

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
ŞİŞMAN VE ŞİŞMAN OLMAYAN KADINLARIN
OOSİT MORFOLOJİSİ VE EMBRİYO
GELİŞİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Caner KARAOĞUL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

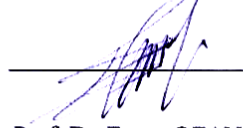
2011

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

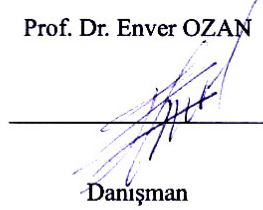


Prof. Dr. Enver OZAN

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Enver OZAN



Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

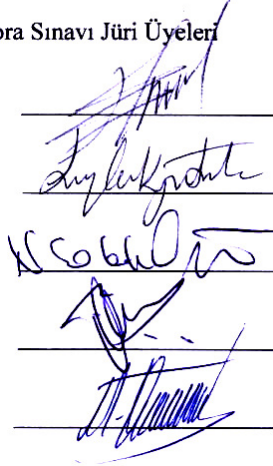
Prof. Dr. Enver OZAN

Prof. Dr. Leyla Canpolat KOYUTÜRK

Doç. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU

Doç. Dr. Dürrin Özlem DABAK

Doç. Dr. Murat ÖGETÜRK



TEŞEKKÜR

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı eğitimim sırasında bana titizlikle yol gösteren ve özveri ile çalışmalarına katkıda bulunan danışmanım sayın Prof. Dr. Enver OZAN'a çok teşekkür ederim. Hasta verilerini elde etmemde bana gösterdikleri kolaylık için İstanbul Tüp Bebek Merkezi'nde başta laboratuvar sorumlusu Dr. Faruk BENER olmak üzere tüm personele, tezimin değerlendirilmesinde yardım ve desteklerinden dolayı Zeynep URGAN'a ve kötü zamanlarda yanımda olduklarını her zaman hissettiğim tüm yakınlarıma ve dostlarıma teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. PKO	6
3.1.1. PKO Tanısı.....	6
3.1.2. PKO Prevalansı	6
3.1.3. PKO Etiyolojisi ve Patofizyolojisi	7
3.2. PKO’da İn Vitro Fertilizasyon.....	9
3.3. PKOS ve Şişmanlık İlişkisi	9
3.4. Şişmanlığın Gebelik Üzerine Etkisi	11
3.4.1. Şişmanlık ve Oosit Kalitesi.....	14
3.4.2. Şişmanlık ve Endometrium.....	17
3.4.3. Şişmanlık ve Embriyo Kalitesi.....	18
3.4.4. Şişmanlık ve Destekli Gebelik.....	21

4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4.1. Hasta Seçimi	27
4.2. Mikroenjeksiyon Yöntemi.....	29
4.3. Oosit ve Embriyo Kalitesi Değerlendirmesi.....	30
4.3.1. Oosit Değerlendirme.....	30
4.3.2. Embriyo Değerlendirme	30
4.4. İstatistiksel Analiz.....	31
5. BULGULAR.....	33
6. TARTIŞMA.....	42
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ'nün VKİ Sınıflandırması.....	28
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubu Bilgileri.....	28
Tablo 3. Embriyo Kalitesine Göre Sınıflandırma Parametreleri	31
Tablo 4. Gruplara Göre Oositlerin Olgunluğu ve Morfolojisi.....	34
Tablo 5. Şişman olmayan ve Şişman PKOS Hastalarında Oosit Morfolojisi	35
Tablo 6. 3. Gün Embriyolarının Morfolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Polikistik over sendromlu şişman olmayan hasta grubunda, kumulus ooforus ile çevrelenmiş bir oosit..... 38
- Şekil 2.** Polikistik over sendromlu şişman olmayan hasta grubunda, kumulus ooforus hücrelerinden mekanik ayıklanma sonrası matür MII oositleri 38
- Şekil 3.** Polikistik over sendromlu şişman hasta grubunda,kumulus ooforus hücrelerinden mekanik ayıklanma sonrası germinal vezikül içeren immatür oosit 39
- Şekil 4.** PCOS’lu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 16-18 saat sonra iki adet polar cisimciği oluşan normal fertilizasyon (2pn)..... 39
- Şekil 5.** PCOS’lu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 16-18 saat sonra anormal fertilizasyon..... 40
- Şekil 6.** Polikistik over sendromlu şişman olmayan hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 66-71. saat sonra (3. gün) 8 Hücreli, Grade I embriyo 40
- Şekil 7.** Polikistik over sendromlu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyon'dan 66-71. saat sonrasında (3. gün) 7 Hücreli, Grade II Embriyo..... 41
- Şekil 8.** Polikistik over sendromlu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 66-71.saat sonrasında (3.Gün) 5 hücreli Grade III embriyo 41

KISALTMALAR LİSTESİ

ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Birliği
BKO	: Bel-Kalça Oranı
DHEAS	: Dehidroepiandesteron Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
ESHRE	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GIFT	: Gamet İntrafallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GnRH_a	: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon Analogu
GV	: Germinal Vezikül
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinizan Hormon
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktörü
MI	: Metafaz 1
MII	: Metafaz 2
OPU	: Oosit Toplama İşlemi
OR	: Göreceli Olasılıklar Oranı
PKO	: Polikistik Over

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ROC	: İşletim Karakteristiğı
SER	: Düz Endoplazmik Retikulum
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

1. ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Şişman ve Şişman olmayan Kadınların Oosit Morfolojisi ve Embriyo Gelişiminin Karşılaştırılması

Polikistik Over Sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %10-15 olarak bildirilmektedir. Polikistik over (PKO) ise bir ultrason bulgusudur. Klinik olarak semptom ve bulgular varsa PKOS adını alır. PKOS zayıf ve fazla kilolu kadınlarda görülebilir ancak tüm PKOS hastalarının % 40'ında şişmanlık sorunu vardır.

PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalar daha çok klinik kısımda yoğunlaşmış olup, embriyoloji laboratuvarında yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu sebeple PKOS'lu hastalardaki fazla kilolu ve zayıf hasta gruplarının sekonder oosit ve embriyo kalitesi hem gebelik oranları açısından yol gösterici olacak hem de daha iyi ovulasyon indüksiyonu için gerekli ipuçlarını sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı; IVF tedavisi gören PKOS tanısı konulmuş hastaların, vücut kitle indeksine (VKİ) göre sekonder oosit ve embriyo morfolojilerini karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada yardımla üreme (tüp bebek) merkezine başvuran PKO tanısı konulmuş 20 şişman ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 20 şişman olmayan ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) toplam 40 adet hasta seçilmiştir. Çalışmada 40 yaşın üstündeki hastalar değerlendirmeye alınmamış olup ayrıca spermiyogram testi yapılan ve spermlerinde morfolojik bozukluk gözlenen embriyo gelişimine olumsuz etki

gösterebilecek hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Yumurta toplama işlemi (OPU) sonrası embriyoloji laboratuvarına gelen sekonder oositler, kumulus hücrelerinden ayıklama işlemi yapıldıktan sonra inverted mikroskop (Nikon SMZ1000) altında incelenmiştir.

İstatistiki analiz olarak Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki germinal vezikül (GV) oosit yüzdesi farklılığı anlamlı olup, embriyonik gelişim değerlendirmesi ve oosit ekstrasitoplazmik özellikler bakımından fark anlamlı bulunmamıştır. Gelecekte aynı çalışmanın vaka sayısı artırılarak tekrarlandığı ileri çalışmalar yapılmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: PKOS, IVF, VKİ, oosit ve embriyo kalitesi

2. ABSTRACT

Comparison of Oocyte Morphology and Embryo Development for Overweight and Non-overweight Women with PCOS

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder on women of reproductive age. It is reported the prevalence of PCOS is approximately 10–15%. A polycystic ovary (PCO) is detected by ultrasound. PCO defines as a PCOS if it has clinical symptoms. Overweight and normalweight women may be diagnosed with PCOS but approximately 40% of women with PCOS are overweight or obese.

The majority of previous PCOS studies have focused clinical research and studies on embryology laboratory are limited. Because of this reason, studies on embryo and oocyte quality of PCOS patients with overweight and normalweight would serve information about pregnancy rate and help for better ovulation induction. The aim of this study; to compare the effects of body mass index (BMI) on secondary oocyte and embryo quality in IVF patients with PCOS.

40 PCOS patients (20 of them $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$; 20 of them $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) who applied to Assisted Reproduction Center were selected for this study. First exclusion criteria was patients ages over 40. Other patients with abnormal sperm morphology based on semen analysis and other abnormalities that can effect the embryo development were also excluded. After performing oocyte pick-up (OPU), secondary oocytes were denuded from the cumulus oophorus and were examined with inverted microscope (Nikon SMZ1000).

In statistical analysis, Mann Whitney U test were used. Results showed that germinal vesicle (GV) oocyte rate was significantly different, on the other hand embryonic development evaluation and oocyte extracytoplasmic properties were not significantly different between groups. We have concluded by repeating the same study it will increase the number of cases and undertake activities that will be useful in the future.

Key Words: PCOS, IVF, BMI, oocyte quality and embryo quality

3. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir. Kliniği ve laboratuvar belirteçleri oldukça heterojen olan bu hastalık üreme çağındaki kadınların %10-15'inde görülmektedir (1). Sadece ultrasonografi (USG) görüntüleri ile morfolojik olarak tanımlanabileceği gibi belirgin klinik, biyokimyasal, endokrin ve metabolik patolojilerle de karşımıza çıkabilir. Klinik özellikleri; menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, akne, alopesi, anovulatuvar infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıplarıdır. Endokrin özellikleri; artmış androjen, luteinizan hormon (LH), östrojen ve prolaktin seviyeleridir. Biyokimyasal özellikleri ise; insülin direnci, obezite, lipid anormallikleri, glukoz tolerans testinde bozulma ve artmış Tip 2 diabetes mellitus riskidir.

PKOS'ların ise %20'si asemptomatiktir. Sadece USG bulgusu olup anovulasyon, hiperandrojenemi, obezite ve menstrüel düzensizlik gibi semptomları göstermeyebilir (2).

İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan vücut kütle indeksi (VKİ) düşük ve yüksek PKOS'li hastalar ile normal overli zayıf ve obez hastalar karşılaştırıldığında; zayıf PKOS'li hastalardan daha fazla oosit elde edildiği, daha az gonadotropin kullanıldığı gösterilmiştir (3). Obez normal overli hastaların, obez PKOS'li hastalara göre embriyo kaliteleri daha iyi bulunmuşken, obez PKOS'li hastalarda implantasyon oranları daha düşük bulunmuştur, ancak gebelik ve canlı doğum oranlarında belirgin fark saptanmamıştır. Obez hastalarda insülin rezistansından bağımsız olarak gonadotropin rezistansı bildirilmiştir, buna bağlı olarak elde edilen oosit sayısı düşmekte ve embriyo kalitesi azalmaktadır (4)

Çoğunlukla PKOS’de saptanan android tip obezitesi olan hastalarda ve VKİ 25kg/m^2 nin üzerinde olan hastalarda IVF sonrası daha düşük gebelik oranları izlenmektedir (4).

3.1. PKO

3.1.1. PKO Tanısı

PKO tanısı over morfolojisi temel alınarak yapılmaktadır. Overlerde 2-8 mm çapında, yoğun bir stroma etrafında yerleşen ya da fazla miktardaki stroma içinde dağılmış, 10 ya da daha fazla kist söz konusu ise bu overler polikistik olarak tanımlanmaktaydı (5). Yeni American Society for Reproductive Medicine (ASRM) ve European Society for Human Reproduction and Embriology (ESHRE) toplantısında, PKO morfolojisi için sadeleştirilmiş bir tanım üzerinde uzlaşılmıştır. 2003 yılı ESHRE/ASRM Rotterdam kriterlerine göre, PKO tanımı için yeterli özgüllük ve duyarlılık sağlayan kriterler şunlardır; 2-9 mm çapında 12 ya da daha fazla folikülün bulunması ve/veya over hacminin artışı ($> 10\text{ mm}^3$) (6). Bunun yanında, yeni bir tanıma göre PKOS’de şu 3 kriterden 2’si var olmalıdır:

- 1) Oligo ve/veya anovulasyon
- 2) Hiperandrojenizm (Klinik ve/veya biyokimyasal olarak kanıtlanmış)
- 3) Polikistik overler ve diğer etiyolojilerin dışlanmış olması (7)

3.1.2. PKO Prevalansı

Ovulasyon bozukluğu olan kadınlarda PKO prevalansına ilişkin veriler çok iyi bilinmektedir. Buna göre, oligomenoreli hastaların % 87’sinin ve amenoreli hastaların % 26’sının polikistik overli olduğu bildirilirken (2), Polson ve

arkadaşları gönüllü olarak katılım gösteren normal bir popülasyondaki çalışmasında PKO prevalansını % 22 bulmuşlardır (8). Önceleri şaşırtıcı bulunan bu sonuç, daha sonra birkaç çalışmada daha doğrulanmıştır (9, 10).

