23]. Yapılan genom ile ilişkili çalışmalarda PKOS'a neden olabilecek birçok aday lokus saptanmış fakat bunların klinik işlevi hakkında yeterli bilgi sağlanamamıştır. DENND1A proteini ile ilgili çalışmalarda hiperandrojenizm ile bağlantılı olabileceği düşünülmüş, nasıl bir mekanizmaya sahip olduğu aydınlatılmaya çalışılmıştır. DENND1A, PKOS tanılı hastaların over tekalarında daha yoğun immunoboyama göstermiştir. Normal döngülü ve PKOS tanılı kadınların izole edilen teka hücreleri karşılaştırılmış, DENND1A varyant 2 (DENND1A.V2) protein ve mRNA düzeylerinin PKOS'ta arttığı saptanmıştır. Ekzomal DENND1A.V2 RNA, PKOS tanılı kadınlarının idrarında önemli ölçüde yükselmiştir. PKOS tanılı kadınların teka hücrelerinde DENND1A.V2 geninin devre dışı bırakılması, androjen biyosentezini ve CYP17A1 ve

CYP11A1 gen transkripsiyonunu azaltmıştır. Bu nedenle PKOS'taki hiperandrojenizmde DENND1A.V2'nin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [24].

2.1.1.2. Gonadotropin Sekresyonu

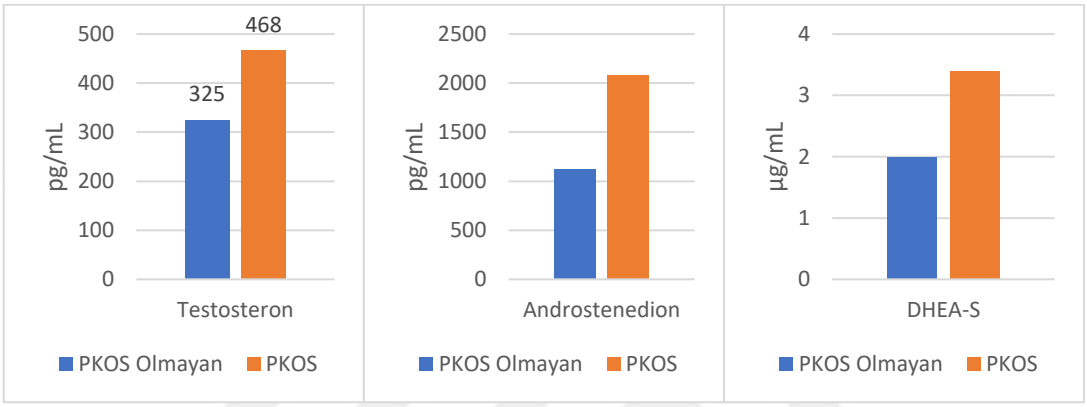
PKOS tanılı hastalarda folikül stimülan hormano (FSH) seviyeleri düşük ya da normal izlenebilir. Fakat artmış bazal lüteinizan hormon (LH) seviyeleri mevcuttur [25]. Aynı zamanda PKOS, LH pulsasyon frekansında da değişiklik barındırabilmektedir. PKOS'lu hastalarda LH pulsasyon frekansında artış gösterilmiştir, bu farklılık gonadotropin defektinin bir kısmının hipotalamik düzeyde meydana geldiğine işaret etmektedir [26]. Özellikle zayıf hastalarda LH'ın FSH'a baskın olması nedeniyle PKOS görüldüğü düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda AMH doğrudan LH/FSH oranıyla bağlantılıdır [27]. PKOS'ta teka hücrelerinde LH reseptörleri de artmıştır [28]. Hem LH seviyelerinin artması hem de teka hücrelerinde LH reseptörlerinin artması, androjen sentezinin hızlanmasına neden olur. Artmış androjenler foliküler gelişimi bozar. Progesteronun gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsasyon frekansının azaltıcı etkinliği azalır. Bu nedenle PKOS fenotipi görülmeye başlar [29]. Normal sikluslarda olan mid-foliküler inhibin B artışı dalgalanması, PKOS tanılı hastalarda saptanmamıştır. PKOS'lu hastalarda, normal inhibin B pulsatilitesinin olmaması, küçük foliküllerden salgılanan yüksek inhibin B seviyelerine rağmen, folikül gelişimin yetersiz kalmasına ve anovulasyon görülmesine neden oluyor olabilir. Bu durum da küçük foliküllerin sayısının artmasına ve inhibin B seviyelerinin yüksek kalmasını destekleyerek durumun kısır döngüye dönüşmesine neden oluyor olabilir [30].

2.1.1.3. Hiperandrojenizm

Androjenler kadın fizyolojisinde de önemli yer almaktadır. Atipik kıllanma yakınması bulunmayan ve düzenli adet gören kadınlarla, PKOS tanılı kadınlar karşılaştırıldığında PKOS tanılı kadınların kanlarında; testosteron, serbest testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfat (DHEAS) yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur [11]. **Şekil 1**'de karşılaştırılmalı şekilde androjen seviyeleri gösterilmiştir. Artmış androjenler, insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle tetiklenebilir. Çünkü artmış insülin, seks hormonu bağlayıcı globülin seviyelerinde bir azalmaya neden olur, bu da daha sonra serbest androjenlerde bir artışa yol açar [31,32].

Overlerin ve adrenal bezlerin her birinin testosteron ve androstenedion düzeylerine %50 oranında katkıda bulunduğunu göstermektedir, oysa DHEA-S'ın %90'ından fazlasının adrenal bezlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir [33]. Fakat PKOS durumunda testosteron ve androstenedionun çoğu overlerden üretilmektedir [34].

Yüksek androjen seviyeleri, GnRH, LH ve FSH'un hipotalamik ve hipofiz salgısını doğrudan baskılayabilir. Androjenler aynı zamanda yumurtalık fonksiyonunda doğrudan rol oynar [35]. Androjen reseptörü çıkarılmış fare popülasyonları; doğurganlıkta azalma, menstrüel siklus uzunluğunda değişiklik ve azalmış ovulasyon göstermiştir. Klinik ve deneysel olarak, endojen veya ekzojen bir kaynaktan alınan fazladan androjenler, döngüde seçilmek için yanıt veren folikül sayısının artmasını sağlar, fakat daha sonrasında folikül gelişiminin durmasına neden olur [36].



Şekil 1 PKOS tanılı ve tanısız kadınların androjen seviyelerinin karşılaştırılması

DHEA-S: Dehidroepiandtrosteron sülfat, PKOS: Polikistik Over Sendromu

Veri: DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. Am J Obstet Gynecol 1975; 121:496[11]

2.1.1.4. İnsülin Direnci

İnsülin direnci klinik olarak, bilinen miktarda eksojen veya endojen insülinin, normal popülasyonda olduğu kadar glikoz alımını ve kullanımını arttıramaması olarak tanımlanır[37]. 1980'de PKOS'lu kadınların obez olmasalar da oral glukoz toleransı sırasında insülin yanıtlarının arttığı bildirilmiştir [38]. PKOS'ta artan insülin direncinin ve hiperinsülineminin nedenleri belirsizliğini korumaktadır. Fakat yapılan bir çalışmada adipoz doku ve kas gibi insülin hedef dokularındaki, mitojenik olmayan ancak metabolik yolları seçici olarak etkileyen, reseptör sinyallemesinde bağlanma sonrası bir kusur tarif edilmiş ve bu kusurun glikoz taşıyıcı 4 ekspresyonunu etkilediği görülmüştür [39]. PKOS tanılı hastalarda insülin direncini saptamak önemlidir. Çünkü artmış kardiyovasküler hastalık riski, insülin direnci ile birliktelik göstermektedir [40]. Fakat PKOS'lu kadınların tam olarak ne kadarının insülin direncine sahip olduğu insülin direncinin ölçüm yöntemine bağlıdır [41].

2.1.1.5. Obezite

Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m2 ve üzerinde olan insanlar obez olarak tanımlanır. Son yıllarda dünya çapında prevalansı gittikçe artmakta olup birçok komorbiditeye neden olmaktadır [42]. PKOS ile birlikte obezitenin varlığı insülin direncini, hiperinsülineminin derecesini, yumurtlama ve menstruasyon bozukluğunun ciddiyetini ve gebelik ile ilgili kötü sonuçları arttırır [43]. Yapılan bir mendeliyen randomizasyon analizi sonuçları artan VKİ'nin PKOS için nedensel olduğu, PKOS'un VKİ üzerinde nedensel bir etkisi olmadığını göstermektedir. VKİ'yi arttıran alellere dayalı genetik risk skorunun PKOS ile ilişkili olduğunu da gösterilmiştir [44].

2.1.1.6. Folikülogenezde ve Ovulasyonda Disfonksiyon

Yetersiz FSH uyarımı ve FSH etkisinin lokal inhibisyonunun bir sonucu olarak dominant folikül seçimi olmamaktadır ya da anormal olmaktadır. Aşırı lokal anti-müllerian hormon sentezi ve foliküler büyümeyi düzenleyen diğer yumurtalık içi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir [45]. Polikistik overlerin belirgin morfolojisi, büyümelerini orta antral evrede durdurma eğiliminde olan artmış sayıda preantral ve antral folikül ile karakterizedir. Bu da ince granüloza hücre katmanları ve teka hücre hiperplazisi gösteren kistik foliküllerin oluşumuna yol açar [46]. Bu durum, over stromasının artan vaskülarizasyonu ile karakterize edilen bozulmuş anjiyogeneze neden olur. VEGF dahil olmak üzere çeşitli anjiyojenik faktörlerin konsantrasyonları, PKOS'lu kadınların hem plazmasında hem de foliküler sıvısında artmış olarak bulunur [47]. Overin ekstrasellüler matriksinin yapısı ve fonksiyonu, folikül olgunlaşmasını düzenlemek için önemlidir. Folikülogenez sırasında yeri ve miktarı değişen çok sayıda proteoglikan, proteoglikan olmayan polisakkarit ve lifli protein tarafından ekstrasellüler matriks oluşur. PKOS'ta bu yapılar ve artan kolajenler yumurtalık stromasında kısmi fibrozise neden olur [48]. Overde artan kortikal sertlik ve değişen ekstrasellüler matriks bileşimi, folikül seçimine ve büyümesine biyomekanik olarak izin vermeyen bir çevre oluşturur [49]. Bu durumlar folikulogenezin bozulmasına ve anovulasyona neden olur [50].

2.1.2. Klinik Bulgular

Genellikle kliniğe başvurular menstrüel siklus bozuklukları infertilite ile ilişkilidir. Amenore veya oligomenore tarifleyebilirler. Genellikle anovulasyon ile birliktedir [51]. PKOS'lu kadınların çoğu, ancak hepsi değil, anormal gonadotropin salgılamaktadır. En yaygın olarak, ortalama LH seviyelerinde artış vardır [52]. PKOS ilişkili hormonal değişiklikler arasında LH/FSH oranında artış, plazmada artmış androjen konsantrasyonları (testosteron,

androstendion, dehidroepiandrosteron ve sülfatı), normal veya yükselmiş östradiol seviyeleri, yükselmiş östron ve baskılanmış seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri yer alır [53].

Klinik ya da biyokimyasal olarak hiperandrojenizm saptanabilir. Klinik olarak hiperandrojenizm bulguları ön planda hirsutizm ve aknedir. Hirsutizm, klinik olarak kadınlarda erkek tipi paternde görülen anormal miktarda kıllanma olarak tanımlanır [54]. Ferriman-Gallway skorlamasına göre değerlendirilir. Bu skorlamada kılların çıktığı bölgelere göre ve miktarına göre puan belirlenir. Sekiz puan ve daha fazlası hirsutizm olarak değerlendirilir [55]. Aşırı miktardaki akne vulgaris, hiperandrojeneminin önemli ancak değişken olabilen bir belirtisidir [56]. Alopesi yani saçlarda dökülme de saptanabilir [57]. Testosteron, ST, androstenedion, 17-hidroksi progesteron (17-OHP) ve DHEA-S ölçümlerinde yükseklik saptanabilir. Herhangi birinde yükseklik saptanması durumunda biyokimyasal hiperandrojenizmden bahsetmek mümkündür [58].

Kadınlarda, AMH dinlenme halindeki oosit havuzundan primordial foliküllerin gelişmesini engelleyebilir ve folikül uyarıcı hormon (FSH) etkisini baskılayabilir. AMH ekspresyonu foliküller yaklaşık 8 mm çapa ulaşana kadar devam eder ve daha büyük antral foliküllerde ekspresyonu azalır. AMH bu nedenle oosit havuzunu değerlendirmede güzel bir belirteçtir [59]. PKOS'lu kadınların AMH konsantrasyonları yüksektir. Bu nedenle AMH, polikistik over sendromunun bir belirteci ve PKOS'u teşhis etmede kullanılmak üzere önerilmiştir [60].

Ultrasonografide polikistik over morfolojisinde (PKOM) görünüm görülebilir. Bu görünüm tanı için zorunlu değildir. Hiperandrojenizmi olan bazı kadınlarda ultrasonla gösterilebilen PKOM bulunmazken, normal ovulatuar siklusları olan kadınların %16-25'inde ve hiperandrojenizm belirtisi olmayan gençlerin %27-39'unda PKOM görüntüsü saptanmıştır [61–63]. PKOM görüntüsü Rotterdam kriterleri kararlaştırılırken fikir birliği için tanımı oluşturulmuştur. Yoğun bir stroma çekirdeği etrafında periferik bir düzende düzenlenmiş 10 veya daha fazla folikül olarak tanımlanan Adams kriterleri PKOS için iyi duyarlılığa sahiptir [64]. Fakat yapılan bir çalışmada PKOM'u 2-9 mm'lik 12 veya daha fazla folikül olarak tanımlayan kriterin daha fazla özgüllük taşıdığı saptanmıştır [65]. Hem folikül sayısının hem de over hacminin kullanılması ayrım gücünü arttırmaktadır [66]. Bu nedenlerle Rotterdam kriterlerinde tanımlanan PKOM, overde 12 veya daha fazla folikül sayısı izlenmesi ve/veya over hacminin 10 ml'den fazla olması olarak tanımlanmıştır [67]. PKOM'un ultrasonografik görüntü örneği **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



Şekil 2 Transvajinal Ultrasonografide Polikistik Over Morfolojisi Görünümü

Düzenli korunmasız cinsel ilişki yaşayan (haftada 2 veya 3 kez) çiftlerde 12 ay boyunca gebelik oluşmaması durumuna infertilite denir ve ileri değerlendirme yapılması önerilir. İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15ini etkilemektedir ve infertilitenin en sık nedeni PKOS'tur [68].

PKOS'ta, anovulasyonla ilişkili kronik olarak düşük progesteron düzeylerinin varlığında endometriyumun östrojen tarafından kronik olarak uyarılması, aşırı endometrial hiperplazi ve endometriyal karsinom riskine yol açabilir. PKOS'lu 12.000'den fazla kadının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, endometriyal kanser riskinin arttığını bildirilmiştir [69]. Özellikle ailesinde Tip 2 diabetes mellitus (DM) öyküsü bulunanlarda daha sık olmak üzere PKOS tanılı hastalarda Tip 2 DM görülme sıklığı artmıştır [70].

PKOS tanılı hastalarda anksiyete ve depresyon gibi duygu durum bozuklukları görülme sıklığı yüksektir [71]. Hatta bazı uzmanlar tanı anında depresyon ve anksiyete açısından taranmaları gerektiğini düşünmektedir [72]. Son yıllarda yapılan bir çalışmada PKOS tanılı hastaların kontrol grubuna göre intihar girişimi riski yaklaşık 8 kat daha fazla olarak gösterilmiştir [73].

2.1.3.Tanı

Tanıda hastanın semptomları, transvajinal ultrasonografi ve laboratuvar parametreleri birlikte kullanılmaktadır. Günümüze kadar üç farklı kriter tanımlanmış ve kullanılmaktadır.

2.1.3.1. National Institutes of Health Kriterleri

Hastalığın tanımlanmasından sonra 1990 yılında kriter koyma adına üreme endokrinologları tarafından ilk resmi toplantı gerçekleşmiştir. NIH tarafından desteklenen toplantıda standart tanı kriterleri için görüşler netleşerek ilk standart tanı kriterleri oluşturulmuştur [74]. Tanı kriteri olarak sekonder nedenlere bağlı olmadığı gösterilen ovulasyon disfonksiyonu ve biyokimyasal ya da klinik hiperandrojenizmin bulunması kararlaştırılmıştır. O dönemlerde bile herhangi bir yakınması olmayan hastalarda %20-%30 oranlarında PKOM görünümü olabileceği bilinmektedir [75].

2.1.3.2. Rotterdam Kriterleri

2003 yılında Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği ile Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) Hollanda'nın Rotterdam kentinde bir başka uzman toplantısına ev sahipliği yapmış ve bu toplantıda PKOM tanı kriteri olarak eklenmiştir. Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm, PKOM ve ovulasyon disfonksiyonu kriterlerinden sadece iki tanesinin bulunması tanı için yeterli sayılmaya başlanmıştır [76]. Rotterdam sınıflandırması en çok kullanılan sınıflandırmadır, ancak ülkeye ve uzmanlıklara bağlı olarak değişen sıklıkta kullanılır [77]. Dünyadaki IVF merkezlerine yönelik geniş bir anket sırasında, hekimlerin %80'inden fazlası bu sınıflandırmayı kullandığını bildirmiştir; ancak, yaklaşık %40'ı hiperandrojenizmi zorunlu bir kriter olarak değerlendirmiştir [78].

2.1.3.3. Androgen Excess and PCOS Society Kriterleri

2006 yılında AE-PCOS Society, başka bir çalışma grubu toplamıştır. Bu grup, PKOS tanısı için hiperandrojenizmin kesin bir kriter olması gerektiğini önermiştir ve PKOS tanısını dört fenotipten üçüyle sınırlamıştır [79]. Kriterler ve klinik bulgular **Tablo 1**'de birlikte verilmiştir.

Tablo 1 Farklı tanı kriterlerinin klinik bulgularının karşılaştırılması

Klinik Bulgular	**NIH**	**Rotterdam**	**AE-PCOSS**
A.Hiperandrojenizm	+	+/-	+
B.Ovulasyon Disfonksiyonu	+	+/-	+/-
C.Polikistik Over Morfolojisi	+/-	+/-	+/-
Gerekli Klinik Bulgu Sayısı	A ve B mutlaka bulunmalı	2 tane klinik bulgu yeterli	A'ya ek olarak B ya da C bulunmalı

Kısaltmalar: NIH: National Institutes of Health, AE-PCOSS: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society

2.1.4. Fenotipler

PKOS hastaları kendi içerisinde klinik bulgularına göre dört fenotipe ayrılırlar:

- Fenotip A; hiperandrojenizm, ovulasyon disfonksiyonu ve görüntülemede polikistik over görünümüne sahip olanlar olarak tanımlanır.

- Fenotip B; hiperandrojenizm ve ovulasyon disfonksiyonuna sahip olanlar olarak tanımlanır.
- Fenotip C; hiperandrojenizm ve görüntülemede polikistik over görünümüne sahip olanlar olarak tanımlanır.
- Fenotip D; ovulasyon disfonksiyonu ve görüntülemede polikistik over görünümüne sahip olanlar olarak tanımlanır [80].

Fenotip A ve fenotip B, "klasik" PKOS fenotipleri olarak anılır. Bu fenotipler; artmış insülin direnci, yüksek insülin seviyeleri, artmış metabolik sendrom riski ve artmış obezite prevalansı ile daha fazla ilişkilidir [81–85]. Bir çalışmada serum AMH seviyeleri değerlendirilmiştir ve en yüksek seviyeler fenotip A ve B'de saptanmıştır. En düşük seviyeler ise fenotip 4'te izlenmiştir [86].

Fenotip C, "ovulatuar" PKOS olarak da bilinmektedir. Ekonomik ve sosyal durumun araştırıldığı bir çalışmada, düşük ila orta gelir grubundaki hastaların %21'inde ovulatuar PKOS saptanmış, ancak yine ovulatuar PKOS fenotipinin prevalansı yüksek gelirli hastalarda %43 olarak saptanmış [87]. Fenotip D ise "nonhiperandrojenik" PKOS olarak da tanımlanmaktadır. Metabolik ve endokrinolojik açıdan en stabil ve normal hasta grubuna en yakın olan fenotip olarak bilinmektedir [88]. Fenotip ve bulgular **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2 Polikistik over sendromunda fenotipler ve bulguları

Klinik Bulgular	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm	+	+	+	-
Ovulasyon Disfonksiyonu	+	+	-	+
Polikistik Over Morfolojisi	+	-	+	+

2.1.5. Tedavi

PKOS tedavisinde kullanılan yöntemler öncelikle istenilen klinik etkiye bağlıdır: infertilite tedavisi, adet düzensizliklerinin düzenlenmesi, hiperandrojenizm semptomlarının hafifletilmesi ve ek olarak obezite tedavisi ön plandadır [89]. Tedavi seçeneklerini hastaların çocuk istemine göre gruplandırmak yönetimi kolaylaştıracaktır. Fakat her iki grupta da tedavide yeri olan öneriler mevcuttur.

- **Yaşam tarzı değişikliği;** Tüm PKOS'lu kadınlara, metabolik sağlığı iyileştirmek için egzersiz ve davranış stratejileriyle birlikte çok bileşenli diyet önerilmelidir. Sağlıklı beslenme ve/veya fiziksel aktiviteyi kapsayan sağlıklı yaşam tarzı davranışları tariflenerek, genel sağlık, yaşam kalitesi ve kilo yönetimini optimize etmek için tüm PKOS'lu kadınlar bilgilendirilmelidir [90]. Sadece %5-10 bir kilo verilmesi bile PKOS'lu hastalarda normal sikluslar oluşmasını sağlayabilir, gebelik oranlarını arttırabilir [91,92]. Egzersiz şekli ve süresine ilişkin güncel uluslararası kanıta dayalı kılavuzlar, kilo alımının önlenmesi ve genel iyilik halinin korunması için haftada en az iki kez kas güçlendirici aktivite ve 150 ila 300 dakika orta yoğunlukta egzersiz veya haftada 75 ila 150 dakika yoğun egzersiz, günde en az 30 aktif dakika hedeflenerek önermektedir. Kilo kaybı veya merkezi obezitenin azaltılması hedeflendiğinde, kılavuzlar kas güçlendirici aktivitelere ek olarak haftada en az 250 dakika orta yoğunlukta egzersiz veya haftada 150 dakika yoğun egzersiz önermektedir. Ek olarak, hareketsiz sürenin sınırlandırılması önerilmektedir [93].
- **Metformin;** Bir biguanid olan metformin, dünya çapında tip 2 diyabetin tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Birincil etkisi hepatik glikoz üretimini engellemektir, ancak aynı zamanda periferik dokuların insüline duyarlılığını da artırır [94]. Metforminin polikistik over sendromu olan hastalarda kardiyovasküler olay riskini azalttığı özel olarak gösterilmemiş olsa da mevcut mekanik ve klinik kanıtlar metforminin insülin direnci ve insülin fazlalığının olumsuz kardiyovasküler etkilerine karşı koruyucu bir önlem olarak kullanılmasını desteklemektedir. Ek olarak, metformin dolaşımdaki androjen seviyelerini azaltabilir ve yumurtlamayı ve adet döngüsünü iyileştirebilir, böylece uzun vadeli tedavinin hedeflerine hitap eder. Bu nedenlerden dolayı, metformin Gıda ve İlaç Dairesi tarafından polikistik over sendromunun tedavisi için onaylanmamış olmasına rağmen, ilaç genellikle bu amaçla kullanılır [95].Yapılan bir meta analizde hirsutizmi iyileştirmede metformin veya oral kontraseptiflerin tek başına kullanımı, metformin ve oral kontraseptif kombinasyonuna kıyasla daha az etkili olabileceği ön plana çıkmıştır [96]. Başka bir meta analizde metformin, yardımcı üreme terapileri için ovulasyon indüksiyonu/uyarımı için iyi bir yardımcı ilaçtır. Olumsuz etkileri çoğunlukla hafiftir ve teratojenite riski yoktur [97].

- **İnositol;** Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde tek başına myo-inositol veya D-chiro-inositol ile kombine kullanımı (myo-inositol : d-chiro-inositol oranı 40 : 1) tedavilerinin etkinliğini 12-24 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Birincil sonuç olarak açlık insülin konsantrasyonlarını, ikincil olarak ise Homeostasis Model Assesment (HOMA) indeksi, testosteron, androstenedion ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) plazma seviyeleri dikkate alınmış. İnositol kullanımı sonrası açlık insülininde ve HOMA indeksinde önemli azalmalar bulunmuştur. Testosteronda hafif bir azalma eğilimi gözlemlenirken, androstenedion seviyeleri değişmeden kalmıştır. Son olarak, myo-inositol SHBG seviyelerinde 24 haftalık kullanım sonrası artış saptanmıştır [98,99].

2.1.5.1. Çocuk İstemi Olmayan Hastalarda Yönetim

Yakınmalara yönelik tedaviler ve koruyucu tedaviler planlanmalıdır. Menstrüel siklus bozuklukları için ilk basamak tedavide kombine oral kontraseptifler (KOK) kullanılabilir. Kronik anovulasyonu olan hastalarda düşük progesteron seviyeleri nedeniyle artan endometrial hiperplazi ve kanser riskini azaltmak için de bu tedavi önerilmektedir [100]. KOK kontrendike olan ya da kullanmak istemeyen hastalarda progestin-salınımlı rahim içi araç kullanılabilir. Ya da sadece progestin içeren preparatlar da kullanılabilir. Bir iki ayda bir, 10-14 gün boyunca, günde iki ya da üç kez 200 mg mikronize progesteron ya da 5-10 mg/gün medroksiprogesteron asetat önerilebilir [101].

Hirsutizm için de ilk basamak önerilen tedavi KOK'tur. Altı ay sonrasında kozmetik bir yanıt alınamazsa anti-androjen tedavi başlanabilir [90]. Anti-androjen tedavide ilk basamakta spironolakton günde iki kez 50 ya da 100 mg başlanabilir [102].

2.1.5.2. Çocuk İstemi Olan Hastalarda Yönetim

Diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliği kesinlikle önerilmekle birlikte bazı çalışmalar kilo kaybı ile ovulasyonun sağlanabildiğini desteklemektedir. Fakat her kadının kilo kaybına yanıtı aynı değildir. Ayrıca kilo kaybının gebelik oranları ve sonuçlarına etkisi henüz net değildir [103].

Hastalarda ovulasyonun indüksiyonu yapılabilir. Ovulasyon indüksiyonu için selektif östrojen reseptör modülatörlerinden olan klomifen sitrat ve 3. jenerasyon aromataz inhibitörü olan letrozol kullanılmaktadır. Letrozol normal popülasyonun aksine PKOS'lu hastalarda daha başarılı bir ajandır. İlk tercih seçilmesi önerilir. Eğer klomifen sitrat ve/veya letrozol ile başarısız olunmuşsa gonadotropin stimülasyonu yapılabilir [104].

Laparoskopik cerrahi yöntemler de tanımlanmıştır. Aralarında başarısı en yüksek olan, yaygın olarak kullanılan ovaryan drilling yöntemidir. Bu yöntemde litotomi pozisyonunda laparsokopik olarak batına girilir. Gjönnaess, PKOS'lu kadınlarda her bir overin kapsülünde 2 ila 4 mm derinlikte 4 ila 10 nokta oluşturmak için utero-ovaryan ligamenti kavrayarak ve unipolar elektrot uygulayarak ilk laparoskopik over delme işlemini bildirmiştir [105]. Hastaların %92'sinde ovulasyon 3 ay içinde gerçekleşmiştir. Gebelik isteyen 35 kadından %69'u sadece koterizasyondan sonra gebe kalmıştır ve toplam %80'i klomifen eklenmiş koterizasyondan sonra gebe kalmıştır [106].

Tedavilere dirençli PKOS ile ilişkili infertilite veya PKOS'un, tubal faktörlerle veya azalmış sperm kalitesiyle birlikte görüldüğü durumlarda, in vitro fertilizasyon yöntemine geçilmesi gerekebilir. PKOS'lu hastalarda İVF, sadece tubal faktörde uygulandığındaki kadar iyi sonuçlar verir [107]. Fakat PKOS, overlerde fazla folikülün gelişerek sistemik bir tabloya neden olduğu OHSS açısından artmış risk ile ilişkilidir [108].

2.2.Yardımcı Üreme Teknolojileri

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT), yumurtaların veya embriyoların manipüle edildiği doğurganlıkla ilgili tüm tedavilerdir. Sadece spermin manipüle edildiği prosedürler, örneğin aşılamalar, bu tanım kapsamında değerlendirilmez. Ek olarak, yumurta toplama işlemi yapılmadan yumurtalık stimülasyonunun gerçekleştirildiği prosedürler de tanımdan hariç tutulur [109].

Son on yılda, rutin YÜT uygulamasına entegre edilmiş bir dizi yeni tedaviler görülmeye başlandı. İVF uygulamasında, taze embriyo transferinin yanında embriyo kriyoprezervasyonu (dondurma) ve ardından çözülmüş embriyo transferinin de kullanılmaya başlanması, preimplantasyon genetik tanı testleri (PGT) ve minimal stimülasyon protokolleri dahil olmak üzere birçok yeni rejim ortaya çıkmıştır [110].

2.2.1. İn Vitro Fertilizasyon

İlk kez 1978 yılında dış ortamda gerçekleştirilen döllenme ile oluşan bir embriyodan canlı bir bebek dünyaya gelmiştir [111]. İnfertilite tedavisinde kullanılan başarılı yöntemlerden biri olan İVF, kadının yumurtasının laboratuvar ortamında ve yapay koşullar altında (kelime anlamıyla bir camın içinde) bir spermle döllenmesiyle yapılan bir işlemdir. Daha sonrasında bu döllenen yumurta gelişmesi için bir rahime nakledilir. Dünya üzerinde birçok yerde başarılı bir şekilde yapılmaktadır [112].

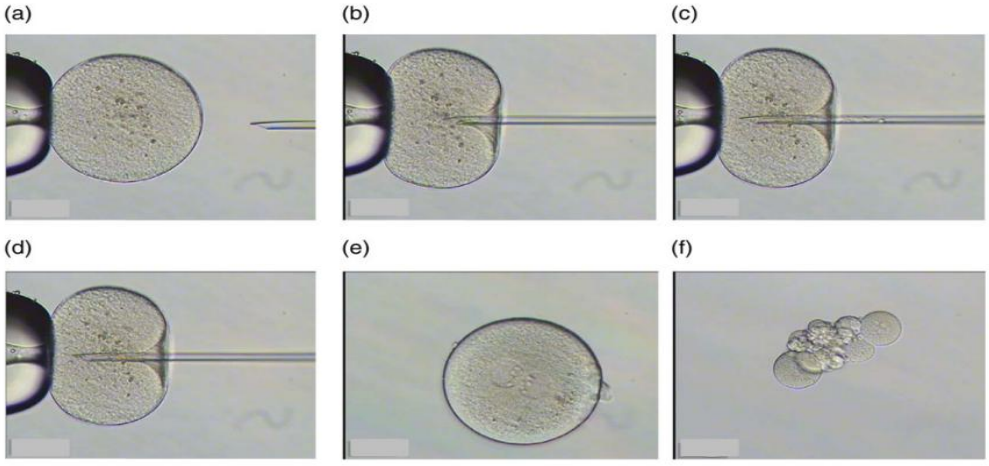
Embriyoların dondurulması ve saklanmasını (kriyoprezervasyon) içeren teknoloji gittikçe gelişmiştir. Vitrifikasyon, insan yumurtalarını ve embriyolarını yavaş dondurmadan çok daha

az soğuk ile ilişkili hasarla soğutmayı ve ısıtmayı mümkün kılmaktadır. Bu sayede yumurta ve embriyoların hayatta kalma oranları artmaktadır. Dondurma teknolojisinin gelişmesi ile tümü dondurulan embriyo ve oositler için gerçekleştirilen İVF sikluslarının sayısında 10 yıl içerisinde 33 katlık bir artışa neden olmuştur [113].

Genetik bozukluklar İVF yapılan hastalarda implantasyon öncesi saptanabilir. PGT, in-vitro elde edilen embriyolardan alınan tek hücrelerde genetik değerlendirme yapılarak gebelik oluşmadan önce embriyodaki genetik hastalıkların tanısı için kullanılabilir. Daha yeni teknikler ile kromozomal aneuploidi, cinsiyet ve tek gen hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalığa tanı konulabilir [114].

2.2.1.1.İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

Zona pellusidaya bir delik açarak yapılmaya çalışılan girişimler ile ya döllenme sağlanamamıştır ya da polispermik zigot oluşmuştur [115]. 1990 yılında zona pellucida'yı geçip spermatozoayı perivitellin boşluğa yerleştirmeyi seçen, subzonal enjeksiyon olarak tanımlanan yöntemle başarılı bir şekilde zigot oluşmuştur [116]. Ciddi erkek faktörün olduğu durumlarda ve sperm disfonksiyonunda başarısı düşük olması nedeniyle yeni yöntemler aranmıştır. Bu arayışlar sonucunda 1992 yılında oosit sitoplazması içerisine sperm enjekte edilerek İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyon (İSSE) tanımlanmıştır [117]. **Şekil 3**'te İSSE yapılma aşamaları gösterilmiştir.



Şekil 3 İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Mikroskobik Görünümü

Zona içermeyen oositte İSSE (a–d). Oosit döllenmiş (e) fakat kötü kalitede embriyo oluşmuş. (a–e, 400× büyütme; f, 200× büyütme.)

Kaynak: Patrizia Rubino, Paola Viganò, Alice Luddi, Paola Piomboni, The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects, Human Reproduction Update, Volume 22, Issue 2, March/April 2016, Pages 194–227, [118]

İSSE, ilk olarak erkek infertilitesi için kullanılmaya başlansa da sonrasında başka endikasyonlar da eklenmiştir. Daha önce kriyoprezervasyon uygulanmış ve in vitro olgunlaştırılmış oositlerin döllenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Çünkü dondurulup çözülmüş oositlerin zona pellusidası kalınlaşarak döllenmeyi zorlaştırmaktadır [119]. PGT yapılacak hastalarda da spermin testte kontaminasyon riskini azaltmak için İSSE kullanılması önerilmektedir [120]. HBV, HCV ve HIV pozitif hastalarda, viral bulaşı azalttığı için İSSE tercih edilmektedir [121].

2.2.1.2.Over Stimülasyonu

Over stimülasyonu, overyan foliküllerin gelişmesini indüklemek amacıyla farmakolojik tedavilerin uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Planlanmış ilişki veya aşılama amacıyla yapılabileceği gibi YÜT için birçok folikül geliştirip toplamak için de uygulanmaktadır [122].

Uygulanabilecek birçok rejim ve farklı doz mevcuttur. Uygun yöntemi seçmek için over yanıtı tahmini nasıl yapılabileceği araştırılmıştır. Hastalar over yanıtı tahminine göre 3 gruba ayrılmıştır;

- Düşük yanıt verenler: AMH<7 pmol/L (0,98 ng/mL), Antral Folikül Sayısı (AFS)<7, bazal FSH> 10 IU/L
- Normal yanıt verenler: AMH 7 pmol/L (0,98 ng/mL) ile 21 pmol/L (2,94 ng/mL) arasında, AFS 7 ile 15 arasında
- Yüksek yanıt verenler: AMH >21 pmol/L (2,94 ng/mL), AFS>15. Bazal FSH değeri normal ve yüksek yanıt verenler için kullanışlı değildir [123]. 2020 yılında yayınlanan European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) grubunun İVF/İSSE için over stimülasyonu kılavuzuna göre tedavi önerileri şu şekildedir [124] ve Şekil 4'de şeması gösterilmiştir:

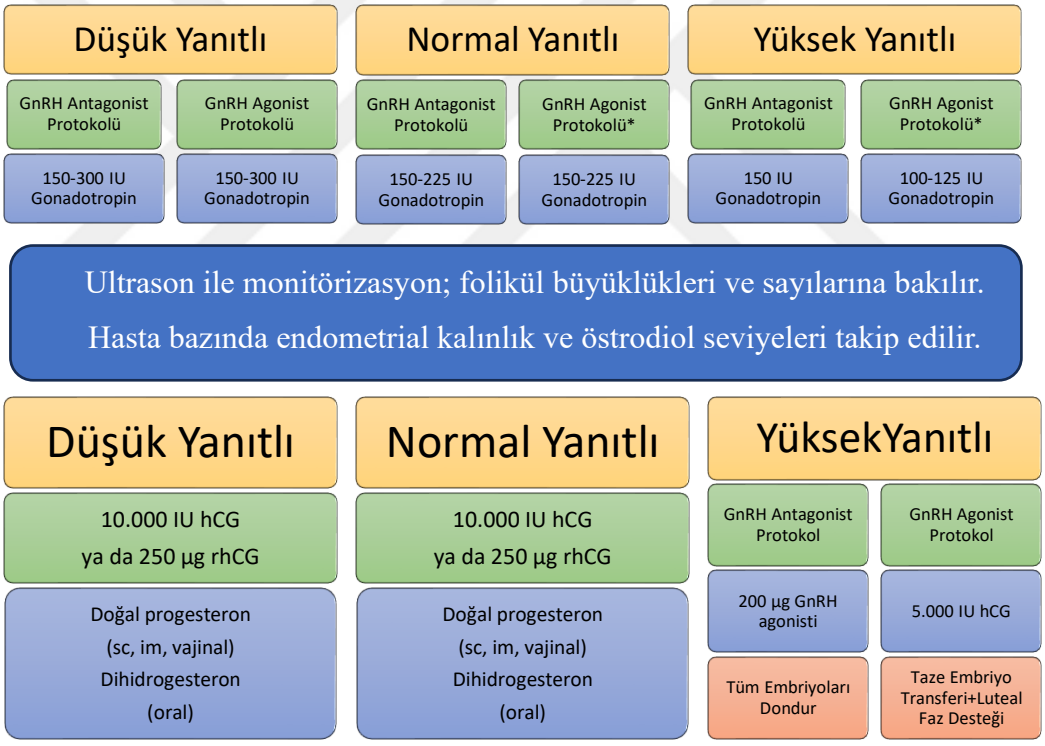
2.2.1.2.1. Yüksek Yanıt Veren Grupta Over Stimülasyonu

- PKOS tanılı hasta grubunda GnRH antagonist protokolü, uzun GnRH agonist protokollerine göre daha güvenli ve eşit etkili bulunmuştur, önerilir. OHSS riskini azaltır [125].
- Gonadotropinlere klomifen sitrat (KS) eklemek bu grupta sonuçlarda iyileşme göstermez [126]. O nedenle klomifen sitrat eklenmesi önerilmemektedir.
- Letrozolün, bu gruptaki hastalar için gonadotropinlere eklenmesini önermek için yeterli kanıt yoktur [127].

- Eğer GnRH agonist bir protokol uygulanacaksa OHSS riskini azaltmak için düşük doz protokolü uygulanmalıdır [128].

2.2.1.2.2. Normal Yanıt Veren Grupta Over Stimülasyonu

- GnRH antagonist protokolü daha güvenli bulunmuştur, önerilir [125].
- Gonadotropinler ile klomifen sitrat kombine edilerek yapılan hafif stimülasyonlarda klomifen sitratın etkinliği açısından eterli veri yoktur [129].
- Letrozol ile gonadotropin birlikte kullanımının ek bir faydası yoktu, önerilmez [130].
- Gonadotropin dozu düşürülerek yapılan protokol, geleneksel gonadotropin dozlarının etkinliğinde değildir, önerilmez [131].



Şekil 4 İVF için over stimülasyonunun kılavuz şeması

GnRH: gonadotropin salgılatıcı hormon, hCG: insan koryon gonadotropini, rhCG: rekombinant insan koryon gonadotropini, sc: subkutan, im:kas içine

Kaynak:The Eshre Guideline Group On et al. "ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI." Human reproduction open vol. 2020. 1 May. 2020[124]

2.2.1.2.3. Düşük Yanıt Veren Grupta Over Stimülasyonu

- GnRH agonist ve antagonist protokolleri eşit bir şekilde kullanılabilir. Fakat GnRH antagonisti protokolünün tedavi süresi daha kısadır [132].
- KS'ın; tek başına, gonadotropinlerle kombinasyonuyla kullanımı ve sadece gonadotropinlerle stimülasyon arasında güvenlik ve etkinlik açısından fark bildirilmemiştir, kullanılabilir [133].
- Letrozolün gonadotropinlere eklenmesi, over stimülasyonunda ve sonuçlarda anlamlı bir fark yaratmamaktadır, eklenmesi önerilmez [134].
- Yüksek dozlarda gonadotropinler kullanılabilir, sonuçlar net değildir. Fakat 300 IU üzerine çıkılması önerilmez. Çünkü canlı doğum oranları ya da devam eden gebelik oranlarını arttırmaz [123].

2.2.1.3. Oosit Toplama

Over stimülasyonu ile gelişen oositleri toplama işlemi, erken dönemlerde laparoskopi ile yapılmaktadır. Daha sonrasında transkutanöz abdominal yaklaşım tanımlanmış olup komplikasyon riski fazla bulunmuştur. Sonrasında ultrason eşliğinde vajinal yol ile oosit toplama yöntemi tanımlanmıştır [135]. Günümüzde dünya çapında en sık kullanılan yöntem transvajinal yol ile oosit toplanmasıdır ve oldukça düşük komplikasyon oranlarına sahiptir [136].

Ovulasyon tetiklenmesi sonrası ortalama 36 saat sonra yapılması önerilmektedir. Özellikle 35 saatten sonraki üç saat içerisinde gerçekleştirilmesi oosit matürasyonu için en uygun dönemdir [137]. Prosedür ameliyathane ortamında litotomi pozisyonunda hasta steril örtülmüş bir şekilde başlamalıdır. Vajina serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenir. Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) probu üzerine steril kılıf geçirilerek tek lümenli 17-18 gauge kalınlığında iğne için kılavuz takılarak vidaları sıkılır. Ultrasonografi (USG) biyopsi moduna alınır. Her iki over USG ile vizüalize edildikten sonra over ile vajina arasında başka doku kalmayacak şekilde foliküllere yaklaşılarak iğne ile folikül aspire edilir. İğne kapalı bir hortum sistemi ile 37 santigrat dereceye ısıtılmış bir tüpe bağlı olmalıdır. 11-12 mm üzerindeki tüm foliküller aspire edildikten sonrasında işleme son verilir [138].

Bilincin tam kapanmadığı bir sedasyon OPU işlemi sırasında tercih edilmektedir. Genel anesteziye göre iyileşme süreleri daha kısadır ve OPU işlemi de kısa sürmektedir [139]. Komplikasyon oranları düşüktür. Komplikasyon olarak pelvik kanama, pelvik ağrı, pelvik enfeksiyonlar, vajina ve serviks yaralanmaları, mesane yaralanması, barsak yaralanması ve

anestezik komplikasyonlar görülebilmektedir. 23,876 OPU işleminin değerlendirildiği bir çalışmada komplikasyon oranı %0,76 olarak saptanmıştır [140].

2.2.1.4. Oosit ve Embriyo Derecelendirilmesi

Folikül gelişimi sürecinin en sonunda, siklus ortasında olan LH dalgalanması veya dışarıdan uygulanan HCG uygulanmasıyla folikül duvarının yırtılması ve folikülün korpus luteuma dönüşmesi tetiklenir. Aynı zamanda hızlı bir LH uyarımı oositte ve çevresindeki kümülüs hücrelerinde büyük değişikliklere neden olur. LH aracılı ile mayoz devam eder, oosit metafaz I (MI) boyunca ilerler ve metafaz II (MII) aşamasında durur. [141]. Oosit kalitesi çeşitli morfolojik parametreler ile değerlendirilebilir. Kümülüs-oosit kompleksi, zona pellusidanın yapısı, perivitellin boşluk, polar cisimciğin varlığı ve yapısı, vakuolizasyon ve sitoplazma yapısı olarak sayılabilir [142].