IVF için başvuran hastalarda PKO prevalansı ise daha az bilinmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, IVF tedavi döngüsünün erken foliküler fazında USG uygulanmıştır. 42 hastanın % 50'sinde PKO tespit edilmiştir (11). Daha yeni bir çalışmada ise 117 normal hastaya karşılık, 58 (% 33) PKO'lu hasta olduğu bulunmuştur (12). Tamamı menstrüel siklusları düzenli/ovulatuvar olan olgulardan oluşan ve doğal döngülü IVF için başvuran hastalardan oluşan bir grup üzerine yapılan bir çalışmada PKO oranı % 43,5 bulunmuştur (13). Bu verilere göre, klinik semptomlar olsun ya da olmasın, IVF için başvuran hastalarda PKO yaygındır.

3.1.3. PKO Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

PKO etiyolojisi henüz açıklığa kavuşturulamamakla birlikte adölesan dönemden kaynaklandığı izlenimi vardır ve pubertede artmış kilo alımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (14). Bazı olgularda ailesel bir yatkınlık genetik bağlantıyı düşündürmekle beraber, aday genler hala belirlenememiştir. Geçtiğimiz 10 yılda yaklaşık 60 kadar genetik çalışmayla 70 aday gen incelenmiş olup hala fikir birliği oluşan genetik bir lokus saptanamamıştır. PKOS'deki testosteron seviyelerinin dağılımı bimodal olup otozomal lokusta bulunan 2 allel ile kontrol edilen monogenik bir kalıtım olduğu ileri sürülmüştür (15).

Sampaolo ve arkadaşları, pubertenin değişik evrelerinde olan 49 obez kızın pelvik USG özellikleri ve endokrin profillerini 35 yaş grubu ve eşleştirilmiş

pubertal evre grubununkilerle karşılaştırdıkları bir çalışmayı rapor etmişlerdir. Obezitenin uterin ve ovaryan hacimde artış ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Buna ilave olarak PKO'ları olan obez postmenarşal kızların normal overleri olan ve obez olan postmenarşal kızlara göre daha büyük ovaryan ve uterin hacimleri olduğunu saptamışlardır.

PCOS, en sık görülen endokrinopatilerden birisi olmasına rağmen patofizyolojisine yönelik kapsamlı bir açıklama yoktur. Obezitenin hiperinsülinizmle sonuçlandığı, bunun hem hiperandrojenemiye hem de artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1'e (IGF-1) neden olduğu ve bunun da overin gonadotropinlere verdiği yanıtı arttırdığı ifade edilmiştir. Bu da obezitenin PKO patogenezinde önemli olabileceğini düşündürür ancak bunun değerlendirilmesi için daha ileri bir çalışma gerekir. Bilindiği gibi obezite PKOS için bir ön şart değildir (16). Hatta Balen ve arkadaşlarının PKO'lu 1.741 kadından oluşan bir seride yapmış oldukları çalışmada hastaların sadece %38,4'ü fazla kilolu bulunmuştur (VKİ >25kg/m²) (17). PKOS patofizyolojisine yönelik çok sayıda teoriler öne sürülmüştür:

- Artmış ovarian androjen üretimiyle sonuçlanan 'androjen sentez bozukluğu',
- LH atım sıklığında ve yüksekliğinde bozukluğa yol açan 'birincil nöroendokrin bozukluk',
- Hiperinsülinemi ve insülin direnciyle sonuçlanan insülin sekresyonunda bozukluk,
- Kortizol metabolizmasında değişim sonucu artmış adrenal androjen üretimi.

Sonuç olarak patofizyolojiyi anlamamızı kolaylaştıran bu alt gruplar birbirleriyle i içedir (18).

3.2. PKO’da İn Vitro Fertilizasyon

Prensip olarak anovulasyon tek başına bir IVF endikasyonu değildir. PKO’da ovulasyon indüksiyonu için birinci ve ikinci basamak tedaviler olarak kullanılan klomifen ve gonadotropin sikluslarında, kümülatif tek canlı doğum oranı oldukça yüksektir ve %72 olarak bildirilmiştir. PKOS’deki tedavi adımları uygulanmasına rağmen gebelik elde edilemediği durumlarda veya çoğul gebeliği azaltmak amaçlı IVF’e geçilebilir (19). IVF ile tek embriyo transferi yapılarak çoğul gebelik oranı belirgin olarak dūřürülebilir (20, 21). Avrupa’da önceki yıllarla karşılaştırılırsa transfer edilen embriyo sayısının giderek azaltılması çoğul gebelik oranını ve dolayısıyla komplikasyonlarını azaltmıştır (22).

PKO’lu hastaların ne kadarına IVF gerekiyor bilinmemektedir. Bu oranın yaklaşık %20’den az olması beklenirken tüm IVF hastalarının %33 ila %50’sinde ve naturel siklusla IVF’e alınan hastaların %43’ünde PKO tespit edilmiştir (12, 23).

3.3. PKOS ve şişmanlık İlişkisi

İnfertil çiftlerin dörtte biri ovulatuar bozukluğa sahiptir (24) ve ovulatuar bozukluğa sahip bu kadınların %90’ında PKOS vardır (25). PKOS’li kadınların çoğu şişman olup, %35 ile %63 arasında değişen bir oranda da obezdirler (25-28). PKOS enerji balansında düzensizliğe sebep olduğu için bu durum obeziteyi tetikler (29). Üretken ağdaki kadınların % 10’unda PKOS bulunmaktadır (30).