İnseminasyon sonrası embriyo 2 ve 3. günlerde bölünme aşamasında olarak değerlendirilir. Bölünme aşamasında embriyo dört şekilde skorlanır; A: en iyi kalite, B: iyi kalite (elektif tek embriyo transferi için uygun değil), C: bozuk embriyo kalitesi, D: transferi önerilmeyen (tüm çok çekirdekli embriyoları içerir). 4. günde blastosist haline gelmesi iyi bir prognostik göstergedir [142]. En sık kullanılan blastosist sınıflandırma sisteminde blastosistler şu şekilde sınıflandırır:

- Blastosistlerin büyüklüğüne göre derecelendirilmesi: [1] erken blastosist, blastosöl embriyonun hacminin yarısından daha azdır; [2] blastosist, blastosöl embriyonun hacminin yarısından fazla veya ona eşittir; [3] dolu blastosist, blastosöl embriyoyu tamamen doldurur; [4] genişlemiş blastosist, blastosöl hacmi erken embriyonun hacminden daha büyüktür ve zona incelir; [5] yumurtadan çıkan blastosist, trofektoderm zonadan fıtıklaşmaya başlamıştır; ve [6] yumurtadan çıkan blastosist, blastosist zonadan tamamen kaçmıştır.
- 3 ile 6 arasında derecelendirilen blastosistler için iç hücre kütlesinin ve trofektodermin gelişimi değerlendirilebilir. İç hücre kütlesi derecelendirmesi şu şekildedir: A. sıkıca paketlenmiş, çok sayıda hücre; B. gevşek bir şekilde gruplanmış, birkaç hücre; C. çok az hücre.
- Trofektoderm derecelendirmesi ise şu şekildedir: A. sıkıca örülmüş bir epitel oluşturan çok sayıda hücre; B. az sayıda hücre; C. çok az sayıda hücre gevşek bir epitel oluşturur [143].

2.2.2. Donmuş Embriyo Transferi

Geleneksel olarak over stimülasyonunu takiben embriyo transferi yapılmaktadır. Bu tarz transferlere taze embriyo transferi denilmektedir. Fakat PKOS hastalarında olduğu gibi çok sayıda folikülün uyarıldığı durumlarda OHSS gelişebilmekte ve gebelik oluşmasıyla hastanın hayatını tehdit eden durumlar oluşabilmektedir. Teknolojik gelişmeler sayesinde embriyo dondurularak over stimülasyonundan sonraki bir siklusta embriyoyu transfer etmek bir seçenek haline gelmiştir. Henüz çalışmalar taze embriyo transferi ve donmuş embriyo transferi ile sağlanan kümülatif canlı doğum oranları arasında belirgin bir fark bulamamıştır. Sistematik bir derlemede taze transfer ile canlı doğum oranı %58 iken DET ile %57-%63 arasında değişmektedir [144].

Gebelik süreci ve neonatal sonuçlar açısından değerlendirildiğinde DET ile sağlanan tekil gebeliklerde erken doğum, gebelik haftasına göre küçük bebek ve bebekte düşük doğum ağırlığı risklerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Fakat gebelikte hipertansif bozukluklar ve bebekte gebelik haftasına göre büyük olma riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir [145]. 2024 yılında yapılan derleme bu sonuçları destekler niteliktedir ve ek olarak her iki transfer şeklinde konjenital malformasyonlar veya yenidoğan mortalitesi açısından anlamlı bir fark gözlenmediğini belirtmektedir [146].

2.2.2.1. Donmuş Embriyo Transferi Öncesi Hazırlık

Embriyo transferi öncesi endometriumun implantasyona hazır bir halde olması gerekmektedir. İmplantasyon, blastosist aşamasındaki embriyonun sırasıyla endometriuma yerleşmesini, tutunmasını ve endometrial stromaya invazyonunu içeren bir aşamadır [147]. İmplantasyonun gerçekleşebilmesi için endometriumun reseptivitesinin implantasyona uygun olması gerekmektedir. Bu dönem luteal faz içinde gerçekleşir ve bu döneme implantasyon penceresi adı verilmektedir [148]. İmplantasyon penceresi, 28 günlük siklusu olan bir kadında 19. ve 21. günler arasındadır [149]. Siklus sürelerinin kişisel olarak değişmesi ya da anovulatuar siklusları olan hastaların bulunması nedeniyle embriyo transferi öncesi endometrium hazırlığının kişiselleştirilmesi gerekmektedir [150].

Endometrial hazırlık şu şekillerde yapılabilir;

- GnRH analoğu eklenerek ya da tek başına hormon replasman tedavisi (HRT) ile hazırlık,
- Anti östrojenler/ aromataz inhibitörleri/ gonadotropinler ile uyarılmış bir siklus ile hazırlık,
- Doğal siklus denilen ve kanda endojen LH artışının saptayarak yapılan hazırlık

- Oosit olgunlaşması için hCG kullanarak modifiye edilmiş doğal bir siklus ile hazırlık.

En sık tercih edilen yöntem HRT'dir [151]. HRT'de doğal siklusu taklit için hastaya genellikle 2 hafta kadar östrojen desteği verilir [152]. Gebelik sonuçlarını iyileştirmek için gerekirse östrojen desteğinin süresi güvenli bir şekilde uzatılabilir. Standart doz günlük 6 miligram östrojen valerattır fakat farklı rejimler de tanımlanmıştır [153]. Östrojenin tipi ve uygulama yolu transfer başarısını etkilememektedir [154]. USG ile endometrial kalınlık monitörizasyonu yapılmalıdır ve hedef endometrial kalınlık 9 ile 14 mm arasındadır [155]. Gözden kaçan bir folikül gelişimi ve ovulasyonu kaçırmamak için progesteron seviyeleri değerlendirilebilir. Çünkü HRT uygulanan siklusların %1,9-7,4'ünde hipofiz baskılanması yetersiz olmaktadır [156]. Endometrial kalınlık yeterli seviyeye ulaştıktan sonra progesteron desteğine başlanmalıdır. Progesteronun başlandığı gün hCG uygulanmasının gebelik oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir [157]. Genellikle mikronize progesteron vajinal yol ile tercih edilir. Kas içi enjeksiyon da tercih edilebilir. Her iki yöntemi birlikte kullanan rejimler de mevcuttur [158]. Fakat VKİ, doğum sayısı ve etnisite gibi faktörler vajinal progesteron emilimini etkileyebilir ve düşük progesteron seviyelerine neden olabilir [159]. Bölünme aşamasındaki embriyoların çoğu progesteron desteğinin yaklaşık 4. gününde transfer edilmesi önerilirken, blastosistlerin progesteron desteğinin 6. gününde transfer edilmesi önerilmektedir [160].

Doğal siklusta ise siklus takip edilerek ovulasyonun bir belirteci olarak LH seviyeleri takip edilmektedir. İmplantasyon penceresi yumurtlama sonrası progesteron dalgalanmasından 6 gün sonra başlar ve yaklaşık 2-4 gün sürdüğü düşünülmektedir. LH dalgalanmasının ise 7. ve 11. günlerine denk gelmektedir. Transfer implantasyon penceresi içerisinde yapılmalıdır [161].

Endometrial hazırlık yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmada bir DET siklusu ile sonuçları karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranları doğal siklus grubunda %37, modifiye edilmiş doğal siklus grubunda %33 ve HRT grubunda %34 olarak sonuçlanmıştır. Anne ve yenidoğan sonuçları, çalışmanın gücü düşük olduğundan gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir [162].

Hiperandrojenizm, endometrial reseptivite üzerinde fonksiyon bozucu bir etkiye sahiptir [163]. GnRH agonistleri, hipofiz GnRH reseptörlerinin down regülasyonuna yol açar ve gonadotropinlerin baskılanmasına neden olur. Bu sayede yalnızca östrojen değil aynı zamanda androjen seviyelerinde de bir azalma gözlenir [164]. Özellikle endometrial reseptivitenin azaldığı durumlarda GnRH agonistleri bir seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır. Retrospektif bir

kohort çalışmasında, HRT öncesi siklusta depo GnRH agonisti kullanılarak hipofizer baskılama yapılan bir grupla, hipofizer baskılama yapılmayan grup karşılaştırılmıştır. Depo GnRH agonisti kullanılan grupta canlı doğum oranları anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır [165]. PKOS hastalarıyla yapılan bir çalışmada GnRH agonisti dört haftada bir olarak 2 kez verilmiş ve verilmeyen grupla karşılaştırıldığında 12 hafta üzerine devam eden gebelik oranları istatiksel olarak daha yüksek bulunmuştur [166].

2.2.2.2. Embriyonun Transferi

İn vitro ortamda takip edilmiş blastosist ya da bölünme aşamasındaki embriyoların intrauterin kaviteye bir kateter yardımıyla transfer edilmesi işlemidir. İşlemin anestezi altında yapılıp yapılmaması başarısını değiştirmez [167].

İşlemin transabdominal USG eşliğinde litotomi pozisyonunda servikal mukus kaldırılarak yapılması önerilmektedir. Transfer için hazırlanmış yumuşak kanüller kullanılarak transservikal geçiş yapılır. Uterusun orta hattına embriyonun gelişmesi için alan bırakma amacıyla fundusun 1 cm altına embriyo bırakılır. Transfer sonrası gezinme önerilir, dinlenme önerilmemektedir [168].

Bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar çıkmış olmasına rağmen histerospkopik olarak makas ile yapılan ya da sadece pipel ile yapılan endometriumun çizilmesi işleminin canlı doğum sonuçları ile ilişkisi şüphelidir [169]. Transfer edilmesi planlanan embriyo sayısı gebelik sonuçlarını değiştirmektedir. Embriyo sayısının seçimi çeşitli faktörlere göre karar verilmelidir. Fakat net bir kriter yoktur [170]. Transfer öncesi gün ve sonrasında antibiyotik profilaksisi verilmesinin sağladığı fayda şüphelidir [171].

2.2.2.3. Transfer Sonrası Takip

Transfer sonrası 12. Günde kanda hCG seviyesinin bakılması önerilir [172]. Test sonucunun 5 mIU/mL altında olması negatif kabul edilir. Üzerinde ise 48 saat sonra hCG düzeyi tekrarlanır. İlk hCG ölçümü sonrası 48 saat içerisinde hCG seviyesinin yaklaşık iki katına çıkması beklenir. 48 saat içerisinde yaşayabilir bir fetüs gelişen en düşük hCG artışı %53 olmuştur [173]. %99 hastada hCG seviyesi 3994 mIU/mL olduğunda, %90 hastada hCG seviyesi 2421 mIU/mL olduğunda TVUSG ile gestasyonel kese izlenir [174]. Ardından kardiyak aktivite için kontrol TVUSG önerilir. Kardiyak aktivite saptandıktan sonra rutin obstetrik takibe alınır. TVUSG ile gestasyonel kese ve yolk sac izlenmesinden itibaren 11 gün içinde, sadece gestasyonel kese izlenmesinden itibaren 14 gün içerisinde kalp atışı bulunan bir fetal yapı izlenmesi gerekmektedir. Aksi takdirde ya da 7 mm ve daha büyük bir fetal yapı izlenip

kalp atışı alınmıyorsa, gestasyonel kese çapı 25 mm ve üzerinde olup fetal yapı izlenmiyorsa erken gebelik kaybından bahsedilir [175].

Transfer başarısını ve transfer sonrası uygulanması gereken tedavilerin değerlendirilmesi için değerlendirilen önemli parametreler şunlardır;

- Kimyasal gebelik; implantasyondan kısa süre sonrasında düşük olması olarak tanımlanabilir. Kanda yüksek hCG seviyeleri saptanır fakat USG ile gebelik saptanamaz. Sonrasında hiçbir müdahale olmadan hCG seviyeleri sıfırlanmalıdır [176].
- Klinik gebelik; USG ile ya da histopatolojik olarak saptanmış gebelik olarak tanımlanmaktadır [177].
- Erken abortus; erken gebelik kaybı olarak da isimlendirilebilir. İlk trimester içerisinde gebelik kaybı olarak tanımlanır [178].
- Canlı doğum; bir veya daha fazla bebeğin canlı olarak doğumu olarak tanımlanır ve çoğul gebeliklerde birden fazla bebeğin doğumu bir canlı doğum olarak sayılır. Çoklu doğum, en az birinin canlı doğmuş olduğu iki veya daha fazla bebeğin doğumu olarak tanımlanır. İnfertilite ile ilgili çalışmalarda en geçerli değerlendirme yöntemidir [179].

Transfer sonrası canlı doğum oranlarını arttırmak erken gebelik kayıplarını azaltmak için çeşitli medikal destekler kullanılmaktadır. Örneğin; HRT ile endometrial hazırlık yapılan hastalarda luteal destek sağlayacak bir korpus luteum bulunmadığı için progesteron desteğine ilk trimester sonuna kadar devam edilmesi önerilmektedir [160]. Transfer günü başlanan progesteron desteğinin canlı doğum oranlarını arttırdığı saptanmıştır [180]. Diğer endometrial hazırlık yöntemlerinde gebelik testi pozitifliği sonrası progesteron kesilmesinin düşük, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir [181].

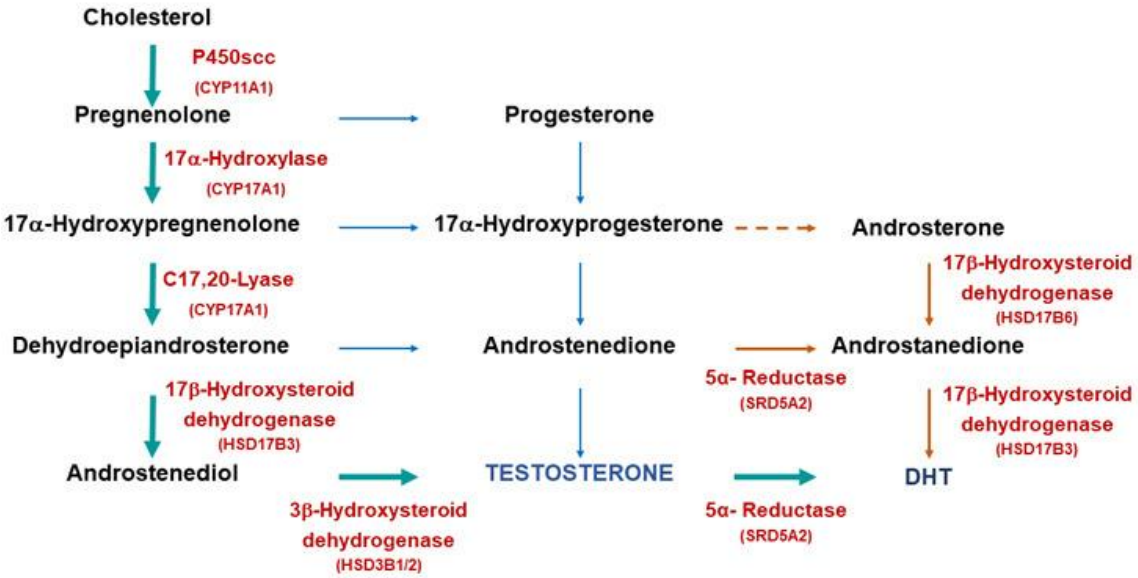
Edinilmiş veya kalıtsal trombofiliye bağlı maternal hiperkoagülabilite, tekrarlayan düşükler, anne karnında fetal ölüm, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlaması ve plasenta dekolmanı gibi gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir [182].

Over stimülasyonu ve transfer sürecinde kullanılan hormon replasmanları prokoagülatör faktörlerin artmasına bu nedenle trombofiliye yatkınlığa neden olmaktadır [183]. Bu nedenle transfer sonrası ya da OPU sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve plasebo kullanımının değerlendirildiği randomize çalışmaların bir analizinde, heparin tedavisinin klinik gebelik oranlarında anlamlı olmayan bir iyileşme eğilimi ile ilişkili olduğunu, ancak

kontrollerle karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarında anlamlı bir fark yaratmadığını gösterilmiştir [184]. Fakat trombofilik hastalarda DMAH uygulanmasının klinik gebelik oranlarını, canlı doğum oranlarını arttırdığı düşük oranlarını azalttığı saptanmıştır [185]. OPU sonrası ya da DET sonrası verilen probiyotikler İVF başarısını değiştirmemektedir [186].

2.3. Androjenler

Androjen, erkeksi özelliklerin gelişimini uyaran ve kontrol eden sıklıkla bir steroid hormon olan ve androjen reseptörlerine bağlanarak etki eden doğal veya sentetik bileşiklerin genel adıdır [187]. Kadınlarda serum konsantrasyonlarına göre azalan sıraya göre listelenen majör androjenler arasında DHEA-S, DHEA, androstendion, testosteron ve dihidrotestosteron bulunur. Ancak ilk üçü, androjenik etkilerini göstermesi için testosterona dönüşmesi gerekmektedir. Bu nedenle pro-androjenler olarak da adlandırılırlar. Androjen biyosentezi hem adrenalde hem de overde gerçekleşir ve iki kritik sitokrom P450 enzimi tarafından düzenlenir. Bu P450 enzimleri; kolesterol yan zincirlerinin parçalanmasını katalize eden P450 SCC ve sırasıyla pregnenolon ve progesterondan DHEA ve androstenedion üretimi için gerekli olan 17-hidroksilasyonu ve 17-20 bağlarının parçalanmasını sağlayan P450 c17'dir. Yan zincir kesme enzimi, steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) ile birlikte tüm steroid sentezi için hız sınırlayıcıdır [188]. Androjen biyosentezi **Şekil 5**'te görselleştirilmiştir.



Şekil 5 Androjen Biyosentezi

Kaynak: McEwan IJ, Brinkmann AO. Androgen Physiology: Receptor and Metabolic Disorders. [Updated 2021 Jul 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. [189]

2.3.1. Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHEA ve sülfatlanmış formu olan DHEA-S, insanlarda en fazla bulunan steroid hormonlardır. DHEA, periferik seks steroid hedef dokuları üzerinde dolaylı olarak veya doğrudan bir nörosteroid olarak etki eder ve biyolojik etkilerini çoklu sinyal yolları aracılığıyla uygular [190]. DHEA-S, adrenal zonanın bir salgı ürünüdür ve %30'u steroid sülfataz tarafından katalize edilen dolaşımdaki DHEA-S'tan türetilir. Üretim hızı 6–8 mg/gündür ve dolaşımdaki yoğunluğu 1–10 ng/mL (3–35 nmol/L) civarındadır. DHEA ayrıca periferik androjen sentezi sırasında DHEA-S'tan hücre içi olarak da üretilebilir ve seviyeleri yaşla birlikte azalır [191]. Endometriumun steroidlerin biyosentezini ve metabolizmasını yapabilen enzimleri sentezlediğini, endometrial hücrelerin androjenleri östrojenlere enzimatik olarak dönüştürme ve adrenal ve sülfatlanmış steroid öncüllerini kullanma kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle, farklı substratları dönüştürme kapasitesinin, DHEA'nın artan dönüşümü ve salgılama fazı sırasında testosteron oluşumu ile karakterize edilen adet döngüsü fazına göre değiştiği bulunmuştur [192]. Aktif steroidlerin biyosentezinin endometriozis ve endometrial kanser gibi endometrial bozuklukların bir özelliği olduğu bilinmesine rağmen, intrakrin steroid biyosentezi ve metabolizmasının normal endometrial fonksiyon ve doğurganlığın düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir [193].

Kümeleme analizi şeklinde dizayn edilmiş, 213 PKOS'lu kadın ve 182 yaşları eşleştirilmiş sağlıklı adetleri düzenli hirsutizmi olmayan kadın üzerinde yapılan çalışmada, yaş ve ırka göre ayarlandığında, normalin üzerinde DHEA-S düzeylerinin yaygınlığının PKOS'lu siyah ve beyaz kadınlar arasında sırasıyla %33,3 ve %19,9 olduğunu göstermiştir [194].

2.3.2. Total/Serbest Testosteron

Kadınlarda testosteronun %50'si periferde androjenlerin dönüşümüyle üretilirken, yumurtalıklar ve böbrek üstü bezleri yarı yarıya geri kalanını üretir [195]. Dolaşımdaki testosteronun çoğu proteinlerle konjugedir; yarıdan fazlası SHBG'ye ve daha yaklaşık %30'luk kısmı da albümine bağlıdır. Testosteronun sadece %2-4'ü bağlanmamış halde kalır bu da aktif formu olarak kabul edilir. Bu formuna ST denir [196]. 2019 yılında Clark ve arkadaşları tarafından yapılan bir inceleme, sağlıklı erkekler ve kadınlar arasında testosteron konsantrasyonunun değerlerini değerlendirerek, kadın aralığının üst ucunun yetişkin erkek aralığının alt ucundan 4-5 kat daha düşük olduğunu göstermiştir. Hatta PKOS veya konjenital adrenal hiperplazi ile ilişkili olarak hafif androjen fazlalığı olan kadınlarda bile testosteron düzeyleri normal erkek düzeylerinin altındadır. Testosteron seviyeleri normalin üst sınırından 3 kat daha yüksek olan kadınlarda genellikle belirgin virilizasyon belirtileri görülür ve bu

durum androjen salgılayan bir tümör için değerlendirmeyi gerektirir [197]. Kadınlarda testosteronun günlük üretim oranı 0,1–0,4 mg civarındadır ve kan plazma düzeyleri 0,2–0,7 ng/mL (0,6–2,5 nmol/L) aralığındadır. Siklusun erken foliküler fazında en düşük konsantrasyonlardadır, siklus ortasında zirveye ulaşır ve luteal faz sırasında seviyeleri erken foliküler fazdaki seviyelerden daha fazladır [198].

2017 yılında yapılan bir çalışmada insülin direnci olmayan ve olan PKOS tanısı olmayan kadınlar karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olmayan grupta, total testosteron ve androstenedion yumurta döllenme oranlarıyla ilişkili bulunmamıştır. İnsülin direnci olan grupta ise testosteron seviyeleri ile döllenme oranları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır [199]. Başka bir çalışmada testosteron serum seviyeleri <0,305 ng/mL olan grubunun implantasyon oranının testosteron serum seviyeleri ≥ 0,305 ng/mL olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir [200]. Yani testosteron seviyelerinin çok yüksek olması da düşük olması da gebelik oranlarını azaltıcı etkiye sahiptir.

2.3.3. 17-Hidroksi Progesteron

17-OHP, kolesterolden kortizole giden adrenal yolakta bir ara steroiddir ve steroid 21-hidroksilazın substratıdır. 21-hidroksilazın enziminin kalıtsal eksikliği, 17-OHP'nin serum konsantrasyonlarının büyük ölçüde artmasına neden olurken, kortizol sentezinin olmaması, adrenokortikotropik hormonda artışa neden olur [201]. Overler de 17-OHP üretir ve yüksek konsantrasyonlarda 17-OHP foliküllerde bulunabilir. Luteal fazda daha yüksek seviyelerde ölçülür [202]. 17-OHP'nin GnRH testine karşı aşırı duyarlılığı, yumurtalık hiperandrojenizmi ve PKOS'un tipik bir örneğidir ve 17,20-liyaz aktivitesinin down regülasyonu ile teka hücrelerinin artmış aktivitesinin bir sonucu gibi görünmektedir [203].

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda 17-OHP yanıtları heterojendir ve AMH ve inhibin B düzeyleriyle ters orantılı olarak sonuçlanmıştır. Fazla 17-OHP yanıtları olan PKOS kadınlarının bir alt grubunda, AMH düzeyleri normal kadınlarınkine eşit saptanmış fakat normal 17-OHP yanıtları olan PKOS kadınlarında, AMH düzeyleri belirgin şekilde yüksek gözlenmiştir [204].

2.3.4. Androstenedion

Androstenedionun yaklaşık yarısı adrenal bezden ve siklus boyunca seviyesi değişmekle birlikte yaklaşık yarısı da over stromasından salgılanır. Kadınlarda günlük üretim oranı 1,4–6,2 mg/gündür ve dolaşımdaki konsantrasyonlar 0,5–2 ng/mL (2–8 nmol/L) aralığındadır [205]. Yaşla birlikte androstenedionda hafif bir düşüş tanımlanmıştır. Doğurgan kadınların androstenedion seviyeleri menopoz sonrası kadınlara göre daha yüksektir [206]. Androstenedion

önemli bir androjenik aktiviteye sahip değildir, ancak testosteronun doğrudan bir öncüsüdür. Bu nedenle hiperandrojenizmi teşhis ederken ölçülmesi faydalıdır [207].

Yapılan bir çalışmada 794 kadın karşılaştırılmış. Serum AMH değeri, testosteron androstenedion ve DHEA ile pozitif olarak ilişkili olduğu bulunmuştur [208]. Bir kohort çalışmasında kadınlarda cinsel istek değerlendirilmiştir. Cinsel istek ST ve androstenedion ile genel olarak ilişkili olarak değerlendirilmiş. Sistemik hormonal kontrasepsiyon kullanmayan 25-44 yaş arası bir kadın alt grubunda ise cinsel istek toplam testosteron, ST, androstenedion ve DHEA-S ile ilişkili saptanmıştır. 45-65 yaş arası kadınlarda, sadece androstenedion cinsel istekle ilişkili bulunmuştur [209].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu

Çalışmamız Kasım 2023- Ekim 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yardımcı Üreme Teknolojileri Merkezi'nde donmuş embriyo transferi yapılmış olgulardan; Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş, PKOS tanısını desteklemek için serum AMH seviyesi 4 ng/ml üzerinde olan ve transfer öncesinde serbest testosteron, 1-4 delta androstenedion, DHEA-S ve 17–OH progesteron seviyeleri tespit edilmiş olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Ağır erkek faktör infertilitesi olan, endometriyozis tanısı ya da uterin anomalisi olan olgular dışlanmıştır. Dahil etme ve dışlama kriterleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edilmiştir.

Tablo 3 Dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
PKOS tanısı almış olmak	Ağır erkek faktör varlığı
Serum AMH ≥ 4 ng/ml	Endometriyozis tansı olması
DET yapılmış olmak	Uterin anomali tanısı olması
Serum androjenlerinin saptanmış olması	

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik over sendromu, AMH: Anti müllerian hormon, DET: Donmuş embriyo transferi.

"Does Baseline Serum Androgen Levels Have an Impact on Ovulation Induction Cycle Outcomes by Using Clomifene Citrate among Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome? A Retrospective Cohort Study" isimli çalışmadan elde edilen istatistiklere dayanılarak power analizi hesaplanmıştır. "α=0.05, 1-β(Power)=0.95 ve etki büyüklüğü=0.79" olarak alındı ve çalışmanın power analizi sonucu her grupta 43 birim olmak üzere toplam birim sayısı 86 olarak belirlenmiştir. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (KÜ GOKAEK-2024/12.21 **Ek. 1.**).

Tarih aralığı arasında dahil etme kriterlerine uyan 108 olgu tespit edilmiştir. Olguların 5 tanesinde klinik gebelik sonuçlarına ulaşılamamış, 3 tane olgunun da verisinde eksiklik saptanmıştır. Verileri elde edilen olguların sayısı, tarafsızlık açısından şüphe oluşturmaması için power analizindeki sayıya düşürülmeyerek 100 olgu ile çalışmaya devam edilmiştir.

3.2. Veri Toplanması

Olguların verilerinin anonim olması için her bir olguya kod verilmiştir. Olguların yaş, boy, kilo, gravida, parite, yaşayan çocuk ve abortus değerleri ile hirsutizm, akne ve anovulatuar siklus varlığı/yokluğu verileri merkezimizin arşivinde olan hasta anamnez formlarından toplanmıştır. Löprolid asetat + OKS uygulanıp uygulanmadığı, transfer öncesi son ölçülen endometrial kalınlık, progesteron preparatı başlanmadan önceki östrojen kullanım süresi ve transfer edilen embriyo evresi verileri YÜT merkezimizin arşivindeki hasta takip formlarından elde edilmiştir. Toplanan yumurta sayısı, MI oosit sayısı, MII oosit sayısı, dejenere oosit sayısı, empty zona sayısı, embriyo sayısı, bölünme ve blastosist aşamasındaki dondurulan embriyo sayısı verileri Embriyoloji Bölümü'nün arşivinden sağlanmıştır. Kliniğimizde PKOS tanılı olgularda; serum AMH, ST, TSH, prolaktin, DHEA-S, 1,4-DA, 17-OHP düzeyleri transfer öncesi en az 10 günlük östrojen tedavisi sonrasında, progesteron tedavisi başlanmadan önce rutin olarak çalışılmaktadır. Hastane laboratuvarında serum AMH, TSH, prolaktin, DHEA-S ve 1,4-DA düzeyleri Roche Cobas e801 cihazında, ST ve17-OHP düzeyleri ise İmmunodiagnosticsystems Automated İmmunoassays cihazında çalışılmaktadır. Retrospektif olarak bu veriler Nucleus Medikal Bilgi Sistemi üzerinden kaydedilmiştir. Aynı sistem üzerinden, transfer gününün zamanına karar verilen günde bakılan serum progesteron düzeylerinin verisi de alınmıştır. Hastaların klinik gebelik varlığı açısından verileri ise hem Nucleus Medikal Bilgi Sistemi üzerindeki anamnez ve ultrasonografi raporlarından hem de E-Nabız Kişisel Sağlık Kaydı Sistemi'nden elde edilmiştir. VKİ hesaplanarak obezite varlığı/yokluğu da veri olarak not edilmiştir. Toplanan veriler olgu rapor formunda toplanmıştır (**Ek. 2**).

3.3. Vücut Kitle İndeksi Değerlendirmesi

Boy birimi santimetre, kütle birimi kilogram olarak alınmıştır. Fakat VKİ hesaplanırken boy metre birimi olarak alınıp, kütlenin boyun karesine oranı (kg/m2) kullanılmıştır. Obezite varlığı için Dünya Sağlık Örgütü'nün VKİ $\geq$30 kg/m^2 kriteri kullanılmıştır.

3.4. DET Siklusu Hazırlığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsine HRT ile DET siklusu uygulanmıştır. Merkezimizdeki hekimlerin PKOS tanısı olan hastalarda DET siklusuna hazırlık için depo GnRH analoğu olan löprolid asetat uygulanması ve devamında 2 mg dienogest ile kombine 0.03 mg etinilestradiol 21 adet tablet oral alımının önerilmesi konusunda farklı yönetimleri mevcuttur. Bu nedenle hastaların sadece bir kısmında bu kombinasyon ile siklus öncesi baskılama yapılmıştır.

HRT ile DET siklusu yapılan tüm hastalara âdet kanamasının 3. gününde transvajinal ultrasonografi yapılarak siklusa başlamaya engel bir durum olup olmadığı (dominant folikül, önceki siklustan kalan folikül gibi) değerlendirilerek günde 2 kez bir tablet 2 mg östradiol hemihidrat başlanmıştır. Endometrial kalınlık takibi yapılarak 8 mm ve üzerine ulaşıldığında ve siklusun yaklaşık 14. gününe gelindiğinde ovulasyon olmadığından emin olmak için serum progesteron seviyesi çalışılmıştır. Progesteron seviyesi 1 µg/L altında ise hastalara didrogesteron 10 mg günde 2 kez 1 tablet oral (Duphaston®) başlanmıştır. Hastalara bu sırada doğal progesteron 100 mg günde 2 kez 2 yumuşak kapsül intravajinal (Progestan®), amoksisilin klavunat 1000 mg günde 2 kez 1 tablet (Augmentin®), enoksaparin kiloya göre 0,4 cc ya da 0,6 cc subkutan yolla günde 1 kez (Enox®) tedavisi de eklenmiştir. Ardından 3. gün embriyosuna sahip olgulara 3 gün progesteron verdikten sonra 4. günde, 5. gün embriyosuna sahip olgulara 5 gün progesteron verdikten sonra 6. günde embriyo transferi yapılmıştır. Transfer sonrası bölünme aşamasındaki embriyolar için 12 gün, blastosist aşamasındaki hastalar için 10. gün sonra serum hCG bakılmıştır. Serum hCG pozitif olanlar gestasyonel kese izlenmesi için çağrılmıştır. Klinik gebelik varlığı olarak ultrasonografide fetal kalp atımı izlenmesi kabul edilmiştir.

3.5. Çalışmanın Hedefleri

Çalışmada hedeflenen birincil sonuç serum androjen düzeylerinin klinik gebelik ile ilişkisini saptamaktır. Bu nedenle gruplar klinik gebelik olan %57 (n=57) ve klinik gebelik olmayan %43 (n=43) olarak ayrılmıştır. Hedeflenen ikincil sonuç ise estrodiol kullanım süresi, endometrial kalınlık, depo löprolid asetat + OKS kullanımı ile pre-siklus hazırlık, serum AMH düzeyi, PKOS semptomları ve embriyo-yumurta özelliklerinin klinik gebelik üzerine etkisini değerlendirmektir.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shaphiro-Wilk ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± (standart sapma) şeklinde, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (25. persentil-75. persentil) ile frekans (yüzdelikler) şeklinde ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek amacıyla normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Monte Carlo kikare testi kullanılmıştır. İki yönlü testlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık için p değerinin 0.05 altında olması yeterli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada gruplar; donmuş embriyo transferini takiben oluşan klinik gebeliğin varlığına göre oluşturulmuştur. Veriler içerisindeki değişkenler ve laboratuvar parametreleri anlatılırken normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (25.-75. yüzdelik) olarak ifade edilmiştir. Kategorize edilmiş veriler frekans (yüzde) olarak bahsedilmiştir.

Çalışma 100 hastanın verisi katılarak yapılmıştır. Transfer ile klinik gebelik saptanan hastaların oranı %57 (n=57), klinik gebelik sağlanamayan hastaların oranı %43 (n=43) olarak izlenmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 29,5 yıl (±4,2), klinik gebelik olan grupta yaş ortalaması 29,6 yıl (±4,3) ve klinik gebeliği olmayan grupta yaş ortalaması 29,5 yıl (±4,04) olarak saptanmıştır. VKİ açısından bakıldığında tüm vakalarda ortanca değer 28 kg/m² (24,1-32,8), klinik gebelik mevcut olan grupta ortanca değer 28,5 kg/m² (24,1-34,4) ve klinik gebelik olmayan grupta 27,7 kg/m² (24-32,7) olarak bulunmuştur. Boy ve kilo da ayrıca değerlendirilmiştir. **Tablo 4**'te her iki grubun verilerinin karşılaştırılması yer almaktadır ve yaş (p=0,873), VKİ (p=0,914), boy (p=0,522) ile kilo (p=0,754) açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4 Demografik verilerin klinik gebelik ile ilişkisi

	Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Yaş (yıl)[a]	29,5 (±4,2)	29,6 (±4,3)	29,5 (±4,04)	0,873
Kilo (kg)[b]	71 (61-83)	70 (60-84)	71 (62-82)	0,754
Boy (cm)[b]	160 (157-165)	160 (156-174)	160 (157-165)	0,522
VKİ (kg/m²)[b]	28 (24,1-32,8)	28,5 (24,1-34,4)	27,7 (24-32,7)	0,914

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi.

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır.

[b]: Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastalardan VKİ 30 kg/m² üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmiştir. Obezite varlığı açısından değerlendirildiğinde tüm hastaların %41'i (n=41), klinik gebelik olanların %40,4'ü (n=23) ve klinik gebelik olmayanların %41,9'u (n=18) obez olarak değerlendirilmiştir. Obezite açısından değerlendirildiğinde klinik gebelik olan ve olmayan grup arasında (p=0,879) istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Obezite varlığı açısından değerlendirme bulguları **Tablo 5**'te belirtilmiştir.

Tablo 5 Obezite varlığına göre klinik gebelik oranları

	Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Obezite Var, n (%)	41 (41)	23 (40,4)	18 (41,9)	0,879
Obezite Yok, n (%)	59 (59)	34 (59,6)	25 (58,1)	

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Önceki gebelik öyküsü açısından gruplar kıyaslanmıştır. %61 (n=61) hastanın daha önceden geçirilmiş bir gebeliği yoktur. %21 (n=21) hastanın daha önce geçirilmiş bir gebeliği, %18 (n=18) hastanın iki veya daha fazla geçirilmiş bir gebeliği mevcuttur. Klinik gebeliği olan grupta ve olmayan grupta sırasıyla geçirilmiş gebeliği olmayanların oranı %66,7 (n=38) ve %53,5 (n=23), daha önce geçirilmiş bir gebeliği olanların oranı %22,8 (n=13) ve %18,6 (n=8), iki veya daha fazla geçirilmiş gebeliği olanların oranı %10,5 (n=6) ve %27,9 (n=12) olarak saptamıştır. Gruplar arasında gravida açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,081). Parite açısından değerlendirildiğinde daha önce doğumu olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastaların %83'ünün (n=83) doğum öyküsü yoktur ve %17'si (n=17) daha önce doğum yapmıştır. Klinik gebelik olan grupta daha önceden doğumu olmayanların oranı %86 (n=49), daha önceden doğumu olanların oranı ise %14'dir (n=8). Klinik gebelik olmayan grupta ise doğum öyküsü olanların oranı %20,9 (n=9), doğum öyküsü olmayanların oranı ise %79,1 (n=34) olarak bulunmuştur. Parite açısından gruplar arasında istatiksel bir fark görülmemiştir (p=0,363).

Tüm hastalar arasında daha önceden doğumu olup yaşayan çocuğu bulunan hastalar %15 (n=15), klinik gebeliği olanlarda bu oran %12,3 (n=7), klinik gebeliği olmayanlarda %18,6'dır (n=8). Gruplar arasında yaşayan çocuğunun bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,381). Abortus öyküsü açısından değerlendirildiklerinde de istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,378) ve abortus öyküsü %28 hastada pozitif izlenmiştir.

Klinik gebelik olan grupta abortus öyküsü %24,6 (n=14), klinik gebelik olmayan grupta %32,6 (n=14) olarak izlenmiştir. Önceki gebelik öyküsü ile ilgili veriler **Tablo 6**'te yer almaktadır.

Tablo 6 Önceki gebelik öyküsü ile klinik gebelik başarısı ilişkisi

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Gravida, n (%)	=0	61 (61)	38 (66,7)	23 (53,5)	0,081
	=1	21 (21)	13 (22,8)	8 (18,6)	
	≥2	18 (18)	6 (10,5)	12 (27,9)	
Parite, n (%)	=0	83 (83)	49 (86)	34 (79,1)	0,363
	≥1	17 (17)	8 (14)	9 (20,9)	
Yaşayan, n (%)	=0	85 (85)	50 (87,7)	35 (81,4)	0,381
	≥1	15 (15)	7 (12,3)	8 (18,6)	
Abortus, n (%)	=0	72 (72)	43 (75,4)	29 (67,4)	0,378
	≥1	28 (28)	14 (24,6)	14 (32,6)	

Ki-kare testi uygulanmıştır. $p<0,05$ anlamlıdır.

PKOS semptomlarından hirsutizm semptomu hastalar arasında %69 (n=69) sıklığında, klinik gebelik olanlar arasında %68,4 (n=39) sıklığında ve klinik gebelik olmayanlar arasında %69,8 (n=30) sıklığında izlenmiştir. Akne semptomu açısından değerlendirildiğinde ise tüm hastaların %22'si (n=22), klinik gebeliği olanların %22,8'i (n=13) ve klinik gebeliği olmayanların %20,9'u (n=9) akne yakınması olduğunu belirtmiştir. Anovulatuar sikluslar açısından değerlendirildiğinde hastalarda %86 (n=86) sıklığında, klinik gebeliği olanlarda %89,5 (n=51), klinik gebeliği olmayanlarda %81,4 (n=35) sıklığında anovulatuar siklus izlenmiştir. Hirsutizm semptomu (p=0,885), akne semptomu (p=0,823) ve anovulatuar siklus tanımlatan semptomlar (p=0,249) açısından sırasıyla gruplar arasında açısından istatiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu semptomların verileri **Tablo 7**'da sunulmuştur.

Tablo 7 PKOS semptomlarının varlığına göre klinik gebelik oranları

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Hirsutizm, n (%)	Var	69 (69)	39 (68,4)	30 (69,8)	0,885
	Yok	31 (31)	18 (31,6)	13 (30,2)	
Akne, n (%)	Var	22 (22)	13 (22,8)	9 (20,9)	0,823
	Yok	78 (78)	44 (77,2)	34 (79,1)	
Anovulatuar Siklus, n (%)	Var	86 (86)	51 (89,5)	35 (81,4)	0,249
	Yok	14 (14)	6 (10,5)	8 (18,6)	

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Laboratuvar parametrelerinden AMH, prolaktin, tiroit stimülan hormon (TSH), ST, DHEA-S, 1,4-DA, 17-OHP karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda ortalama değer AMH için 6,6 ng/mL (±3,7), prolaktin için 16,7 µg/L (±12,7), TSH için 2 mIU/L (±1,2), ST için 1,1 ng/mL (±0,6), DHEA-S için 247 µg/dL (±119), 1,4-DA için 1,37 µg/L (±0,88) ve 17-OHP için 1,06 ng/mL (±0,61) olarak saptanmıştır.

Klinik gebelik olan grupta ise ortalama değer AMH için 7 ng/mL (±3,5), prolaktin için 17,8 µg/L (±12,7), TSH için 2,2 mIU/L (±1), ST için 1,2 ng/mL (±0,7), DHEA-S için 239 µg/dL (±109), 1,4-DA için 1,36 µg/L (±0,98) ve 17-OHP için 1,07 ng/mL (±0,6) olarak saptanmıştır.

Klinik gebelik olmayan grupta ortalama değer AMH için 6,1 ng/mL (±3,97), prolaktin için 15,3 µg/L (±8,1), TSH için 1,9 mIU/L (±1,4), ST için 1 ng/mL (±0,5), DHEA-S için 259 µg/dL (±132), 1,4-DA için 1,38 µg/L (±0,75) ve 17-OHP için 1,05 ng/mL (±0,63) olarak saptanmıştır. AMH (p=0,252), prolaktin (p=0,332), TSH (p=0,242), ST (p=0,203), DHEA-S (p=0,394), 1,4-DA (p=0,934) ve 17-OHP (p=0,908) için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. **Tablo 8**'de laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ile ilgili verilere yer verilmiştir.

Tablo 8 Laboratuvar parametreleri ile klinik gebelik ilişkisi

	Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
AMH (ng/mL)[a]	6,6 (±3,7)	7 (±3,5)	6,1 (±3,97)	0,252
Prolaktin (µg/L)[a]	16,7 (±12,7)	17,8 (±15,3)	15,3 (±8,1)	0,332
TSH (mIU/L)[a]	2 (±1,2)	2,2 (±1)	1,9 (±1,4)	0,242
ST (ng/mL)[a]	1,1 (±0,6)	1,2 (±0,7)	1 (±0,5)	0,203
DHEA-S (µg/dL)[a]	247 (±119)	239 (±109)	259 (±132)	0,394
1,4-Delta A (µg/L)[a]	1,37 (±0,88)	1,36 (±0,98)	1,38 (±0,75)	0,934
17-OHP (ng/mL)[a]	1,06 (±0,61)	1,07 (±0,6)	1,05 (±0,63)	0,908

Kısaltmalar: AMH: Anti-müllerian hormon, TSH: Tiroid stimülan hormon, ST: Serbest testosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 1,4-Delta A: 1,4-Delta androstenedion 17-OHP: 17-Hidroksi progesteron.

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır. $p<0,05$ anlamlıdır.