İngilterede PKOS' li 1.741 kadının %70'inin menstrüel bozukluğunun olduğu gözlenmiştir; PKOS' li obez kadınlarda menstrüel döngüsü bozukluğu %78 oranındadır (17). PKOS'li 263 kadın üzerinde yapılan küçük çaplı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir; PKOS' li obez kadınlarda menstrüel düngü bozukluk olasılığı %88 iken obez olmayan kadınlarda bu olasılık %72'dir (31).

Obezitenin etkilediği mekanizmaları net olarak ifade etmek güçtür fakat sonuçlar PKOS'suz obez kadınlarda gözlenenler ile aynıdır.

Basit obezite ve PKOS hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin gelişimiyle ilişkilidir (32). Bununla bağlantılı olan kronik anovulasyon ise doğurganlığın azalmasına neden olur (29).

Basit obezite; Tip 2 diyabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apnesi, göğüs kanseri, rahim kanseri, PKOS ve metabolik sendrom gibi medikal kondisyonlarla da alakalıdır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, obez hastalarının infertilitesinde önemli bir rol oynar. İnsülin ovaryumdaki steroidogenezi uyarak androjen sıvısının yükselmesine yol açar ve karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulininin (SHBG) sentezini azaltır. Yağ dokusu fazla seks steroidlerini depolar. Bu mekanizmanın ovaryumun yumurta üretme kapasitesi üzerinde olumsuz bir etkisi vardır (29).

PKOS'li kadınlar insulin direncini geliştirmeye meyillilerdir; glukoz-uyarıcı insülin konsantrasyonları PKOS'li kadınlarda PKOS'siz olanlara nazaran önemli ölçüde yüksektir. PKOS' li kadınlar hiperinsülineminin gelişmesine daha yatkınlardır ve insülin direncinin, deri sertleşme (acanthosis nigricans) klinik belirtilerini daha sık göstermektedir (33, 34). Abdominal obezitede insülin direnci

gelişmekte ve bunun telafisi için de hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır. Artmış insülin seviyesi steroidogenezin artmasına ve yumurtalık teka hücreleri tarafından aşırı androjen üretilmesine neden olmaktadır (35). Lokal yumurtalık androjen fazlalığı, erken folliküler atreziye ve bunun sonucunda oligo/anovulasyonun artmasına neden olmaktadır (34-38).

Östrojenlerin asiklik aşırı üretimi, LH yayılması üzerinde pozitif geri besleme regülasyonunun ve yumurtalıkta androjen üretiminin artmasına neden olarak, folikül uyarıcı hormon (FSH) yayılımı üzerinde negatif feedback uygulamaktadır (33, 34). PKOS' li obez kadınlarda gözlenen opioid sistemindeki artış, hiperinsulineminin gelişmesini sağlamaktadır (34). PKOS' li obez kadınlar hiperandrojenizmin ve menstrüel döngü bozukluğunun klinik belirtilerini daha sık sergilemektedir (33, 39). PKOS' lu obez kadınlarda yükselmiş androjen seviyesi oligo-/anovulasyon ve subfertilitenin nedenlerini açıklamaktadır. (40-44). PKOS'li kadınlarda artan VKİ, gebelik kaybı riskinin artması ile ilişkilidir (40).

PKOS, kadınların oligo ve/veya anovulasyon karakteristiğini etkileyen en yaygın endokrin bozukluktur (7, 45). PKOS'nun obezite ile şiddetlenen genetik bir eğilim olduğu düşünülmektedir (32). Uterustaki fazla androjenin de PKOS'nun gelişimine neden olduğu tahmin edilmektedir (46).

3.4. Şişmanlığın Gebelik Üzerine Etkisi

Obezite modern toplumlarda hızla artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çoğu obez kadın infertil olmasa da, obezitenin gebelik ve doğurganlık üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Obez kadınlar normal VKİ'ye sahip kadınlara kıyasla 3 kat daha fazla infertilite sorunuyla karşı karşıya kalırlar (47). Obez

kadınların hem doğal hem de yardımcı gebelik sikluslarında bir bozulma gözlenir (48, 49). Bu duruma sebep olan mekanizmalar daha derinden incelenmelidir. Obezite fazla yağ depolama şeklinde tanımlanabilir. Obezitenin çok çeşitli tanımları vardır ama en çok kabul edilen tanım Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yapılan VKİ (kg/m^2) tanımlamasıdır. VKİ değeri 30 kg/m^2 ye eşit ya da fazla olanlar obez olarak ifade edilir. Obezitenin çeşitli dereceleri vardır: Sınıf 1 ($30,0\text{--}34,99 \text{ kg/m}^2$), sınıf 2 ($35,0\text{--}39,99 \text{ kg/m}^2$) ve sınıf 3 ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Çok yaygın olmasa da bel çevresi ve bel-kalça oranını (BKO) temel alan obezite tanımı da mevcuttur (50).

1990–2007 seneleri arasında, şişman ve obez kadın sayısının ve maternal obeziteninde artarak yüzde 9,9'lardan 16'lara ulaştığı saptanmıştır (51, 52). Obezitenin ovulasyon kontrolünü, oosit gelişimini, embriyo gelişimini, endometriyal gelişimi, implantasyonu ve gebeliği etkileyerek doğurganlığı azalttığı öngörülmektedir.