Laboratuvarda androjen seviyelerinin yüksek olmasına göre de hastalar karşılaştırılmıştır. Serum ST seviyesi ≥1,5 ng/mL olan hastaların sıklığı, tüm grupta %26 (n=26), klinik gebelik olan grupta %28,1 (n=16), klinik gebelik olmayan grupta %23,3 (n=10) olarak bulunmuştur. Serum DHEA-S seviyesi ≥400 µg/dL olan hastaların sıklığı, tüm grupta %11 (n=11), klinik gebelik olan grupta %7 (n=4), klinik gebelik olmayan grupta %16,3 (n=7) olarak bulunmuştur. Serum 1,4-DA seviyesi ≥2 µg/L olan hastaların sıklığı, tüm grupta %23 (n=23), klinik gebelik olan grupta %22,8 (n=13), klinik gebelik olmayan grupta %23,3 (n=10) olarak bulunmuştur. Serum 17-OHP seviyesi ≥1,5 ng/mL olan hastaların sıklığı, tüm grupta %21 (n=21), klinik gebelik olan grupta %22,8 (n=13), klinik gebelik olmayan grupta %18,6 (n=8) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ST (p=0,587), DHEA-S (p=0,143), 1,4-DA (p=0,958) ve 17-OHP (p=0,609) gibi hiperandrojenizmin laboratuvar bulgusu olan serum androjen seviyelerinin yüksek olmasının istatiksel olarak anlamı bulunamamıştır. Veriler **Tablo *9***'da yer almaktadır.

Tablo 9 Androjenlerin laboratuvar değerlerinin sınırın üzerinde olmasının klinik gebelik ile ilişkisi

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
ST, n (%)	≥1,5 ng/mL	26 (26)	16 (28,1)	10 (23,3)	0,587
	<1,5 ng/mL	74 (74)	41 (71,9)	33 (76,7)	
DHEA-S, n (%)	≥400 µg/dL	11 (11)	4 (7)	7 (16,3)	0,143
	<400 µg/dL	89 (89)	53 (93)	36 (83,7)	
1,4-Delta A, n (%)	≥2 µg/L	23 (23)	13 (22,8)	10 (23,3)	0,958
	<2 µg/L	77 (77)	44 (77,2)	33 (76,7)	
17-OHP, n (%)	≥1,5 ng/mL	21 (21)	13 (22,8)	8 (18,6)	0,609
	<1,5 ng/mL	79 (79)	44 (77,2)	35 (81,4)	

Kısaltmalar: ST: Serbest testosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 1,4-Delta A: 1,4-Delta androstenedion 17-OHP: 17-Hidroksi progesteron.

Ki-kare testi uygulanmıştır. $p<0,05$ anlamlıdır.

ST ≥ 1,5 ng/mL, DHEA-S ≥ 400 µg/dL, 1,4-DA ≥ 2 µg/L kriterlerinden en az birini sağlayanların sıklığı %35 (n=35), en az ikisini sağlayanların sıklığı %19 (n=19), üçünü birden sağlayanların sıklığı %12 (n=12) olarak görülmüştür. Klinik gebelik olan grupta en az birini sağlayanların sıklığı %33,3 (n=19), en az ikisini sağlayanların sıklığı %19,3 (n=11), üçünü birden sağlayanların sıklığı %14 (n=8) olarak saptanmıştır. Klinik gebelik olmayan grupta ise en az birini sağlayanların sıklığı %37,2 (n=16), en az ikisini sağlayanların sıklığı %18,6 (n=8), üçünü birden sağlayanların sıklığı %9,3 (n=4) olarak bulunmuştur. Bu kriterlerin en az birini sağlayanlar (p=0,687), en az ikisini sağlayanlar (p=0,930) ve üçünü birden sağlayanlar (p=0,471) gruplar içerisinde karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bulgular **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

Tablo 10 Hiperandrojenizmin laboratuvar pozitifliğinin klinik gebelik ile ilişkisi

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
HA Laboratuvar Değeri Yüksek Olan Hastalar[a], n (%)	≥1 değer	35 (35)	19 (33,3)	16 (37,2)	0,687
	<1 değer	65 (65)	38 (66,7)	27 (62,8)	
	≥2 değer	19 (19)	11 (19,3)	8 (18,6)	0,930
	<2 değer	81 (81)	46 (80,7)	35 (81,4)	
	≥3 değer	12 (12)	8 (14)	4 (9,3)	0,471
	<3 değer	88 (88)	49 (86)	39 (90,7)	

Kısaltmalar: HA: Hiperandrojenizm.

[a]: Serbest Testosteron ≥ 1,5 ng/mL, Dehidroepiandrosteron sülfat ≥ 400 µg/dL, 1,4 Delta androstenedion ≥ 2 µg/L

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Donmuş embriyo transferi siklusuna başlamadan önce bir GnRH agonisti olan löprolid asetatın bir aylık tek doz uygulanması ve peşine eklenen oral kontraseptif (OKS) tedavisi tüm hastaların %78'ine (n=78) uygulanmıştır. Klinik gebelik olanların %78,9'una (n=45), klinik gebelik olmayanların %76,7'sine (n=33) uygulanmıştır. Löprolid asetat ve OKS tedavisi uygulanmasında gruplar arasında istatiksel olarak bir fark bulunmamıştır (p=0,792). **Tablo 11** içerisinde veriler gösterilmiştir.

Tablo 11 DET siklusu öncesi hazırlık için löprolid asetat ve oral kontraseptif kullanımının klinik gebeliğe etkisi

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Löprolid Asetat + Oral Kontraseptif Kullanımı, n (%)	Var	78 (78)	45 (78,9)	33 (76,7)	0,792
	Yok	22 (22)	12 (21,1)	10 (23,3)	

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Donmuş embriyo transferi siklusunda progesteron preparatı başlanana kadar kaç gün östrojen preparatları kullanıldığı değerlendirilmiştir. Tüm grupta ortalama 14,9 gün (±2,3), klinik gebelik olan grupta 14,8 gün (±2,4) ve klinik gebelik olmayan grupta 15,1 gün (±2,2) olarak izlenmiştir. Östrojen kullanım süresinin gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farkı yoktur (p=0,348). Transfer öncesi son bakılan serum progesteron değerleri ortalama 0,20 µg/L (±0,18), klinik gebelik olan grupta ortalama 0,21 µg/L (±0,21), klinik gebelik olmayan grupta ortalama 0,20 µg/L (±0,14) olarak görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,712). Transfer öncesi ultrasonografik olarak değerlendirilen son endometrial kalınlık değerleri incelenmiştir. Toplam 100 hastanın ortalama endometrial kalınlığı 10,2 mm (±1,8), klinik gebelik olanların ortalama 10,2 mm (±1,8) ve klinik gebelik olmayanların ortalama 10,2 mm (±1,7) olarak ölçülmüştür. Ölçülen endometrial kalınlık ortalamaları (p=0,348) gruplar arasında benzerdir. **Tablo 12**'de DET siklusundaki faktörler ile ilgili veriler gösterilmiştir.

Tablo 12 Transfer öncesi hazırlık bulguları ile klinik gebelik ilişkisi

	Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Endometrium (mm)[a]	10,2 (±1,8)	10,1 (±1,9)	10,2 (±1,7)	0,900
Progesteron (µg/L)[a]	0,20 (±0,18)	0,21 (±0,21)	0,20 (±0,14)	0,712
E2 kullanımı (gün)[a]	14,9 (±2,3)	14,8 (±2,4)	15,1 (±2,2)	0,348

Kısaltmalar: E2: estrodiol, VKİ: Vücut kitle indeksi.

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Endometrial kalınlığın 10 mm ve üzerinde olması toplamda %52 (n=52), klinik gebelik olan grupta %47,4 (n=27), klinik gebelik olmayan grupta %48,8 (n=21) oranlarında izlenmiştir. Gruplar arasında transfer öncesi son ölçümde endometrial kalınlığın 10 mm ve üzerinde olmasının (p=0,900) gruplar arasında istatiksel bir farkı görülmemiştir. Bulgular **Tablo 13**'de verilmiştir.

Tablo 13 Transfer öncesi endometrial kalınlığın 10 mm üzerinde olması ile klinik gebelik arasındaki ilişki

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
EK, n (%)	≥10 mm	52 (52)	27 (47,4)	21 (48,8)	0,884
	<10 mm	48 (48)	30 (52,6)	22 (51,2)	

Kısaltmalar: EK: Endometrial kalınlık.

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Serum androjen seviyelerinin transfer öncesi endometrial kalınlık üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan karşılaştırmada tüm hastalar endometrium kalınlığı 10 mm ve üzerinde olanlar ile 10 mm altında olanlar olarak gruplandırılmıştır. Endometrial kalınlık 10 mm altında olan grupta ortalama ST 1,13 ng/mL (±0,64), DHEA-S 237 µg/dL (±124), 1,4-DA 1,29 µg/L (±0,93), 17-OHP 1,05 ng/mL (±0,59) olarak bulunmuştur. Endometrial kalınlık 10 mm ve üzerinde olan grupta ise ortalama ST 1,18 ng/mL (±0,65), DHEA-S 257 µg/dL (±114), 1,4-DA 1,44 µg/L (±0,84), 17-OHP 1,07 ng/mL (±0,63) olarak gözlenmiştir. Gruplar arasında androjen seviyeleri açısından anlamlı istatiksel fark saptanmamıştır (ST için p=0,715, DHEA-S için p=0,403, 1,4-DA için p=0,385, 17-OHP için p=0,826). Elde edilen veriler **Tablo 14**'de gösterilmiştir.

Tablo 14 Serum androjen seviyelerinin endometrial kalınlık üzerine etkisi

	Toplam (n=100)	EK <10 mm (n=48)	EK ≥10 mm (n=52)	p
ST (ng/mL)[a]	1,1 (±0,6)	1,13 (±0,64)	1,18 (±0,65)	0,715
DHEA-S (µg/dL)[a]	247 (±119)	237 (±124)	257 (±114)	0,403
1,4-Delta A (µg/L)[a]	1,37 (±0,88)	1,29 (±0,93)	1,44 (±0,84)	0,385
17-OHP (ng/mL)[a]	1,06 (±0,61)	1,05 (±0,59)	1,07 (±0,63)	0,826

Kısaltmalar: EK: Endometrial kalınlık, ST: Serbest testosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 1,4-Delta A: 1,4-Delta androstenedion 17-OHP: 17-Hidroksi progesteron.

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Serum androjen seviyelerinin yüksek olup olmamasına göre endometrial kalınlık ve östrojen kullanım süreleri karşılaştırılmıştır. Endometrial kalınlık ve östrojen kullanım süresi ortalamaları sırasıyla serum ST seviyesi ≥1,5 ng/mL olan hastalar arasında ortalama 10,4 mm (±0,3) ve 15,3 gün (±0,4), serum ST seviyesi <1,5 ng/mL olan hastalar arasında 10,1 mm (±0,2) ve 14,8 gün (±0,2) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,505 ve p=0,400). Serum DHEA-S seviyesi ≥400 µg/dL olan hastalarda ortalama 10,3 mm (±0,2) ve 15,9 gün (±0,5), serum DHEA-S seviyesi <400 µg/dL olan hastalar arasında 10,2 mm (±0,2) ve 14,8 gün (±0,2) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,851 ve p=0,163). Serum 1,4-DA seviyesi ≥2 µg/L olan hastalarda ortalama 10,4 mm (±0,2) ve 14,7 gün (±0,4), serum 1,4-DA seviyesi <2 µg/L olan hastalar arasında 10,1 mm (±0,2) ve 15 gün (±0,2) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,484 ve p=0,569). Serum 17-OHP seviyesi ≥1,5 ng/mL olan hastalarda ortalama 10,2 mm (±0,4) ve 14,9 gün (±0,4), serum 17-OHP seviyesi <1,5 ng/mL olan hastalar arasında 10,2 mm (±0,2) ve 15 gün (±0,2) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,880 ve p=0,867). **Tablo 15**'te veriler yer almaktadır.

Tablo 15 Serum androjen seviyelerinin yüksek olmasına göre endometrial kalınlık ve östrojen kullanım süresi ortalamaları

		EK (mm)[a]	p	ÖKS (gün) [a]	p
ST	≥1,5 ng/mL	10,4 (±0,3)	0,505	15,3 (±0,4)	0,400
	<1,5 ng/mL	10,1 (±0,2)		14,8 (±0,2)	
DHEA-S	≥400 µg/dL	10,3 (±0,4)	0,851	15,9 (±0,5)	0,163
	<400 µg/dL	10,2 (±0,2)		14,8 (±0,2)	
1,4-Delta A	≥2 µg/L	10,4 (±0,2)	0,484	14,7 (±0,4)	0,569
	<2 µg/L	10,1 (±0,2)		15 (±0,2)	
17-OHP	≥1,5 ng/mL	10,2 (±0,4)	0,880	14,9 (±0,4)	0,867
	<1,5 ng/mL	10,2 (±0,2)		15 (±0,2)	

Kısaltmalar: EK: Endometrial kalınlık, ÖKS: Östrojen kullanım süresi, ST: Serbest testosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 1,4-Delta A: 1,4-Delta androstenedion 17-OHP: 17-Hidroksi progesteron.

[a]Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Östrojen preparatı hastaların tamamına uygulanmıştır. Fakat hastaların %95'inin (n=95) östrojen kullanım süresi verisine ulaşılabilmiştir. Bu 95 hastanın %44,2'si (n=42) 14 gün ve daha az, %55,8'i (n=53) 14 günden fazla süreyle östrojen preparatı kullanmıştır. Klinik gebelik sağlanan hastaların %44,4'ü (n=24) 14 gün ve daha az, %55,6'sı (n=30) 14 günden fazla süreyle östrojen preparatı kullanmıştır. Klinik gebelik sağlanamayan hastaların %43,9'u (n=18) 14 gün ve daha az, %56,1'i (n=23) 14 günden fazla süreyle östrojen preparatı kullanmıştır. 14 günden daha fazla östrojen preparatı kullanmak (p=0,958) gruplar arasında istatiksel bir fark yaratmamıştır. İstatistikler **Tablo 16**'te gösterilmiştir.

Tablo 16 Östrojen kullanım süresine göre klinik gebelik oranları

		Toplam (n=95)	Klinik Gebelik Var (n=54)	Klinik Gebelik Yok (n=41)	p
Östrojen Kullanım Süresi, n (%)	14 gün ve daha az	42 (44,2)	24 (44,4)	18 (43,9)	0,958
	14 günden fazla	53 (55,8)	30 (55,6)	23 (56,1)	

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Hastaların yeterli endometrial kalınlık sağlanması için kullanması gereken östrojen preparatı süresi gruplandırılarak serum androjen düzeyleri gruplar arası karşılaştırılmıştır. 14 gün ve daha az östrojen kullanılarak yeterli endometrial kalınlık elde edilen grupta ortalama ST 1,05 ng/mL (±0,57), DHEA-S 245 µg/dL (±98), 1,4-DA 1,39 µg/L (±0,75), 17-OHP 1,05 ng/mL (±0,66) olarak izlenmiştir. 14 günden daha fazla östrojen kullanılarak yeterli endometrial kalınlık elde edilen grupta ise ortalama ST 1,25 ng/mL (±0,7), DHEA-S 258 µg/dL (±135), 1,4-DA 1,36 µg/L (±1,01), 17-OHP 1,06 ng/mL (±0,58) olarak bulunmuştur. ST ve DHEA-S seviyeleri yükseldikçe yeterli endometrial kalınlık sağlamak için daha uzun süre östrojen preparatı kullanımı gerekmektedir fakat bu durum istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (ST için p=0,134, DHEA-S için p=0,619). 1,4-DA ve 17-OHP seviyeleri için ise oranlar benzerdir ve istatiksel olarak anlamlı fark yoktur (1,4-DA için p=0,876, 17-OHP için p=0,905). Bulgular **Tablo 17**'ta gösterilmiştir.

Tablo 17 Serum androjen düzeylerinin östrojen kullanım süresi ile ilişkisi

	Toplam (n=95)	ÖKS 14 gün ve daha az (n=42)	ÖKS 14 günden fazla (n=53)	p
ST (ng/mL)[a]	1,16 (±0,65)	1,05 (±0,57)	1,25 (±0,7)	0,134
DHEA-S (µg/dL)[a]	252 (±120)	245 (±98)	258 (±135)	0,619
1,4-Delta A (µg/L)[a]	1,37 (±0,90)	1,39 (±0,75)	1,36 (±1,01)	0,876
17-OHP (ng/mL)[a]	1,06 (±0,61)	1,05 (±0,66)	1,06 (±0,58)	0,905

Kısaltmalar: ÖKS: Östrojen kullanım süresi, ST: Serbest testosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 1,4-Delta A: 1,4-Delta androstenedion 17-OHP: 17-Hidroksi progesteron.

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır. $p<0,05$ anlamlıdır.

Tüm hasta grubuna baktığımızda, %24 (n=24) hastaya bölünme evresinde ve %76 (n=76) hastaya blastosist evresinde embriyo transferi yapılmıştır. Klinik gebeliği olan grupta %15,8 (n=9) bölünme aşamasında ve %84,2 (n=48) blastosist aşamasında embriyo transfer edilmiştir. Klinik gebeliği olmayan grupta ise %34,9 (n=15) bölünme aşamasında ve %65,1 (n=28) blastosist aşamasında embriyo transferi yapılmıştır. Transfer edilen embriyo evresinin klinik gebelik üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır (p=0,027). **Tablo 18** üzerinde embriyo evresinin verileri yer almaktadır.

Tablo 18 Transfer edilen embriyo evresi ile klinik gebelik ilişkisi

	Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
Bölünme Aşaması, n (%)	24 (24)	9 (15,8)	15 (34,9)	0,027*
Blastosist Aşaması, n (%)	76 (76)	48 (84,2)	28 (65,1)	

*Ki-kare testi uygulanmıştır. $p<0,05$ anlamlıdır.

Hastalardan bir tanesi hastanemiz dışında bir merkezde oosit toplattığı için listeye dahil edilmemiştir. Toplanan oosit sayısı açısından bakıldığında tüm vakalarda ortanca değer 24 (14-34), klinik gebelik mevcut olan grupta ortanca değer 27,5 (19-37,75) ve klinik gebelik olmayan grupta 20 (13-32) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,048). Tüm hastalarda toplanan yumurtalar içerisinde MI evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 2 (1-3), MII evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 16 (10-24), germinal vezikül sayısı ortana değeri 3 (2-5), dejenere oosit sayısı ortanca değeri 1 (0-2), empty zona sayısı ortanca değeri 0 (0-0) olarak saptanmıştır. Klinik gebelik olan grupta toplanan yumurtalar içerisinde MI evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 2 (0-3), MII evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 18,5 (12,5-18,5), germinal vezikül sayısı ortanca değeri 3 (1,25-5), dejenere oosit sayısı ortanca değeri 1 (0-3), empty zona sayısı ortanca değeri 0 (0-0) olarak saptanmıştır. Klinik gebelik olmayan grupta toplanan yumurtalar içerisinde MI evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 2 (1-3), MII evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 13 (7-18), germinal vezikül sayısı ortanca değeri 3 (2-6), dejenere oosit sayısı ortanca değeri 1 (0-2), empty zona sayısı ortanca değeri 0 (0-0) olarak saptanmıştır. MI oosit sayısı (p=0,352), germinal vezikül sayısı (p=0,828), dejenere oosit sayısı (p=0,583) ve empty zona sayısı (p=0,876) açısından klinik gebelik durumu için istatiksel anlamlı fark izlenmemiştir. MII oosit sayısı (p=0,002) açısından klinik gebelik varlığına göre değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Tüm hastalar arasında embriyo sayısı ortanca değeri 5 (3-8), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 0 (0-1) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 5 (1-8) izlenmiştir. Klinik gebelik olan grupta ise embriyo sayısı ortanca değeri 6 (3-10), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 0 (0-0) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 6 (2-10) görülmüştür. Klinik gebelik olmayan grupta embriyo sayısı ortanca değeri 4 (2-7), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 0 (0-2) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 3 (0-7) görülmüştür. Bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ile klinik gebelik arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (p=0,087). Embriyo sayısı (p=0,018) ve blastosist aşamasında embriyo sayısı (p=0,013) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Veriler, **Tablo 19** üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 19 Toplanan oosit sayısı, kalitesi ve embriyo sayıları ile klinik gebelik ilişkisi

	Toplam (n=99)	Klinik Gebelik Var (n=56)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
TYS[a]	24 (14-34)	27,5 (19-37,75)	20 (13-32)	0,048*
MI[a]	2 (1-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	0,352
MII[a]	16 (10-24)	18,5 (12,5-18,5)	13 (7-18)	0,002*
GV[a]	3 (2-5)	3 (1,25-5)	3 (2-6)	0,828
DO[a]	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,583
EZ[a]	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,786
ES[a]	5 (3-8)	6 (3-10)	4 (2-7)	0,018*
CAES[a]	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-2)	0,087
BAES[a]	5 (1-8)	6 (2-10)	3 (0-7)	0,013*

Kısaltmalar: TYS: Toplanan yumurta sayısı, MI: Metafaz 1 evresindeki oosit sayısı, MII: Metafaz 2 evresindeki oosit sayısı, GV: Germinal vezikül sayısı, DO: Dejenere oosit sayısı, EZ: Empty zona sayısı, ES: Embriyo sayısı, CAES: Cleavage (bölünme) aşamasında embriyo sayısı, BAES: Blastosist aşamasında embriyo sayısı.

[a]: Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

* $p<0,05$ anlamlıdır.

Anti müllerian hormon seviyesi 6 ng/mL ve üzerinde olan hastalar, tüm hastalar içerisinde %38 (n=38) olarak saptanmıştır. Klinik gebelik olan grupta AMH 6 ng/mL ve üzerinde olan hastalar %50,9 (n=29) oranında, klinik gebelik olmayan grupta ise %20,9 (n=9) olarak izlenmiştir. **Tablo 20**'te görüldüğü üzere AMH seviyesinin 6 ng/mL ve üzerinde olması klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,002).

Tablo 20 AMH seviyesi 6 ng/mL üzerinde ve altında olması ile klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması

		Toplam (n=100)	Klinik Gebelik Var (n=57)	Klinik Gebelik Yok (n=43)	p
AMH, n (%)	≥6 ng/mL	38 (38)	29 (50,9)	9 (20,9)	0,002*
	4-6 ng/mL	62 (62)	28 (49,1)	34 (79,1)	

Kısaltmalar: AMH: Anti müllerian hormon.

Ki-kare testi uygulanmıştır. *p<0,05 anlamlıdır.

Daha önce de değerlendirilen ve istatiksel fark saptanmayan parametrelerden bazılarıyla klinik gebelik üzerinde etkisi bulunan AMH seviyesinin 6 ng/mL ve üzerinde olması karşılaştırılmıştır. Bu değişkenlerin AMH 6 ng/mL ve üzerinde olan ile 4-6 ng/mL arasında olan hastalar arasında istatistiksel olarak farkı değerlendirilmiştir. Yaş açısından bakıldığında tüm hastalar arasında ortalama 29,5 yıl (±4,2), AMH 6 ng/mL ve üzerinde olan grupta yaş ortalaması 29,5 yıl (±4,1) ve AMH 4-6 ng/mL arasında olan grupta yaş ortalaması 29,6 yıl (±4,3) olarak saptanmıştır. Yaş açısından gruplar arasında istatiksel fark yoktur (p=0,945). VKİ açısından bakıldığında tüm vakalarda ortanca değer 28 kg/m² (24,1-32,8), AMH yüksek olan grupta ortanca değer 29 kg/m² (23,9-34,6) ve AMH düşük olan grupta 27,1 kg/m² (24,3-32,5) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatiksel fark saptanmamıştır (p=0,390).

Tüm hasta grubunda ortalama prolaktin değeri 16,7 µg/L (±12,7), TSH değeri 2 mIU/L (±1,2), ST değeri 1,1 ng/mL (±0,6), DHEA-S değeri 247 µg/dL (±119), 1,4-DA 1,37 µg/L (±0,88), 17-OHP değeri 1,06 ng/mL (±0,61), progesteron değeri 0,20 µg/L (±0,18) olarak bulunmuştur. Sadece AMH 6 ng/mL ve üzerinde olan grupta ortalama prolaktin değeri 14,7 µg/L (±9,1), TSH değeri 2,1 mIU/L (±1), ST değeri 1,23 ng/mL (±0,64), DHEA-S değeri 261 µg/dL (±122), 1,4-DA 1,44 µg/L (±0,99), 17-OHP değeri 0,99 ng/mL (±0,54), progesteron değeri 0,17 µg/L (±0,1) görülmüştür. AMH 4-6 ng/mL arasında olan grupta ortalama prolaktin değeri 18 µg/L (±14,51), TSH değeri 2 mIU/L (±1,3), ST değeri 1,11 ng/mL (±0,64), DHEA-S değeri 239 µg/dL (±118), 1,4-DA 1,33 µg/L (±0,82), 17-OHP değeri 1,1 ng/mL (±0,65), progesteron değeri 0,22 µg/L (±0,22) görülmüştür. Gruplar arasında prolaktin (p=0,213), TSH (p=0,460), ST (p=0,360), DHEA-S (p=0,375), 1,4-DA (p=0,530), 17-OHP (p=0,361) ve progesteron (p=0,197) parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Karşılaştırma verileri **Tablo 21**'de yer almaktadır.

Tablo 21 AMH ≥6 ng/mL saptanması ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	Toplam (n=100)	AMH ≥6 ng/mL (n=38)	AMH 4-6 ng/mL (n=62)	p
Yaş (yıl)[a]	29,5 (±4,2)	29,5 (±4,1)	29,6 (±4,3)	0,945
VKİ (kg/m²)[b]	28 (±24,1-32,8)	29 (23,9-34,6)	27,1 (24,3-32,5)	0,390
Prl (µg/L)[a]	16,7 (±12,7)	14,7 (±9,1)	18 (±14,5)	0,213
TSH (mIU/L)[a]	2 (±1,2)	2,1 (±1)	2 (±1,3)	0,460
ST (ng/mL)[a]	1,1 (±0,6)	1,23 (±0,64)	1,11 (±0,64)	0,360
DHEA-S (µg/dL)[a]	247 (±119)	261 (±122)	239 (±118)	0,375
1,4-Del A (µg/L)[a]	1,37 (±0,88)	1,44 (±0,99)	1,33 (±0,82)	0,530
17-OHP (ng/mL)[a]	1,06 (±0,61)	0,99 (±0,54)	1,1 (±0,65)	0,361
Prog (µg/L)[a]	0,20 (±0,18)	0,17 (±0,1)	0,22 (±0,22)	0,197

Kısaltmalar: AMH: Anti-müllerian hormon, TSH: Tiroid stimülan hormon, ST: Serbest testosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 1,4-Del A: 1,4-Delta androstenedion 17-OHP: 17-Hidroksi progesteron, EK: Endometrial kalınlık, VKİ: Vücut kitle indeksi, Prog; Progesteron, Prl: Prolaktin

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır.

[b]: Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Toplanan oosit sayısı açısından bakıldığında tüm vakalarda ortanca değer 24 (14-34), serum AMH 6 ng/mL ve üzerinde olan grupta ortanca değer 34 (27,5-42,5) ve serum AMH 4-6 ng/mL arasında grupta 19 (13-26,25) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). Tüm hastalarda toplanan yumurtalar içerisinde MI evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 2 (1-3), MII evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 16 (10-24), germinal vezikül sayısı ortana değeri 3 (2-5), dejenere oosit sayısı ortanca değeri 1 (0-2), empty zona sayısı ortanca değeri 0 (0-0) olarak izlenmiştir. Serum AMH 6 ng/mL ve üzerinde olan grupta toplanan yumurtalar içerisinde MI evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 2 (1-4), MII evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 24 (17,5-30), germinal vezikül sayısı ortanca değeri 5 (2-8,5), dejenere oosit sayısı ortanca değeri 1 (0-4), empty zona sayısı ortanca değeri 0 (0-0) olarak saptanmıştır. Serum AMH 4-6 ng/mL arasında olan grupta toplanan yumurtalar içerisinde MI evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 1 (0-3), MII evresindeki oosit sayısı ortanca değeri 13,5 (7-17,25), germinal vezikül sayısı ortanca değeri 3 (1,75-4), dejenere oosit sayısı ortanca değeri 0,5 (0-2), empty zona sayısı ortanca

değeri 0 (0-0) olarak saptanmıştır. Empty zona sayısı (p=0,121) açısından gruplar arasında istatiksel anlamlı fark izlenmemiştir. MI oosit sayısı (p=0,049), MII oosit sayısı (p<0,001), germinal vezikül sayısı (p=0,028), dejenere oosit sayısı (p=0,015) açısından klinik gebelik varlığına göre değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Tüm hastalar arasında embriyo sayısı ortanca değeri 5 (3-8), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 0 (0-1) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 5 (1-8) izlenmiştir. Serum AMH seviyesi yüksek olan grupta ise embriyo sayısı ortanca değeri 8 (5-11), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 0 (0-0) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 7 (4-11) görülmüştür. Serum AMH seviyeleri az olan grupta embriyo sayısı ortanca değeri 4 (2-6,25), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 0 (0-2) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ortanca değeri 3 (0-6,25) görülmüştür. Embriyo sayısı (p<0,001), bölünme aşamasındaki embriyo sayısı (p=0,024) ve blastosist aşamasındaki embriyo sayısı (p<0,001) açısından AMH yüksek ve düşük olan gruplar karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Veriler, **Tablo 22Tablo *19*** üzerinde sunulmuştur.

Tablo 22 Serum AMH seviyesinin 6 ng/mL üzerinde olmasının toplanan oosit sayısı, kalitesi ve embriyo sayısı ile ilişkisi

	Toplam (n=99)	AMH ≥6 ng/mL (n=37)	AMH 4-6 ng/mL (n=62)	p
TYS[a]	24 (14-34)	34 (27,5-42,5)	19 (13-26,25)	<0,001*
MI[a]	2 (1-3)	2 (1-4)	1 (0-3)	0,049*
MII[a]	16 (10-24)	24 (17,5-30)	13,5 (7-17,25)	<0,001*
GV[a]	3 (2-5)	5 (2-8,5)	3 (1,75-4)	0,028*
DO[a]	1 (0-2)	1 (0-4)	0,5 (0-2)	0,015*
EZ[a]	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,121
ES[a]	5 (3-8)	8 (5-11)	4 (2-6,25)	<0,001*
CAES[a]	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-2)	0,024*
BAES[a]	5 (1-8)	7 (4-11)	3 (0-6,25)	<0,001*

Kısaltmalar: AMH: Anti-müllerian hormon, TYS: Toplanan yumurta sayısı, MI: Metafaz 1 evresindeki oosit sayısı, MII: Metafaz 2 evresindeki oosit sayısı, GV: Germinal vezikül sayısı, DO: Dejenere oosit sayısı, EZ: Empty zona sayısı, ES: Embriyo sayısı, CAES: Cleavage (bölünme) aşamasında embriyo sayısı, BAES: Blastosist aşamasında embriyo sayısı.

[a]: Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında klinik gebelik oranı (KGO) %57'dir. PKOS tanılı donmuş embriyo transferi yapılmış hastalarda KGO retrospektif bir çalışmada %49,5, başka bir çalışmada %48,7 saptanmıştır [210,211]. Zaat ve ark.[212] tarafından 2021 yılında yapılan meta analizde donmuş embriyo transferi yapılan hastalarda KGO %57 ile %63 arasında değişmektedir. Fakat bu meta analizde hasta grubu geneldir ve PKOS olan hastalar ayrıca değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda literatür ile benzer klinik gebelik oranları mevcuttur.

Çalışmamızda tüm hastalara donmuş embriyo transferi yapılmıştır. Hastalar klinik gebelik sağlananlar ve klinik gebelik sağlanamayanlar olarak gruplandırılmıştır. Demografik veriler olarak yaş, boy, kilo, VKİ ve obezite varlığı değerlendirilmiştir. Tüm hastalar ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastanın obstetrik öyküsü gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk açısından değerlendirilmiştir. Medyan değerlerin sıfır olması nedeniyle istatiksel anlam kazandırılabilmek için hastalar gravida açısından daha önce geçirilmiş gebelik olmayan, bir tane olan ve iki ya da daha fazla olan olarak, parite, abortus ve yaşayan çocuk sahibi olma açısından sıfır ve bir ya da üzeri olarak incelenmiştir. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Shingshetty ve ark.[213] tarafından 2024 yılında yapılan bir derlemede, İVF tedavisinde canlı doğum oranları ile kadının yaşı (en fazla etkili olmak üzere), VKİ ve obezite varlığının negatif korelasyon içerdiği gözlenmiştir. Daha öncesinde gebelik öyküsü olması ise İVF başarısını arttırmaktadır. Tüm hastalar ve gruplar arasında demografik verilerde ve obstetrik öyküde farklılık saptanmaması, demografik verilerin ve obstetrik öykünün klinik gebelik oranları üzerindeki etkisini minimalize ederek çalışmanın temel amacı olan hiperandrojenizmin klinik gebelik oranları üzerindeki etkisini tespit etmede başarı şansını arttıracaktır.

Hirsutizm, akne ve anovulasyon açısından PKOS tanısını koymak için kullanılmıştır. Gruplar arasında bu semptomlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Fenotipler arasında farklılık için bu semptomlar kullanılabilir. Fakat birbiriyle çelişen çalışmalardan sonra 2023 yılında yayınlanan bir meta analizde PKOS fenotipleri ile klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [214].

Hastaların serum prolaktin, TSH ve AMH değerleri karşılaştırılmıştır. Prolaktin yüksekliğinin infertilite nedenlerinden birisi olması yanında prolaktin ovulasyon döngüsünde de birçok fizyolojik sürece katılmaktadır [215]. Bu nedenle çalışmalar prolaktinin İVF sonuçlarına etkisi üzerine odaklanmıştır. İVF başarısı ve serum prolaktin düzeyleri üzerine yapılan derlemede hafif yüksek değerler artmış KGO ile ilişkili bulunmuştur. Fakat optimal

serum prolaktin düzeyini belirlemek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [216]. Çalışmamızda gruplar arasında prolaktin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum TSH seviyeleri İVF başarısını etkilemektedir. TSH seviyesi yüksekliği ya da düşüklüğü kötü İVF sonuçları ile ilişkili bulunmuştur [217,218]. Fakat bir meta analizde ötiroidik kadınlarda yapılan İVF/İSSİ sikluslarında TSH seviyesinin 2,5 mIU/L altında ya da üzerinde olmasının KGO ya da düşük oranlarında bir fark yaratmadığı saptanmıştır [219]. Çalışmamızda gruplar arasında TSH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplarımızın homojenliği açısından önemli olmakla birlikte literatürü de desteklemektedir. Literatür İVF sikluslarında AMH seviyelerinin KGO'da farklı sonuçlar vermektedir. Patel ve ark.[220]'nın 2023 yılında yaptığı çalışmada serum AMH seviyelerinin KGO ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da gruplar arasında serum AMH seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat Liu ve ark.[221]'nın taze embriyo transferi yapılan hastalarda yaptığı 2022 yılındaki çalışmada serum AMH düzeyi 5,71 ng/mL üzerinde olan hasta grubunda düşük olanlara göre daha KGO anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Li ve ark.[222]'nın donmuş embriyo transferi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada serum AMH seviyesi 5,8 ng/mL üzerinde olmasını artmış KGO, canlı doğum oranları ile azalmış düşük oranları ile anlamlı derecede ilişkili saptamıştır. Çalışmamızda tüm hastaları serum AMH düzeyleri açısından 6 ng/mL ve üzerinde olan hastalar ile 6 ng/mL altında olan hastalar olarak gruplandırdığımızda KGO anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Serum ST, DHEA-S, 1,4-DA, 17-OHP seviyeleri hiperandrojenizmin laboratuvar bulgularının KGO üzerinde etkisini değerlendirmek için karşılaştırılmıştır. Taze embriyo transferinde yapılan bir çalışmada artmış total testosteron seviyelerinin endometrial reseptiviteyi bozabileceği ve kötü İVF sonuçları izlenebileceğinden bahsetmektedir [223]. Wang ve ark.[224]'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada donmuş embriyo transferi yapılan PKOS tanılı hastalarda serbest androjen indeksi kullanılmış ve hiperandrojenizmin KGO açısından bir fark yaratmadığı saptanmıştır. 2021 yılında Ma ve ark.[225] tarafından yapılan sistematik analiz ve meta analizde İVF ve İSSİ yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Hiperandrojenizm açısından laboratuvar parametrelerinden testosteron bakılmış ve KGO açısından anlamsız bir fark saptamışlardır. Çalışmamızda gruplar arasında serum ST, DHEA-S, 1,4-DA ve 17-OHP seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalar ST ≥ 1,5 ng/mL, DHEA-S ≥ 400 µg/dL, 1,4-DA ≥ 2 µg/L ve 17-OHP ≥1,5 ng/mL olarak gruplandırılarak her bir parametrede tek tek yükseklik olması açısından incelenerek laboratuvar açısından hiperandrojenizmi olan hastalar belirlenmiştir. KGO açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,587,

p=0,143, p=0,958, p=0,60). ST ≥ 1,5 ng/mL, DHEA-S ≥ 400 µg/dL, 1,4-DA ≥ 2 µg/L parametrelerinden en az bir parametre pozitif, en az iki parametre pozitif ve üç parametre pozitif olarak gruplandırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,687, p=0,930, p=0,471). Serum androjen seviyelerinin PKOS hastalarında donmuş embriyo transferi yapıldığında KGO oranlarına anlamlı etkisi bulunamamıştır.

Donmuş embriyo transferine hazırlık için önceki menstrüel siklusta GnRH agonisti ± OKS ile hormonal baskılama yapılabilmektedir[226]. PKOS hastaları özelinde baskılama yapılan grupta klinik gebelik oranlarının artış gösterdiğini gösteren sistematik derleme mevcuttur [227]. Fakat istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığını gösteren bir sistematik derleme de vardır [228]. Çalışmamızda klinik gebelik sağlanması ve GnRH agonisti ± OKS ile DET siklusuna hazırlık yapılması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun nedeni hazırlık yapılan hasta oranın yüksek olması (%78) olabilir. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Endometrial kalınlık implantasyon başarısını etkileyen faktörlerden biridir [229,230]. Endometrial kalınlık ile klinik gebelik oranları arasında da ilişki bulunmaktadır [231]. Gallos ve ark.[232]'nın yaptığı çalışmada canlı doğum oranlarını maksimuma çıkarmak ve düşük oranlarını minimuma indirmek için optimal endometrial kalınlık 10 mm olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda endometrial kalınlık hem sayısal olarak hem de 10 mm altında ve üstünde olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır (p=0,900 ve p=0,884). Klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Endometrial hazırlık için verilen östrojeninin kullanım süresinin klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları üzerine etkisi bulunamamıştır [233–235]. Östrojen kullanım süresi gün bazında değerlendirilmiş ve literatürü destekler şekilde klinik gebelik oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca geleneksel olarak verilen 14 günlük östrojen tedavisi baz alınarak hastalar 14 gün ve üzeri alanlar ile 14 günden az alanlar olarak gruplandırılarak değerlendirildiğinde de istatiksel olarak klinik gebelik açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,958).

Çalışmaya katılan hastalara hormon replasmanı tedavisi ile DET yapılmıştır. Hormon replasmanı tedavisi sırasında serum progesteron değerlendirmeleri, siklusların %1,9-7,4'ünde karşılaşılabilen bir olay olan gözden kaçırılmış bir yumurtlamayı tespit etmek için kullanılabilir [236]. Yeterli endometrial kalınlığa ulaştıktan sonra transfer gününü belirlemeden önce bakılan progesteron seviyelerinde klinik gebelik sağlanabilmesi açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (p=0,712). Grupların demografik, önceki gebelik öyküsü,

endometrial hazırlık sırasında kullanılan yöntem (hormon replasman tedavisi), serum TSH ile prolaktin seviyeleri, endometrial kalınlık, östrojen kullanım süresi ve transferin kararının verildiği günde bakılan serum progesteron düzeylerinin benzerliği klinik gebelik ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi daha bağımsız değerlendirebilmek için uygun koşullar oluşturduğunu düşündürmektedir.

Klinik gebelik sağlanabilmesinde İVF/İSSİ özelinde diğer önemli faktörler de toplanan yumurta sayısı, yumurta kalitesi ve embriyonun hangi aşamada dondurulup transfer edildiğidir. OPU işlemi sırasında toplanan oosit sayısı ile klinik gebelik oranları arasında pozitif bir korelasyon vardır[237]. MII oosit sayısı ve embriyo sayısı ile canlı doğum oranları arasında pozitif korelasyon izlenmiştir [238]. MII evresindeki oosit sayısı ile blastosist evresine ilerleyen embriyo sayısı artmaktadır [239]. Fakat Glujovsky ve ark.[240] yaptığı sistematik derlemede orta derece kanıt ile bölünme aşamasındaki embriyolardaki dondurma oranlarıyla karşılaştırıldığında blastosist aşamasına gelen embriyoların dondurma oranları daha düşük bulunmuştur. Bu durum muhtemelen bölünme aşamasından blastosist aşamasına geçip geçemeyeceği belli olmadan dondurma yapılmasından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda embriyo kültürü zamanının uzaması ile karyotip patolojisi olan embriyolar da elenmektedir. 2020 yılında yüksek yanıtlı hastalar arasında yapılan bir çalışmada donmuş embriyo transferinde blastosist transferinin bölünme aşamasındaki embriyo transferine göre implantasyon oranları, klinik gebelik oranları, canlı doğum oranları üzerine etkisi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve blastosist aşamasındaki embriyo transferleri klinik gebelik sağlama açısından daha başarılıdır[241]. Çalışmamızda klinik gebelik olan grup ile klinik gebelik olmayan grup arasında toplanan yumurta sayısı (p=0,048), MII oosit sayısı (p=0,002), dondurulan blastosist aşamasındaki embriyo sayısı (p=0,013) ve blastosist transferi (p=0,027) anlamlı derecede farklı izlenmiştir ve bu değerler ile klinik gebelik sağlanması arasında pozitif korelasyon vardır. Literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Toplanan oosit sayısı ile hiperandrojenizm arasında literatürde anlamlı fark izlenmemiştir fakat yapılan çalışma sayısı azdır[225]. Yang ve ark.[242]'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada hiperandrojenik ve hiperandrojenik olmayan PKOS olguları; toplanan oositlerde fertilizasyon oranı, embriyo sayısı ve bölünme aşamaları açısından karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızdaki toplanan yumurta sayısı, MII oosit sayısı, dondurulmuş blastosist sayısı ve blastosist transferi açısından gruplar için anlamlı fark olması serum androjen seviyelerinin klinik gebelik oranları üzerine etkisini değerlendirirken değişkenlerin etkisini minimalize etmeyi zorlaştırmaktadır.

AMH seviyesinin 6 ng/mL üzerinde olmasının klinik gebelik üzerinde etkili oluşunda ön planda toplanan yumurta sayısının fazla olması olduğu düşünülmüştür. Literatürde toplanan yumurta sayısı, olgun oosit sayısı ve embriyo sayısı ile AMH değeri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır [243,244]. Çalışmamızda serum AMH değerinin 6 ng/mL üzerinde olup olmamasına göre oluşturulan gruplar arasında; toplanan yumurta sayısı ($p<0,001$), MII oosit sayısı ($p<0,001$), embriyo sayısı ($p<0,001$) ve dondurulmuş blastosist embriyo sayısı ($p<0,001$) açısından fark ileri derecede anlamlı saptanmıştır. AMH yüksekliği ile pozitif korelasyon içerisindendir. Bu faktörlerin hepsi zaten klinik gebelik oranlarını arttırmaktadır. 2015 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta analizde serum AMH ile klinik gebelik oranları arasında sadece zayıf bir birliktelik saptanmıştır [245].