Birçok kitle bazlı çalışma, şişman ve obez kadınlarda subfertilite olduğunu gösterir. Sağlık Araştırması doğum kontrolü yapan 2.527 evli hiç doğum yapmamış kadının 1 yıl içerisindeki subfertilitesini hiç subfertilite yaşamamış 46.718 kadınla karşılaştırmıştır. Analizlerde, her VKİ kategorisinde bağlı infertilite riskinin değerlendirilmesi yapılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir; 1,2 (VKİ 16 kg/m^2), 1,1 (VKİ $16\text{--}17,9 \text{ kg/m}^2$), 1,0 (VKİ $18\text{--}19,9 \text{ kg/m}^2$), 1,0 (VKİ $20\text{--}21,9 \text{ kg/m}^2$), 1,1 (VKİ $22\text{--}23,9 \text{ kg/m}^2$), 1,3 (VKİ $24\text{--}25,9 \text{ kg/m}^2$), 1,7 (VKİ $26\text{--}27,9 \text{ kg/m}^2$), 2,4 (VKİ $28\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$), 2,7 (VKİ $30\text{--}31,9 \text{ kg/m}^2$) ve 2,7 (VKİ $\geq 32 \text{ kg/m}^2$). Bu sebeple, 23,9'un üzerinde, subfertilite riski daha belirgindir (47). Aynı şekilde Grodstein ve arkadaşları da obez kadınlarda infertilitenin daha

sık gözlemlendiğini saptamışlardır. Grodstein ve arkadaşları 597 infertil kadını 1.695 tek doğum yapmış anneyle kıyaslamış ve obez kadınlarda subfertilite riskini karşılaştırmışlardır (53). Obez kadınlarda anovulatuvar subfertilite riski normal VKİ'ye sahip ($20-24,9 \text{ kg/m}^2$) kadınlara kıyasla 3,1 kat daha fazladır (53). 2.112 gebe kadın üzerinde gerçekleştirilen yaşam koşullarının doğurganlık üzerindeki olumsuz etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada da benzer bir etki gözlenmiştir. VKİ değeri 25 kg/m^2 den daha fazla olanlarda obezitenin gebeliğin uzamasıyla doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (54).

Vücut kilo dağılımı da aynı şekilde üreme sonuçları üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bel ve kalça çevresinin genişlemesi ya da artan BKO şeklinde tanımlanan merkezi obezitenin doğurganlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Yine eş bir çalışmada obezitenin doğurganlık üzerine olan etkisi, donör aşılama programında 500 kadının gözlemlenmesi suretiyle kontrol edilmiştir. Çalışmada, BKO'daki 0,1 birimlik bir artışın, döllenme ihtimalinde %30 azalmaya sebep olduğunu saptanmıştır (48).

Son meta-analizde, Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) yöntemi ile gebe kalan (IVF/Intracytoplasmic sperm injection (ICSI); OR=1,53, %95 CI 1,27–1,84) (55) obez kadınlarda, çocuk düşürme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer meta-analizlerde ise VKİ $> 25 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda, hangi yöntemle gebe kalındığına bakılmaksızın çocuk düşürme oranının (OR=1,67, %95 CI 1,25–2,25) önemli seviyede arttığı bildirilmiştir (56).

Normal doğurgan bir nüfusta gebelik oranı yılda yaklaşık olarak siklus başına %30 dur (57). Kümülatif başarılarla bu oran yılda % 84'lere kadar çıkar (4). YÜT destekli gebeliklerde de bu oran yine %30'dur (59).

Basit obeziteye sahip kadınlar fertilite oranını düşürür ve siklus başına daha düşük başarı oranları elde edilir (60). Obez kadınlarda YÜT destekli çalışmalarda başarı obez olmayan kadınlardaki başarıya kıyasla hayli düşüktür (44, 49, 61-63). YÜT çalışmalarının bu düşük başarısı merkezi yağlanma ile ilişkilidir (62) ve artan obezlikle YÜT başarısı da doğru orantılı olarak azalır (48).

PKOS'li obez kadınların menstruasyon dönemi normal kadınlara kıyasla daha seyrek ve ovulasyon indüksiyonları daha azdır (26, 43). Yine de PKOS'li obez kadınlar kilo verdiklerinde döllenme şansı ve ovulasyon indüksiyonu aniden artmaktadır (31, 41, 64).

3.4.1. Şişmanlık ve Oosit Kalitesi

İyi kalitede bir oosit, metafaz 2 (MII) evresinde, temiz bir zona pellusidaya, temiz ya da kısmen granüllü bir sitoplazmaya ve küçük perivitellin boşluğa sahip bir oositir (65, 66).

Normal penetrasyon sonrası oluşan spermatik nükleer değişim sadece tamamen olgun oositte meydana gelir. Bir IVF siklusunda, germinal vezikül (GV) ya da metafaz 1 (MI) evresinde toplanan oositin %15-20'si olgunlaşmamıştır. Olgunlaşmamış oositlerin üreme yüzdesi düşük olduğu için, bu premature oositler döllenmeden kalırlar (67). Ayrıca embriyoların kalitesi direkt olarak oosit olgunluğu ve kalitesi ile ilişkilidir. Zayıf kalitedeki embriyolar, daha düşük üreme oranına yol açar (68, 69).

Wittermer ve arkadaşlarının çalışmasında, obez kadınların oosit kalitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak Wittermer ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan hastalar, ICSI ile beraber IVF uygulanan hastalardır. Bu durum oosit

değerlendirmesini zorlaştırmakla beraber, sorunun çözümü embriyologların becerisine bağlıdır. Bu durumda, taşıyıcı markörlerin üreme oranı gibi faktörler, oosit kalitesinin tespitinde daha baskın duruma geçmiş olabilir (70).

Aşırı kilolu veya obez olmanın oosit kalitesi ve/veya ergenlik üzerinde negatif etkileri olduğu birkaç çalışmada gözlenmiştir; fakat bu çalışmalarda oosit kalitesi ve obezite tanımı konusunda farklılıklar vardır (70-73). Çalışma, izole edilmiş obezitenin ICSI sonuçları üzerindeki etkisini ölçmek için gerçekleştirilmiştir. Burada obez kadınlarda ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) az miktarda bulunan oosit kumulus komplekslerine rağmen, daha yüksek miktarda gonadotropin stimülasyonuna ihtiyaç duyulduğu ve obezitenin oosit kaynaklı ergenlik üzerinde bağımsız bir faktör olduğu düşünülerek, MII fazındaki oositin alınma işlemi gerçekleştirilmiştir (73). 1.293 kadında uygulanan işlemde, IVF sonucunun retrospektif analizinde, obez kadınların normal kilodaki kadınlarla aynı miktarda folikül geliştirmelerine rağmen daha az miktarda alınmış oosit ve daha az sayıda MII oositlerine sahip oldukları saptanmıştır (72). VKİ ile ilgili IVF sonuçlarına bakıldığında aşırı kilolu kadınların ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) daha az MII oosit kumulus kompleksine sahip oldukları saptanmıştır (70). Benzer şekilde IVF sonucunun ileri prospektif analizleri gerçekleştirildiğinde de oosit ve obez kadınlarda ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) gözlenen ergenlikte MII evresindeki oosit sayısının azaldığı gözlenmektedir. Bu azalmalar istatistiksel açıdan bakıldığında önemli değildir. Bu çalışmada intrafoliküler human koryonik gonadotropin (hCG) konsantrasyonunun obez kadınlarda çok düşük olduğu gözlenmiştir. hCG'in foliküllere ulaşmasındaki azalmanın, obez kadınlarda gözlenen oosit sayısında azalma ile ilişkili olduğu belirlenmektedir (71). Fakat 6.500 IVF döngüsünün

kapsamlı retrospektif analizleri kiloya bağı azalmayı sayısal bir data olarak ortaya koyamamıştır. Bu çalışmada ayrıca obez kadınlarda implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranındaki azalma incelenmiştir. Bu çalışma diğey yayınlara nazaran daha da kapsamlıdır; fakat demografik arka planı aynıdır. Bir diğey çalışmada ise kadınların önemli bir kısmı kısa gonadotropin serbestleştirici hormon (gonadotropin releasing hormone, GnRH) antagonist protokolünü izlemişlerdir. Bu durumun oosit kalitesi üzerinde her hangi bir etkisinin olup olmadığı halen açık değildir (74).

162 hastadaki IVF/ICSI oranı gözlenerek obezitenin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada obez kadınların normal kilodaki kadınlara nazaran %45 daha düşük fertilizasyon oranına sahip olduğu belirlenmiştir (75). 50 aşırı kilolu ($VKİ > 26 \text{ kg/m}^2$) ve 50 normal kilolu kadın ($VKİ 18-25 \text{ kg/m}^2$) üzerinde yürütölen prospektif grup çalışmasında, fertilizasyon oranının aşırı kilolularda çok daha az olduğu gözlenmiştir (76). Daha güncel bir çalışmada, normal kilolu kadınlar ($VKİ < 24 \text{ kg/m}^2$) ile kıyaslandığında şişman kadınların ($VKİ > 24 \text{ kg/m}^2$) fertilizasyon oranında azalma gözlenmiştir. (77). Fakat diğey çalışmalarda fertilizasyon oranı ile ağırlık arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamıştır (70, 72-74, 78). Yukarıdaki çalışmaların heterojenliği, çalışmaların tasarımındaki değişiklik ve obezite tanımlanmasındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

Bazı bilim adamları obez kadınlarda görölen düşük ve erken gebelik kaybı oranlarındaki artışı da oosit kalitesindeki azalmaya bağlamaktadırlar (78-80).

3.4.2. Şişmanlık ve Endometrium

Obezitenin endometrium üzerindeki etkisini tanımlamak için pek çok çalışma yapılmıştır. Fakat bu çalışmalardan elde edilen bulgular birbirini desteklememektedir (63, 81-84). Oosit donasyonu modelinin, obezitenin oosit/embriyo, endometrium ve rahim hassasiyeti üzerindeki etkilerini belirten en iyi model olduğu saptanmıştır (63). Bu modelin geçerliliği, oosit donasyonuna ihtiyaç duyan obez kadınlarla ve obez olmayan kadınların arasında bazı farklılıkların mevcut olduğunu öne süren bazı araştırmacılar tarafından sorgulanmıştır (85). 2.656 iyi kalitede embriyonun kullanıldığı retrospektif bir çalışmada obezitenin oosit verici döngüsüne etkileri gösterilmiştir. Alıcılar $VKİ < 20$, $VKİ\ 20-24,9$, $VKİ\ 25-29,9$ ve $VKİ > 30\ kg/m^2$ olarak gruplara ayrılmışlardır. Lineer regresyon analizleri, normal kilolulara nazaran (%45,2), aşırı kilolu (%38,9) ve obez (%36,1) kadınlarda gebeliğin devam etme oranının düşük olduğunu, $VKİ$ 'nin artmasının gebelik oranında negatif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Fakat implantasyon oranı tüm gruplarda aynı iken gebelik kaybı oranı obez kadınlarda daha fazladır (63).

Bir vaka kontrol çalışmasında $VKİ > 25\ kg/m^2$ durumundaki kadınların çocuk düşürme oranının arttığı ve implantasyon ile gebelik oranının azaldığı gözlenmiştir (86). Buna karşın, 97 oosit alıcısından oluşan daha küçük bir çalışma grubunda obezitenin gebelik ve implantasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi altındaki alan 0.51 (%95 CI 0.41-0.62) olarak hesaplanmış olup, bu da $VKİ$ ile implantasyon arasında hiçbir ilişkinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, burada $VKİ$ gruplarının gebelik oranı arasında çok az farklılık bulunduğu gözlenmiştir (83). Styne-Gross ve ark. (2005)

embriyo transferi yapılan 536 ilk siklus donör oosit alıcıları üzerine araştırma yapmışlardır. İmplantasyonda veya gebelik oranında belirgin farklılıklar görülmemiştir (84).

Obezitenin endometriuma histopatolojik ve moleküler etkisi de yapılan çalışmalar arasındadır. Senturk ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınladıkları çalışmada Leukemia inhibitör faktörün (LIF) implantasyonun regülasyonunda rol aldığı bildirilmiştir (87).

Obezitenin implantasyon oranı üzerindeki etkisi farklı araştırmacılar tarafından farklı şekilde rapor edilmiştir. Bazı araştırmacılar obez kadınlarda implantasyon oranındaki azalmayı belirleyebilirken (74, 86, 88), bazıları ise kiloya bağlı azalmayı gösterememişlerdir (72, 78, 89). Obez kadınlar tekrarlayan spontan gebelik kayıplarına yatkındırlar (79, 90). Sonuç olarak, endometrium söz konusu olduğunda, oosit kalitesinin daha etkin rol aldığı söylenebilir.