Çalışmamızda serum androjen seviyeleri yüksek olan hasta sayısının az olması istatiksel güveni azaltmaktadır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hirsutizm ve akne için skorlama sistemi kullanılmamıştır. Hasta yakınmaları baz alınarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle güvenilirliği düşüktür. Transfer sonrası klinik gebelik sağlanan hastaların gebelik takipleri ve doğumları merkezimizde yapılmadığı için canlı doğum oranları değerlendirilememiştir. Canlı doğum oranları, klinik gebelikten daha güvenilir bir ART başarısı kriteridir. Çalışmanın bir diğer zayıf yönü bölünme aşamasındaki embriyo transferi yapılmış hastaların da çalışmaya dahil edilmesidir. Klinik gebelik oranlarını olumsuz etkilemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS sık görülen bir infertilite nedenidir ve yıllar içerisinde YÜT alanındaki gelişmeler sayesinde pozitif sonuçlar almak mümkün olmuştur. PKOS tanılı hasta grubu bu teknolojilerden en fazla yararlanabilen gruplardan biri olmasına rağmen yine de hastaların bir kısmında tekrarlayan transfer başarısızlıkları mevcuttur. Aynı zamanda İVF süreçlerinde kullanılan yöntemlerin ve ilaçların pahalı olması nedeniyle sürecin başarısını arttırmak ekonomik açıdan fayda sağlayacaktır. Sürecin başarısını değerlendirmekte en önemli kriterlerden biri canlı doğum oranları sonrasında da klinik gebelik oranlarıdır.

Endometrial reseptivite transfer başarısını en çok etkileyen faktördür ve primer olarak endokrin sistem tarafından yönetilir. Bir endokrinolojik bozukluk olarak da değerlendirilen PKOS'ta transfer başarısını etkileyen faktörler düşünülünce ilk akla gelen androjen seviyeleridir. Çalışmamızda PKOS tanılı hasta grubu özelinde serum androjen seviyelerinin ve seviye yüksekliklerinin donmuş embriyo transferindeki klinik gebelik oranlarını etkileyip etkilemediği araştırılmıştır.

Çalışmamızda serum androjen seviyeleri ya da yüksek düzeyde olmalarının klinik gebelik ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Endometrial kalınlık üzerine androjenlerin olumsuz etkisi olması beklenir fakat serum androjen seviyeleri yüksekliği ile endometrial kalınlık arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat ST ve DHEA-S seviyeleri yükseldikçe yeterli endometrial kalınlık sağlamak için daha uzun süre östrojen preparatı kullanımı gerektiği gözükmektedir. Ama bu durum istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Androjen seviyelerinin endometrial kalınlık üzerine etkisi bu nedenle anlamlı saptanmamış olabilir.

Serum AMH düzeyleri gruplar arasında benzer olsa da 6 ng/mL ve üzerinde olması klinik gebelik oranlarını anlamlı derecede arttırmıştır ($p=0,002$). Her ne kadar demografik veriler, gebelik öyküsü, transfer öncesi hazırlık, laboratuvar parametreleri açısından homojen bir grupta çalışılmış olsa da embriyo ile ilgili özelliklerin benzer olmaması çalışmanın sonuçlarına etki etmiş olabilir. Çünkü toplanan oosit sayısı ($p=0,048$), MII oosit sayısı ($p=0,002$), dondurulan blastosist aşamasındaki embriyo sayısı ($p=0,013$) ve blastosist transferi ($p=0,027$) klinik gebelik sağlanan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum AMH seviyesi, over rezervinin iyi bir belirteci olduğu için oosit ve embriyo parametreleri artışıyla bağımlı olduğu düşünülmüş bu nedenle gruplar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak serum AMH düzeyleri 6 ng/ml ve üzerinde olması; toplanan oosit sayısını ($p<0,001$), MII oosit sayısının

(p<0,001), embriyo sayısının (p<0,001) ve dondurulmuş blastosist evresinde embriyo sayısının (p<0,001) artışı ile ileri derecede anlamlı gözlenmiştir.

Düşüncemize göre toplanan oosit sayısının fazla olması blastosist evresine giden embriyo sayısını arttırmaktadır. Bu durum da blastosist evresinde transfer yapılmasını, dolaylı olarak gebelik oranlarının artmasını sağlamaktadır. Bu çalışmadan elde edebileceğimiz en önemli sonuç; serum androjen seviyesinin klinik gebelik üzerine etkisi varsa bile bu etki blastosist evresindeki embriyonun transferinin klinik gebelik üzerine etkisinden daha azdır ve serum androjenlerin endometrial kalınlık üzerine etkileri daha uzun süreli östrojen tedavisi ile bertaraf edilebilmektedir.

Literatürde PKOS tanılı hastalarda serum androjen seviyeleri ve gebelik oranlarını değerlendiren çalışma sayısı azdır. Serum androjen seviyeleri yüksek olan ve oosit ile embriyo profilinin benzer olduğu daha fazla hasta sayısı ile yapılmış canlı doğum oranlarını karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Çalışmada, polikistik over sendromu tanısı olan ve infertilite nedeniyle donmuş embriyo transferi yapılan hastalarda serum androjen düzeylerinin klinik gebelik oranlarına etkisini araştırma amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan hastaların verileri kullanılarak yapılmıştır. Hastalar transfer sonrası klinik gebelik sağlanan hastalar (n=57) ve sağlanamayan (n=43) hastalar olarak gruplandırılmıştır. Veriler T-test, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Sonuçların anlamlılığı için p değeri <0,05 olarak kullanılmıştır. Retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 100 hasta değerlendirilmiştir. Gruplar klinik gebelik sağlanması durumuna göre oluşturulduğunda klinik gebelik olan grupta ortalama ST 1,2 ng/mL (±0,7), DHEA-S 239 µg/dL (±109), 1,4-DA 1,36 µg/L (±0,98) ve 17-OHP 1,07 ng/mL (±0,6) olarak saptanmıştır. Klinik gebelik olmayan grupta ise ortalama ST1 ng/mL (±0,5), DHEA-S 259 µg/dL (±132), 1,4-DA 1,38 µg/L (±0,75) ve 17-OHP 1,05 ng/mL (±0,63) olarak saptanmıştır. Serum androjen seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Serum androjen seviyelerinin sınır değer üzerinde olması da klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark yaratmamıştır (p>0,05). ST ve DHEA-S seviyeleri yükseldikçe yeterli endometrial kalınlık sağlamak için daha uzun süre östrojen preparatı kullanımı gerekmektedir fakat bu durum istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (ST için p=0,134, DHEA-S için p=0,619). Toplanan yumurta sayısı (p=0,048), MII oosit sayısı (p=0,002), dondurulan blastosist aşamasındaki embriyo sayısı (p=0,013) ve blastosist transferi (p=0,027) gruplar arasında anlamlı derecede farklıdır ve klinik gebelik oranlarıyla doğru orantılıdır. Serum AMH seviyesi gruplar arasında faklı saptanmazken (p=0,252), 6 ng/mL ve üzerindeki serum AMH düzeyi artmış klinik gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (p=0,002). Hastalar AMH seviyesinin ≥6 ng/mL olması ve 4-6 ng/mL olması şeklinde gruplandırıldığında, toplanan yumurta sayısı (p<0,001), MII oosit sayısı (p<0,001), embriyo sayısı (p<0,001) ve dondurulmuş blastosist embriyo sayısı (p<0,001) açısından AMH 6 ng/mL ve üzerindeki grupta pozitif korelasyon içermektedir ve fark ileri derecede anlamlı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PKOS olgularında DET sikluslarında, transfer öncesi serum androjen seviyeleri ile klinik gebelik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Donmuş embriyo transferi, Serum androjen seviyeleri, Polikistik over sendromu

8. ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate the effect of serum androgen levels on clinical pregnancy rates in patients diagnosed with polycystic ovary syndrome and who underwent frozen embryo transfer due to infertility.

Material and Methods: The study was conducted using the data of patients who applied to Kocaeli University Faculty of Medicine Training and Research Hospital and met the inclusion and exclusion criteria. The patients were grouped as patients who achieved clinical pregnancy after transfer (n=57) and patients who did not achieve (n=43). The data were analyzed by T-test, Mann-Whitney U test and Chi-square test. A p value of <0.05 was used for the significance of the results. It was designed as a retrospective cohort study.

Results: The study evaluated 100 patients. When the groups were formed according to clinical pregnancy status, mean ST was 1.2 ng/mL (±0.7), DHEA-S was 239 µg/dL (±109), 1.4-DA was 1.36 µg/L (±0.98) and 17-OHP was 1.07 ng/mL (±0.6) in the clinical pregnancy group. In the non-clinical pregnancy group, mean ST was 1 ng/mL (±0.5), DHEA-S was 259 µg/dL (±132), 1.4-DA was 1.38 µg/L (±0.75) and 17-OHP was 1.05 ng/mL (±0.63). No significant difference was found between the groups in terms of serum androgen levels (p>0.05). Serum androgen levels above the cut-off value did not create a significant difference in terms of clinical pregnancy rates (p>0.05). As ST and DHEA-S levels increase, longer periods of estrogen use are required to ensure adequate endometrial thickness, but this was not found to be statistically significant (p=0.134 for ST, p=0.619 for DHEA-S). The number of eggs collected (p=0.048), the number of MII oocytes (p=0.002), the number of frozen blastocyst stage embryos (p=0.013) and blastocyst transfer (p=0.027) were significantly different between the groups and were directly proportional to the clinical pregnancy rates. While serum AMH levels were not different between the groups (p=0.252), serum AMH levels of 6 ng/mL and above were associated with increased clinical pregnancy rates (p=0.002). When patients were grouped as having AMH levels ≥6 ng/mL and 4-6 ng/mL, there was a positive correlation in the group with AMH levels 6 ng/mL and above in terms of the number of eggs collected (p<0.001), the number of MII oocytes (p<0.001), the number of embryos (p<0.001) and the number of frozen blastocyst embryos (p<0.001), and the difference was found to be highly significant.

Conclusion: In our study, no significant relationship was found between pre-transfer serum androgen levels and clinical pregnancy in FET cycles in PCOS cases.

Keywords: Frozen embryo transfer, Serum androgen levels, Polycystic ovary syndrome

9. EKLER

Ek. 1.

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Donmuş Embriyo Transferi Yapılan Polikistik Over Sendromu (PKOS) Olgularında Serum Androjen Seviyelerinin Gebelik Sonuçlarına Etkisi	
	Sorumlu Araştırmacı	**Prof. Dr. Emek Doğer**	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**	
Karar ve Dayanak	**Tarih : 26.07.2024**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2024/12.21**	**Proje No: 2024/339**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma	İmza
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	Hayır	Mazeretli Katılmadı
Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÖZBEK Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Hayır	Mazeretli Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	

Ek. 2

'Polikistik over sendromu tanılı hastalarda transfer öncesi androjen seviyelerinin donmuş embriyo transferi başarısına etkisi' İsimli çalışmanın olgu rapor formu

Hasta Kodu:

Yaş:

Boy: Kilo: BKİ:

Obezite: Var/ yok

Hirsutizm: Var / yok

Akne: Var / yok

Anovulatuar Siklus: Var / yok

Gravida: Parite: Abortus: Yaşayan:

AMH: Serbest Testosteron:

Prolaktin: DHEAS:

TSH: 1,4- Delta Androstenedion:

Progesteron: 17-OH-Progesteron:

Löprolid asetat + OKS Uygulanması: Var / yok

Endometrial Kalınlık:

Östrojen Kulanım Süresi:

Toplanan Yumurta Sayısı: Metafaz 1 Oosit Sayısı:

Germinal Vezikül Sayısı: Metafaz 2 Oosit Sayısı:

Dejenere Oosit Sayısı: Empty Zona Sayısı:

Embriyo Sayısı: Bölünme Aşamasındaki Embriyo Sayısı:

Blastosist Aşamasındaki Embriyo Sayısı:

Transfer Edilen Embriyo Evresi: Bölünme / Blastosist

Klinik Gebelik: Var / Yok

10. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.57
2. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):555-558. doi:10.17219/acem/61987
3. Salari N, Nankali A, Ghanbari A, et al. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(3):1303-1314. doi:10.1007/S00404-024-07607-X
4. Shrivastava S, Conigliaro RL. Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Clin North Am.* 2023;107(2):227-234. doi:10.1016/j.mcna.2022.10.004
5. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(4):299-307. doi:10.1089/jwh.2014.5000
6. Palomba S. Is fertility reduced in ovulatory women with polycystic ovary syndrome? An opinion paper. *Human Reproduction.* 2021;36(9):2421-2428. doi:10.1093/humrep/deab181
7. Mills G, Badeghiesh A, Suarthana E, Baghlaf H, Dahan MH. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Human Reproduction.* 2020;35(7):1666-1674. doi:10.1093/humrep/deaa099
8. Jin X, Liu G, Jiao Z, et al. Pregnancy outcome difference between fresh and frozen embryos in women without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci.* 2021;28(5):1267-1276. doi:10.1007/S43032-020-00323-2
9. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(6):523-533. doi:10.1056/nejmoa1513873
10. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):331-342. doi:10.1007/S11154-007-9054-0
11. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SSC. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121(4):496-500. doi:10.1016/0002-9378(75)90081-2

12. Simitsidellis I, Saunders PTK, Gibson DA. Androgens and endometrium: new insights and new targets. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:48-60. doi:10.1016/j.mce.2017.09.022
13. Kahyaoglu S, Ozaksit MG, Duman GK, et al. Does baseline serum androgen levels have an impact on ovulation induction cycle outcomes by using clomifene citrate among infertile women with polycystic ovary syndrome? A retrospective cohort study. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2023;29(2):122-127. doi:10.21613/gorm.2022.1371
14. Frattarelli JL, Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1713-1714. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.11.032
15. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-Analysis. *Human Reproduction.* 2016;31(12):2841-2855. doi:10.1093/humrep/dew218
16. Gu Y, Zhou G, Zhou F, et al. Life Modifications and PCOS: old story but new tales. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.808898
17. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: Approach to clinical practice. *Clinics.* 2015;70(11):765-769. doi:10.6061/clinics/2015(11)09
18. Di Lorenzo M, Cacciapuoti N, Lonardo MS, et al. Pathophysiology and nutritional approaches in polycystic ovary syndrome (PCOS): A comprehensive review. *Curr Nutr Rep.* 2023;12(3):527-544. doi:10.1007/s13668-023-00479-8
19. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta.* 2020;502:214-221. doi:10.1016/j.cca.2019.11.003
20. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol.* 2022;151. doi:10.1016/j.jri.2022.103628
21. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility vol.* 2001;75,1:53-8. doi:10.1016/s0015-0282(00)01662-9
22. Legro RS, Driscoll D, Strauss Iii JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(25):14956-14960. doi:10.1073/pnas.95.25.14956

23. Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: A knowledgebase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with polycystic ovary syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):1032-1035. doi:10.1093/nar/gkv1146
24. McAllister JM, Modi B, Miller BA, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(15):E1519-E1527. doi:10.1073/pnas.1400574111
25. Rebar R, Judd HL, Yen SSC, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1320-1329. doi:10.1172/JCI108400
26. Taylor AE, Mccourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome Prospective evaluation of consensus criteria for polycystic ovary syndrome: Evidence for subgroups characterized by inverse defects of LH and insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2248-2256. doi:10.1210/jcem.82.7.4105
27. Pratama G, Wiweko B, Widyahening IS, Andraini T, Bayuaji H, Hestiantoro A. Mechanism of elevated LH/FSH ratio in lean PCOS revisited: a path analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):8229. Published 2024 Apr 8. doi:10.1038/s41598-024-58064-0
28. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1318-1323. doi:10.1210/jcem.86.3.7318
29. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: Origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG*. 2010;117(2):143-149. doi:10.1111/J.1471-0528.2009.02383.X
30. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1730-1735. doi:10.1210/jcem.83.5.4756
31. Pappalardo MA, Vita R, Di Bari F, Le Donne M, Trimarchi F, Benvenga S. Gly972Arg of IRS-1 and Lys121Gln of PC-1 polymorphisms act in opposite way in polycystic

ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(4):367-376. doi:10.1007/s40618-016-0569-7

32. Pappalardo MA, Russo GT, Pedone A, et al. Very high frequency of the polymorphism for the insulin receptor substrate 1 (IRS-1) at codon 972 (glycine972arginine) in Southern Italian women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.* 2010;42(8):575-584. doi:10.1055/s-0030-1249020
33. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(2):340-346. doi:10.1210/jcem-39-2-340
34. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15(2):213-228. doi:10.1016/S0300-595x(86)80021-4
35. Walters KA, Handelsman DJ. Role of androgens in the ovary. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:36-47. doi:10.1016/j.mce.2017.06.026
36. Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: A randomized prospective study. *Human Reproduction*. 2010;25(10):2496-2500. doi:10.1093/humrep/deq220
37. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-S148. doi:10.1055/s-2001-18576
38. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(1):113-116. doi:10.1210/jcem-50-1-113
39. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. doi:10.1210/er.2011-1034
40. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 2000;73(1):150-156. doi:10.1016/S0015-0282(99)00468-9
41. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2694-2698. doi:10.1210/jcem.83.8.5054

42. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and obesity: Prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr Obes Rep.* 2015;4(3):363-370. doi:10.1007/s13679-015-0169-4
43. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):165-169. doi:10.1210/jcem.84.1.5393
44. Brower MA, Hai Y, Jones MR, et al. Bidirectional Mendelian randomization to explore the causal relationships between body mass index and polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2019;34(1):127-136. doi:10.1093/humrep/dey343
45. Fauser BCJM, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997;18(1):71-106. doi:10.1210/er.18.1.71
46. Chang RJ. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(10):688-695. doi:10.1038/ncpendmet0637
47. Di Pietro M, Pascuali N, Parborell F, Abramovich D. Ovarian angiogenesis in polycystic ovary syndrome. *Reproduction.* 2018;155(5):R199-R209. doi:10.1530/rep-17-0597
48. Papachroni KK, Piperi C, Levidou G, et al. Lysyl oxidase interacts with AGE signalling to modulate collagen synthesis in polycystic ovarian tissue. *J Cell Mol Med.* 2010;14(10):2460-2469. doi:10.1111/J.1582-4934.2009.00841.X
49. Woodruff TK, Shea LD. A new hypothesis regarding ovarian follicle development: ovarian rigidity as a regulator of selection and health. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(1):3-6. doi:10.1007/S10815-010-9478-4
50. Fiorentino G, Cimadomo D, Innocenti F, et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Hum Reprod Update.* 2023;29(1):1-23. doi:10.1093/humupd/dmac031
51. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(6):e157-e171. doi:10.1097/aog.0000000000002656
52. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(1):165-172. doi:10.1210/jcem-66-1-165

53. McKenna TJ, Cunningham SK. Adrenal androgen production in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1995;133(4):383-389. doi:10.1530/eje.0.1330383
54. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-1257. doi:10.1210/jc.2018-00241
55. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-1447. doi:10.1210/jcem-21-11-1440
56. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21(4):363-392. doi:10.1210/edrv.21.4.0404
57. Housman E, Reynolds R V. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):847.e1-847.e10. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.007
58. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(2):174-186. doi:10.1111/cen.14710
59. Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D. Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(6):614-619. doi:10.1016/S1472-6483(10)61770-1
60. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505-514. doi:10.1093/humupd/dmg044
61. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(6):779-786. doi:10.1046/J.1365-2265.1999.00886.X
62. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;1(8590):870-872. doi:10.1016/s0140-6736(88)91612-1
63. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med.* 1992;327(3):157-162. doi:10.1056/nejm199207163270304
64. Adams J, Polson DW, Abdulwahid N, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet.* 1985;2(8469-70):1375-1379. doi:10.1016/S0140-6736(85)92552-8

65. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod.* 2003;18(3):598-603. doi:10.1093/humrep/deg115
66. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology.* 1992;183(2):421-423. doi:10.1148/radiology.183.2.1561343
67. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4961-4970. doi:10.1210/jc.2009-0839
68. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):869-874. doi:10.1080/09513590.2021.1958310
69. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):235-244. doi:10.1016/j.beem.2006.03.005
70. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48-53. doi:10.1210/jc.2005-1329
71. Veltman-verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJC, Fauser BJCM. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):638-651. doi:10.1093/humupd/dms029
72. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(5):888-899. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.038
73. Hsu TW, Kao YC, Tsai SJ, et al. Suicide Attempts After a Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2024;177(3):335-342. doi:10.7326/m23-2240
74. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: Which criteria to use and when? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):11-23. doi:10.1016/j.ecl.2020.10.002

75. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries—A common finding in normal women. *The Lancet.* 1988;331(8590):870-872. doi:10.1016/S0140-6736(88)91612-1
76. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47. doi:10.1093/humrep/deh098
77. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:5-11. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.03.009
78. Ning N, Balen A, Brezina PR, et al. How to recognize PCOS: results of a web-based survey at IVF-worldwide.com. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(5):500-505. doi:10.1016/j.rbmo.2013.01.009
79. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237-4245. doi:10.1210/jc.2006-0178
80. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
81. Goverde AJ, Van Koert AJB, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod.* 2009;24(3):710-717. doi:10.1093/humrep/den433
82. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):477-488. doi:10.1093/humupd/dmp008
83. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(5):735-742. doi:10.1111/J.1365-2265.2007.02954.X
84. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4842-4848. doi:10.1210/jc.2006-1327

85. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1424-1430. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.049
86. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):157-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.019
87. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, Rini G, Carmina E. Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1853-1856. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.161
88. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3922-3927. doi:10.1210/jc.2006-1054
89. Bednarska S, Siejka B-F A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2017;26(2):359-367. doi:10.17219/acem/59380
90. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-2469. doi:10.1210/clinem/dgad463
91. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):173-179. doi:10.1210/jcem-68-1-173
92. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1928-1932. doi:10.1093/humrep/deg367
93. Colombo GE, Pirotta S, Sabag A. Diet and exercise in the management of polycystic ovary syndrome: Practical considerations for person-centered care. *Semin Reprod Med.* 2023;41(1-2):26-36. doi:10.1055/S-0043-1777116/id/jr2300007-22/bib
94. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. Wood AJJ, ed. *N Engl J Med.* 1996;334(9):574-579. doi:10.1056/nejm199602293340906
95. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1):47-54. doi:10.1056/nejmct0707092

96. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD005552. doi:10.1002/14651858.CD005552.pub3
97. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(3):573-579. doi:10.1007/s10815-022-02429-9
98. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162. doi:10.1155/2016/1849162
99. Roseff S, Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6461254. doi:10.1155/2020/6461254
100. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. doi:10.1210/jc.2013-2350
101. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782-785. doi:10.1016/j.steroids.2013.04.004
102. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-1257. doi:10.1210/jc.2018-00241
103. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD007506. doi:10.1002/14651858.CD007506.pub2
104. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(10):1162-1167. doi:10.1111/aogs.13395
105. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):101-110. doi:10.1055/S-2007-992930
106. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril*. 1984;41(1):20-25. doi:10.1016/S0015-0282(16)47534-5

107. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):13-21. doi:10.1093/HUMUPD/DMI036
108. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(7):611-616. doi:10.1111/J.0001-6349.2005.00788.X
109. Jain M, Singh M. Assisted reproductive technology (ART) techniques. *In: StatPearls. Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; June 7, 2023
110. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):6. doi:10.1186/S12958-016-0225-2
111. Fishel S. First in vitro fertilization baby-this is how it happened. *Fertil Steril*. 2018;110(1):5-11. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.03.008
112. Badger-Emeka L. (2013). In-vitro Fertilisation. Ogbonna, J. C., Ubi, B. E., and Enweani, I.B. (eds.), *Fundamentals, Industrial and Medical Biotechnology* (1st ed.) (180-195). Beijing.Editors: Universal Academic Services.
113. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2020;113(2):241-247. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.009
114. Findlay I. Pre-implantation genetic diagnosis. *Br Med Bull*. 2000;56(3):672-690. doi:10.1258/0007142001903463
115. O'Neill CL, Chow S, Rosenwaks Z, Palermo GD. Development of ICSI. *Reproduction*. 2018;156(1):F51-F58. doi:10.1530/rep-18-0011
116. Fishel S, Antinori S, Jackson P, et al. Twin birth after subzonal insemination. *Lancet*. 1990;335(8691):722-723. doi:10.1016/0140-6736(90)90834-r
117. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*. 1992;340(8810):17-18. doi:10.1016/0140-6736(92)92425-f
118. Rubino P, Viganò P, Luddi A, Piomboni P. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):194-227. doi:10.1093/humupd/dmv050
119. Beckers NGM, Pieters MHEC, Ramos L, Zeilmaker GH, Fauser BCJM, Braat DDM. Retrieval, maturation, and fertilization of immature oocytes obtained from unstimulated

patients with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 1999;16(2):81-86. doi:10.1023/A:1022516806423

120. Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J, Harper JC. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group—best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Human Reproduction*. 2011;26(1):41-46. doi:10.1093/humrep/deq265
121. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Human Reproduction*. 2004;19(11):2581-2586. doi:10.1093/humrep/deh460
122. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International glossary on infertility and fertility care. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1786-1801. doi:10.1093/humrep/dex234
123. Ngwenya O, Lensen SF, Vail A, Mol BWJ, Broekmans FJ, Wilkinson J. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024;1(1):CD012693. doi:10.1002/14651858.CD012693.pub3
124. Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009
125. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):560-579. doi:10.1093/humupd/dmx017
126. Saleh SE, Ismail MT, Elshmaa NS. The efficacy of converting high response – Ovulation induction cycles to in vitro fertilization in patients with PCOS. *Middle East Fertil Soc J*. 2014;19(1):51-56. doi:10.1016/j.mefs.2013.01.009
127. Chen Y, Yang T, Hao C, Zhao J. A Retrospective study of letrozole treatment prior to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Med Sci Monit*. 2018;24:4248-4253. doi:10.12659/msm.910743
128. Van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2496-2505. doi:10.1093/humrep/dex318

129. Zander-Fox D, Lane M, Hamilton H, Tremellen K. Sequential clomiphene/corifollitrophin alpha as a technique for mild controlled ovarian hyperstimulation in IVF: a proof of concept study. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(6):1047-1052. doi:10.1007/S10815-018-1172-y
130. Chakravarty BN, Mukherjee S, Sharma S. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection cycles for male factor infertility: A randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(2):170-174. doi:10.4103/0974-1208.101014
131. Al-Inany HG, Youssef MMAFM, Aboulghar M, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):435. doi:10.1093/humupd/dmr004
132. Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, et al. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reprod Health*. 2015;12(1). doi:10.1186/S12978-015-0039-2
133. Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):315-323. doi:10.1002/UOG.17442
134. Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(2):101.
135. Gleicher N, Friberg J, Fullan N, et al. EGG retrieval for in vitro fertilisation by sonographically controlled vaginal culdocentesis. *Lancet*. 1983;2(8348):508-509. doi:10.1016/S0140-6736(83)90530-5
136. Calhaz–Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957-1973. doi:10.1093/humrep/dex264
137. Weiss A, Neril R, Geslevich J, et al. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertil Steril.* 2014;102(2):419-423. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.041

138. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4). doi:10.1093/HROPEN/HOZ025
139. Kwan I, Wang R, Pearce E, Bhattacharya S. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5). doi: hropen/hoz025
140. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertil Steril.* 2018;109(6):1038-1043.e1. doi:10.1016/J.fertnstert.2018.02.002
141. Coticchio G, Sereni E, Serrao L, Mazzone S, Iadarola I, Borini A. What criteria for the definition of oocyte quality? *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034(1):132-144. doi:10.1196/annals.1335.016
142. Balaban B, Brison D, Calderón G, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1270-1283. doi:10.1093/humrep/Dder037
143. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: A prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2004;81(3):551-555. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.07.023
144. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011184. doi:10.1002/14651858.CD011184.PUB3
145. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):35-58. doi:10.1093/*Humupmx031*
146. Tocariu R, Niculae LE, Niculae A Ștefan, Carp-Velișcu A, Brătilă E. Fresh versus fozen embryo transfer in vitro fertilization/Intracytoplasmic Sperm injection cycles: A systematic review and meta-analysis of neonatal outcomes. *Medicina (Lithuania*). 2024;60(8):1373. doi:10.3390/medicina60081373/S1
147. Loke YW, King A, Burrows TD. Decidua in human implantation. *Hum Reprod*. 1995;10Suppl 2(SUPPL.2):14-21. doi:10.1093/humrep sppl10.SUPPL_2.14
148. Psychoyos A. Hormonal control of ovoimplantation. *Vitam Horm*. 1973;31(C):201-256. doi:10.1016/S0083-6729(08)60999-1

149. Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril*. 1991;55(1):114-118. doi:10.1016/S0015-0282(16)54069-2
150. Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1244-1247. doi:10.1093/humrep/deu070
151. Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, Fatemi HM. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(6):479-483. doi:10.1080/09513590.2020.1740918
152. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature.* 1984;307(5947):174-175. doi:10.1038/307174A0
153. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4399-4404. doi:10.1210/JC.2004-2252
154. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1). doi:10.1002/14651858.CD006359.pub2
155. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril*. 2008;89(4):832-839. doi:10.1016/j.fertnsnet.2007.04.031
156. Van De Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, et al. Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary? *Reprod Biomed Online*. 2014;29(5):588-594. doi:10.1016/J.rbmo.2014.08.005
157. Ben-Meir A, Aboo-Dia M, Revel A, Eizenman E, Laufer N, Simon A. The benefit of human chorionic gonadotropin supplementation throughout the secretory phase of frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2010;93(2):351-354. doi:10.1016/j.fertnster.2009.02.027
158. Melo P, Chung Y, Pickering O, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1534-1556. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.002

159. Maignien C, Bourdon M, Marcellin L, et al. Clinical factors associated with low serum progesterone levels on the day of frozen blastocyst transfer in hormonal replacement therapy cycles. *Hum Reprod.* 2022;37(11):2570-2577. doi:10.1093/humrep/deac199
160. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2234-2242. doi:10.1093/humrep/dex285
161. Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril*. 1991;55(1):114-118. doi:10.1016/S0015-0282(16)54069-2
162. Ho VNA, Pham TD, Nguyen NT, et al. Livebirth rate after one frozen embryo transfer in ovulatory women starting with natural, modified natural, or artificial endometrial preparation in Viet Nam: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2024;404(10449):266-275. doi:10.1016/S0140-6736(24)00756-6
163. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):238-243. doi:10.1210/jc.2002-021072
164. Merseburger AS, Hupe MC. An update on triptorelin: Current thinking on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Adv Ther*. 2016;33(7):1072-1093. doi:10.1007/S12325-016-0351-4
165. Xie D, Chen F, Xie S zhen, et al. Artificial cycle with or without a depot gonadotropin-releasing hormone agonist for fozen-thawed embryo transfer: An assessment of infertility type that is most suitable. *Curr Med Sci*. 2018;38(4):626-631. doi:10.1007/S11596-018-1923-0
166. Tsai HW, Wang PH, Lin L Te, Chen SN, Tsui KH. Using gonadotropin-releasing hormone agonist before frozen embryo transfer may improve ongoing pregnancy rates in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome women. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(9):686-689. doi:10.1080/09513590.2017.1307961
167. Van Der Ven H, Diedrich K, Al-Hasani S, Krebs D, Pless V. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1988;3 Suppl 2:81-83. doi:10.1093/humrep/3.suppl_2.81
168. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(4):882-896. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.025

169. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, et al. A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2019;380(4):325-334. doi:10.1056/nejmoa1808737
170. Alteri A, Arroyo G, Baccino G, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2024;39(4):647. doi:10.1093/humrep/deae010
171. Ameratunga D, Yazdani A, Kroon B. Antibiotics prior to or at the time of embryo transfer in ART. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2023(11): CD008995. doi:10.1002/14651858.CD008995.pub3
172. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Human Reproduction*. 2002;17(7):1901-1905. doi:10.1093/humrep/17.7.1901
173. Seeber BE. What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1074-1077. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.014
174. Park KE, Latack KR, Vestal NL, Ingles SA, Paulson RJ, Awadalla MS. Association of HCG level with ultrasound visualization of the gestational sac in early viable pregnancies. *Reproductive Sciences.* 2023;30(12):3623-3628. doi:10.1007/s43032-023-01308-7
175. Scibetta EW, Han CS. Ultrasound in early pregnancy: Viability, unknown locations, and ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):783-795. doi:10.1016/j.ogc.2019.07.013
176. Cristian Dumitrascu M, Iliescu M, Cosmin Petca R, et al. The chemical pregnancy. *Revchim (Bucharest).* 2019;70(11):12.
177. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
178. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(5):E197-E207. doi:10.1097/AOG.0000000000002899
179. Barnhart KT. Live birth is the correct outcome for clinical trials evaluating therapy for the infertile couple. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1205-1208. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.026
180. Wånggren K, Dahlgren Granbom M, Iliadis SI, Gudmundsson J, Stavreus-Evers A. Progesterone supplementation in natural cycles improves live birth rates after embryo

transfer of frozen-thawed embryos—a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2022;37(10):2366-2374. doi:10.1093/humrep/deac181

181. Liu XR, Mu HQ, Shi Q, Xiao XQ, Qi HB. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:107. doi:10.1186/1477-7827-10-107
182. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901-908. doi:10.1016/S0140-6736(03)12771-7
183. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):623-645. doi:10.1093/humupd/dmn031
184. Seshadri S, Sunkara SK, Khalaf Y, El-Toukhy T, Hamoda H. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):572-584. doi:10.1016/j.rbmo.2012.08.007
185. Chen J, Bie J, Jiang F, et al. Low-molecular-weight heparin in thrombophilic women receiving in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(11):1431-1439. doi:10.1111/aogs.14634
186. Gilboa Y, Bar-Hava I, Fisch B, et al. Does intravaginal probiotic supplementation increase the pregnancy rate in IVF–embryo transfer cycles?. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(1):71-75. doi:10.1016/S1472-6483(10)61301-6
187. Moini J. (2015). *Fundamental Pharmacology for Pharmacy Technicians* (1st ed.). Cengage Learning.
188. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002;77(SUPPL. 4):3-5. doi:10.1016/S0015-0282(02)02985-0
189. McEwan IJ, Brinkmann AO. (2021). Androgen Physiology: Receptor and Metabolic Disorders. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., (eds.), *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
190. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs*. 2014;74(11):1195-1207. doi:10.1007/S40265-014-0259-8
191. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(2):213-228. doi:10.1016/S0300-595X(86)80021-4
192. Hausknecht V, de la Osa EL, Gurpide E. In vitro metabolism of C19 steroids in human endometrium. *J Steroid Biochem*. 1982;17(6):621-629. doi:10.1016/0022-4731(82)90563-5

193. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PTK. Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3276. doi:10.3390/IJMS19103276
194. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:213-225. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.06.003
195. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev*. 2003;24(2):152-182. doi:10.1210/er.2001-0031
196. Kanakis GA, Tsametis CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas*. 2019;125:41-44. doi:10.1016/j.maturitas.2019.04.203
197. Clark R V., Wald JA, Swerdloff RS, et al. Large divergence in testosterone concentrations between men and women: Frame of reference for elite athletes in sex-specific competition in sports, a narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):15-22. doi:10.1111/cen.13840
198. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(2):340-346. doi:10.1210/jcem-39-2-340
199. Sathyapalan T, Dickerson EH, Maguiness SM, Robinson J, Dakroury YHZ, Atkin SL. Androstenedione and testosterone levels correlate with in vitro fertilization rates in insulin-resistant women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000387. doi:10.1136/bmjdrc-2017-000387
200. Huang L, Chen M, Long L, et al. Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(6):2166-2174. doi:10.1111/jog.14791
201. Honour JW. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(4):424-440. doi:10.1177/0004563214529748
202. Handelsman DJ, Teede HJ, Desai R, Norman RJ, Moran LJ. Performance of mass spectrometry steroid profiling for diagnosis of polycystic ovary syndrome study question: How well does multi-analyte steroid mass spectrometry (MS) profiling classify women with and without polycystic ovary syndrome (PCOS)? *Human Reproduction*. 2017;32(2):418-422. doi:10.1093/humrep/dew328
203. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, Littlejohn E, Ehrmann DA. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic

ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Human Reproduction*. 2011;26(11):3138-3146. doi:10.1093/humrep/der291

204. Maas KH, Chuan SS, Cook-Andersen H, Irene Su H, Duleba A, Jeffrey Chang R. Relationship Between 17-Hydroxyprogesterone Responses to Human Chorionic Gonadotropin and Markers of Ovarian Follicle Morphology in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;100(1):293. doi:10.1210/jc.2014-2956
205. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118(6):793-798. doi:10.1016/0002-9378(74)90490-6
206. Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Androgens in Women-Critical Evaluation of the Methods for Their Determination in Diagnostics of Endocrine Disorders. *Physiol Res*. 2018;67:379-390. doi:10.33549/physiolres.933964
207. Stanczyk FZ. Measurement of androgens in women. *Semin Reprod Med*. 2006;24(2):78-85. doi:10.1055/S-2006-939566
208. Islam RM, Bell RJ, Skiba MA, Davis SR. Testosterone and androstenedione are positively associated with anti-Müllerian hormone in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):752-759. doi:10.1111/cen.14592
209. Wåhlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med*. 2015;12(2):358-373. doi:10.1111/jsm.12774
210. Zheng Y, Li Z, Xiong M, et al. Hormonal replacement treatment improves clinical pregnancy in frozen-thawed embryos transfer cycles: a retrospective cohort study. *Am J Transl Res*. 2013;6(1):85.
211. Chen X, Hong L, Mo M, Xiao S, Yin T, Liu S. Contributing factors for pregnancy outcomes in women with PCOS after their first FET treatment: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1):2314607. doi:10.1080/09513590.2024.2314607
212. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD011184. doi:10.1002/14651858.CD011184.pub3

213. Shingshetty L, Cameron NJ, Mclernon DJ, Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2024;121(5):742-751. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.03.003
214. Si M, Xu W, Qi X, et al. Metabolic syndrome rather than other phenotypes in PCOS as a predictive indicator for clinical outcomes in IVF: Comprehensive phenotypic assessment across all PCOS classifications. *J Clin Med*. 2023;12(15):5073. doi:10.3390/jcm12155073
215. Reinthaller A, Deutinger J, Riss P, et al. Relationship between the steroid and prolactin concentration in follicular fluid and the maturation and fertilization of human oocytes. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1987;4(4):228-231. doi:10.1007/BF01533761
216. Iancu ME, Albu AI, Albu DN. Prolactin relationship with fertility and in vitro fertilization outcomes-A review of the literature. *Pharmaceuticals (Basel*). 2023;16(1): 122. doi:10.3390/ph16010122
217. Moon KY, Paik H, Jee BC, Kim SH. Impact of thyroid autoantibodies and serum TSH level on clinical IVF outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023;62(5):735-741. doi:10.1016/j.tjog.2023.07.017
218. Zhou D, Deng H, Xia M, Li R, Ye H. The relationship between TSH levels and clinical pregnancy outcomes for patients who undergo in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a retrospective study. *Transl Pediatr*. 2022;11(8):1301-1310. doi:10.21037/tp-22-79/coif)
219. Jin L, Wang M, Yue J, Zhu G jin, Zhang B. Association between TSH level and pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing IVF/ICSI: A retrospective study and meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2019;39(4):631-637.doi:10.1007/S11596-019-2084-5
220. Patel A, Saraf A, Rao VA, Rao KA. Comparing assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes undergoing frozen embryo transfer. *J Hum Reprod Sci*. 2023;16(4):340. doi:10.4103/jhrs.jhrs_145_23
221. Liu S, Hong L, Mo M, et al. Association of antimüllerian hormone with polycystic ovarian syndrome phenotypes and pregnancy outcomes of in vitro fertilization cycles with fresh embryo transfer. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):171. doi:10.1186/S12884-022-04518-0
222. Li X lan, Huang R, Fang C, Liang X yan. Basal serum anti-müllerian hormone level as a predictor of clinical outcomes in freezing-all embryo transfer program. *Curr Med Sci*. 2018;38(5):861-867. doi:10.1007/S11596-018-1954-6

223. Wei SY, Zhang JL, Guan HQ, et al. High androgen level during controlled ovarian stimulation cycle impairs endometrial receptivity in PCOS patients. *Sci Rep*. 2024;14(1):23100. doi:10.1038/S41598-024-74295-7
224. Wang S, Tan J, Wang C, Huang J, Zhou C. Free androgen index might not be a perfect predictor of infertility outcomes in patients with polycystic ovary syndrome undergoing frozen embryo transfer:A retrospective cohort study. *Int J Womens Health*. 2024;16:1349-1359. doi:10.2147/ijwh.S465541
225. Ma L, Cao Y, Ma Y, Zhai J. Association between hyperandrogenism and adverse pregnancy outcomes in patients with different polycystic ovary syndrome phenotypes undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(8):694-701. doi:10.1080/09513590.2021.1897096
226. Tsai HW, Wang PH, Lin L Te, Chen SN, Tsui KH. Using gonadotropin-releasing hormone agonist before frozen embryo transfer may improve ongoing pregnancy rates in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome women. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(9):686-689. doi:10.1080/09513590.2017.1307961
227. Ho NT, Ho DKN, Tomai XH, et al. Pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist prior to artificial endometrial preparation in frozen–thawed embryo transfer cycles: A systematic review and meta-analysis of different protocols and infertile populations. *Biomedicines*. 2024;12(4):760. doi:10.3390/biomedicines12040760/S1
228. Li J, Lin Z, Mo S, Wang S, Li Y, Shi Q. Pretreatment with or without GnRH-agonist before frozen–thawed embryo transfer in patients with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ovarian Research* . 2024;17(1):1-12. doi:10.1186/S13048-024-01410-7
229. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239120. doi:10.1371/journal.pone.0239120
230. Zhang Q, Li Z, Wang Y, Lu H, Yu Y. The relationship and optimal threshold of endometrial thickness with early clinical pregnancy in frozen embryo transfer cycles. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;156(1):55-63. doi:10.1002/ijgo.13606

231. Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(7):524-528. doi:10.3109/09513590.2015.1136616
232. Gallos ID, Khairy M, Chu J, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(5):542-548. doi:10.1016/j.rbmo.2018.08.025
233. Jiang WJ, Song JY, Sun ZG. Short (seven days) versus standard (fourteen days) oestrogen administration in a programmed frozen embryo transfer cycle: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):1-11. doi:10.1186/S13048-022-00967-5
234. Eid J, Pirtea P, Benammar A, Poulain M, De Ziegler D, Ayoubi JM. Optimal duration of estrogen priming during frozen embryo transfer (FET) cycles; Does it really matter?. *Fertil Steril.* 2021;116(3):e230. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.624
235. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, et al. Endometrial preparation before the transfer of single, vitrified-warmed, euploid blastocysts: does the duration of estradiol treatment influence clinical outcome? *Fertil Steril*. 2019;111(6):1177-1185.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.02.024
236. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human Reproduction*. 2017;32(11):2234-2242. doi:10.1093/humrep/dex285
237. Xu B, He Y qiong, Wang Y, et al. Frozen embryo transfer or fresh embryo transfer: Clinical outcomes depend on the number of oocytes retrieved. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;215:50-54. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.05.023
238. Havrljenko J, Kopitovic V, Pjevic AT, et al. The prediction of IVF outcomes with autologous oocytes and the optimal MII oocyte/embryo number for live birth at advanced maternal age. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1799. doi:10.3390/medicina59101799
239. Rodríguez-Varela C, Mascarós JM, Labarta E, Silla N, Bosch E. Minimum number of mature oocytes needed to obtain at least one euploid blastocyst according to female age in in vitro fertilization treatment cycles. *Fertil Steril*. 2024;122(4):658-666. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.06.002

240. Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5(5):CD002118. doi:10.1002/14651858.CD002118.pub6
241. Eftekhar M, Mohammadi B, Tabibnejad N, Mortazavi Lahijani M. Frozen–thawed cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in high responder patients. *Zygote*. 2020;28(6):511-515. doi:10.1017/s0967199420000428
242. Yang W, Yang R, Yang S, et al. Infertile polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization with the gonadotropin-releasing hormone-antagonist protocol: role of hyperandrogenism. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(8):715-718. doi:10.1080/09513590.2018.1431773
243. Tabibnejad N, Soleimani M, Aflatoonian A. Serum anti-mullerian hormone and embryo morphokinetics detecting by time-lapse imaging: A comparison between the polycystic ovarian syndrome and tubal factor infertility. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(8):483.
244. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1295-1301. doi:10.1007/s00404-011-1979-6
245. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;103(1):119-130.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.09.041