3.4.3. Şişmanlık ve Embriyo Kalitesi

Embriyonik gelişmeler daha çok oosit tarafından belirlenir. Obezite, oosit gelişmesini etkilediği için, dolaylı olarak embriyonik gelişmenin de etkilenmesi beklenebilir (71, 78, 89, 91, 92). İmplantasyon prosesinin ve dolayısıyla gebeliğin başarıya ulaşmasında ise embriyo kalitesinin en önemli faktör olduğu tahmin edilmektedir (93). Literatürdeki çalışmalarda embriyo kalitesinin değerlendirilmesinde, embriyonun direkt olarak kalitesine göre sınıflandırılması tekniği uygulanmıştır.

Embriyo kalitesine göre sınıflandırma daha önceki çalışmalarda embriyo kalitesinin değerlendirmesi amacıyla kullanılan tek markıdır (78, 89, 91). Ama

yine de embriyo skorlama birçok problemi beraberinde getiren hatalı bir yöntemdir. Birinci sorun embriyo kalitesine göre sınıflandırılması tekniği için çok çeşitli sınıflandırma yöntemleri bulunmaktadır (93). Bu durum çeşitli çalışmalarını bir meta-analizde bir araya getirmeyi zorlaştırır (65, 94-96). İkinci sorun ise, embriyo kalitesine göre sınıflama tekniğinin, subjektif ve iç veya dış gözlemciye göre değişen bir uygulama olmasıdır (97).

PKOS'li şişman kadınların embriyo kalitelerinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. IVF yürütülen 247 kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada kilolu kadınlar normal kilolular ile kıyaslandığında kayda değer seviyede düşük kalitede embriyoya sahip oldukları gözlenmiştir (71). Birçok araştırmacı VKİ sınıfları arasında embriyo kalitesinde önemli farklılıkları gözlememiştir (78, 89, 91).

Metwally ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada ise, grup 1'in (<35 yaş) ortalama embriyo kalitesinin, şişman ve normal VKİ'ye sahip ($P=0.02$) obez altgruplara kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır. Embriyo kalitesi, dondurularak saklanan embriyo sayısı gibi diğer markerler de göz önünde bulundurarak yapılan bu araştırmada bu durum daha belirgin şekilde gözler önüne serilmiştir. Bu markırların tamamının, genç obez altgruplara kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır ($P = 0.01$; $P < 0.05$; $P = 0.007$) (92).

Literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi, yeterli ovaryan stimülasyon için gerekli olan gonadotropin dozu, obez gruplarda daha yüksektir ($P=0.01$) (78, 89).

Metwally ve arkadaşlarının 426 IVF/ICSI siklusu uygulanan genç kadınlarla (< 35 yaş) yapılan retrospektif analizinde, başlangıç uyarı dozu

kadınların yaşına ve önceki siklulardaki yanıtlarına göre belirlenmiştir. Ayrıca, uyarı dozu stimulasyon siklusu boyunca sabit tutulmuştur. Stimulasyon gün sayısında anlamlı bir değişiklik olmaması, obez altgrupların önceki siklularda daha zayıf yanıt verdiğini ve bu yüzden sonraki siklularda dozun arttırılması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmadan çıkarılabilecek en doğru yargı, genç obez hastaların obez olmayan akranlarına kıyasla ($P=0,0007$) daha fazla kullanılmadan atılan embriyoya, daha düşük üreme oranına ($P=0,01$) ve daha düşük embriyo dondurularak saklama oranına ($P=0,005$) sahip olduğu gerçeğidir. Bu sonuçlar en belirgin şekilde genç kadınlarda gözlenebilmiştir (92).

Daha yüksek dozda gonadotropine ihtiyaç duyan obez hastalara yapılabilecek öneri, yaygın olarak obez olan PKOS'lu kadınların daha yüksek doz kullanımına ilişkin riskleri görmezden gelmemeleridir. Bu çalışmada PKOS'lu kadın sayısı çok azdır (%5) ve bu kadar düşük bir oran genelleme yapılması için yeterli bir oran değildir. Bu kadınlar, ovaryan hiperstimülasyona daha eğilimlidir ve genel bir kural olarak, gonadotropin dozundaki artış dikkatle takip edilmelidir.

Ayrıca, obez kadın altgruplarda, kümülatif gebelik oranının daha düşük olması beklenmektedir. Bunun nedeni, bu alt grupların daha az etkin dondurularak saklanmış embriyoya sahip olmalarıdır ($P=0.05$). Sonuç olarak, dondurularak saklanacak embriyo ihtimalini ve kümülatif gebelik oranını arttırmak için gonadotropin dozu ayarlamasının azami dikkatle alınması gerekmektedir (92).

Çalışmada, obezitenin embriyo kalitesi üzerindeki olası toksik etkisinden bir miktar bahsedilse de, çalışmada bazı endometriyal hataların bulunması olasıdır. Endometriyal komponent en iyi şekilde, oosit donasyon modeli ile araştırılabilir. Oositler genellikle genç ve normal VKİ'ye sahip bir donör kadından

alınır. Bu yüzden bu model ovaryan komponenti iyi kontrol eder ve oosit alıcılarda endometriyal komponentlerin araştırılmasına izin verir (92). Bu sebeplerle, bu model birçok araştırmada kullanılagelmiştir (63, 82, 84).

İzole edilmiş obezitenin ICSI sonucu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada tüm VKİ sınıflarında embriyo kalitesinin aynı olduğu gözlenmiştir. Fakat aşırı kilolu (%15) ve obez (%10,7) kadınların, normal VKİ'li (%22,7) kadınlara nazaran daha fazla ihtiyaç fazlası embriyolarının dondurularak saklandığını saptanmıştır (73). Metwally ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada obezitenin embriyo kalitesinde, dondurularak saklamada ve embriyo kullanımında önemli seviyede azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Daha da ötesi, yaşça daha büyük hastalarda (> 35 yaş) bu parametreler VKİ grupları arasında aynıdır (92). Buna karşılık, 6.500 IVF döngüsünün retrospektif analizinde, VKİ grupları arasında embriyo kalitesi ve embriyonun dondurularak saklanması farklılık gözlenmemiştir (74). Bellver ve arkadaşları tarafından açıklanan seriler büyüklüğü açısından önemlidir ve örnek boyutu son yapılan meta-analizlerde kullanılan verilerle benzerlik taşımaktadır (55).

Bulgular birbirini destekler niteliktedir fakat oosit ve embriyo kalitesinin fertilizasyon üzerinde etkisi olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur. Bu açıdan benzer çalışmaların tekrarlanması önem taşımaktadır ve konunun çözümlenmesi için daha fazla çok merkezli prospektif analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

3.4.4. Şişmanlık ve Destekli Gebelik

Kaynak taramasında, obezitenin YÜT uygulamalarına dair karşıt sadece birkaç çalışma bulunmakla birlikte, çalışmaların tasarımlarında ve obezite

tanımlarında değişkenlik olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, çalışmaların çoğunluğunda obezitenin YÜT üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu bildirmiştir. YÜT tedavisi gören kadınlarda obezitenin yumurtalık üzerinde etkilerinin olduğu da rapor edilmiştir. Uzun süren ovaryan stimölasyon, gonadotropinin doz ihtiyacının artması bu etkilerden bir kaçıdır (55, 73, 75, 90, 97, 98, 99).

Şişman ve obez olup gebe kalamayan kadınların çoğu, IVF ve ICSI gibi YÜT'den yararlanmaktadırlar. Bu giderek yaygınlaşan teknikler, yüksek ekzojen gonadotropin dozu ile ovarian foliköl stimölasyonunu ve overdeki preovulatar foliküllerinden oositin elde edilmesini içerir. Daha sonra fertilizasyon, in vitro ortamda oositlerin spermle inkübasyonu ile ya da direkt olarak mikroenjeksiyon yöntemiyle gerçekleştirilir. 2-5 gün sonra meydana gelen embriyo alıcıların uterusuna yerleştirilir. Pozitif hCG seviyesiyle ilişkili olan biyokimyasal gebelik, genellikle oocyte pick-up (OPU) işlemini takip eden 14 gün içerisinde gerçekleşir (80).

YÜT uygulaması sonucu gebe kalan kadınlarda obezitenin fertilité üzerine etkisi, doğal yolla gebe kalan kadınlardaki etkisiyle aynıdır (90, 103). Avrupa'da 8.457 kadın üzerinde gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada, VKİ değeri 27'den büyük olan kadınlarda 1. IVF sikluslarının çarpıcı bir biçimde %33 oranında canlı doğuma ulaştıkları saptanmıştır (61). Yine benzer bir çalışmada, artan VKİ oranının doğurganlık üzerinde lineer bir azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir (44). VKİ değeri 35'den fazla olan aşırı obez kadınlarda ise orta kiloya sahip kadınlara kıyasla %50 daha az bir gebelik oranına sahip oldukları belirlenmiştir (44). Ferlitsch ve arkadaşlarının çalışmasında ise, IVF uygulanan kadınların gebelik oranının vücut ağırlığı ve özellikle de artan VKİ değeriyle negatif olarak

etkilendiği saptanmıştır. Ayrıca 1 birim VKİ artışının 0.84 oranında gebeliğin azalmasına yol açtığı da belirlenmiştir (104).

Birbirinden bağımsız olarak yürütülen iki farklı çalışmada yağ dağılımının, obezitenin gebelik oranı üzerinde etkisini belirleyen ek bir faktör olduğu gösterilmektedir (48, 62). Sağlıklı normal siklusunda olduğu varsayılan suni döllenen gerçekleştirilen 500 kadının gebelik oranlarına bakıldığında, BKO'nun gebelik başarısındaki en önemli faktör olduğu düşünülen VKİ değerinden daha belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır (48). Daha küçük çaplı olan diğer araştırmada ise IVF uygulanan kadınlarda hormon stimülasyonu, oosit maturasyonu ve infertilite teşhisi ile gebelik oranı ilişkisinin analizleri yapılmıştır. VKİ ≥ 25 olan ve BKO değeri 0,7 ile 0,8 arasında olan kadınlarda gebelik oranı %27,3 iken, BKO ≥ 0.80 olan kadınlarda bu oran % 8,7'dir (62). Bu iki çalışma abdominal yağ dağılımının düşük gebelik oranıyla sonuçlandığını göstermektedir. Buna rağmen obezitenin fertilité sonuçları üzerinde olumsuz etkisi VKİ ve BKO değerleri dışında diğer vücut kitle indeksleri kullanılarak da görülebilir. Bazı indeksler arasında VKİ (kg/m^2), kadınlar için Ulusal Sağlık ve Beslenme İndeksi ($W/H^{1.5}$), Ponderal indeks ($W^{0.33}/H$) ve yüzey alanı sayılabilir. IVF uygulanan PKOS'li kadınlarda bu 4 farklı vücut ağırlığı indeksinden herhangi birindeki yükselme ile stimülasyon protokolünün 7. gününde 10 mm 'den büyük ovaryan foliküle sahip olamama ve oosit elde edilememesi arasında bir korelasyon bulunmaktadır (49).

PKOS'li kadınlar orantısız bir şekilde şişmandırlar ve fazla abdominal yağ dağılımına sahiptirler. Obezitenin PKOS başlangıcını etkileyip etkilemediği ya da PKOS'yi tanımlayan hormonal dengesizliklerden (yükselmiş LH ve

hiperandrojenemi) ve vücut yağ dağılımından sorumlu olup olmadığı hala bilinmemektedir (80).

Gonadotropin veya klomifenle yumurtalık stimülasyonu uygulanan PKOS'li kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, artan VKİ oranının yumurtlama oranını negatif yönde etkilediği gözlenmiştir. Aynı çalışmada, obez hastalarda 6 ay süren tedavide çok düşük yumurtlama oranı gözlenmiştir: VKİ 18–24 kg/m² arasında olan kadınlarda %79, VKİ 30–34 kg/m² arası olanlarda %15,3 ve VKİ>35 kg/m² olanlarda ise %12 oranında yumurtlama gözlenmiştir (100). Bazı araştırmacılar stimülasyon uygulanan obez kadınlarda ovaryan yanıtın farklı olduğunu gösterememişler (89, 101, 102).

ICSI uygulanan obez kadınlarda düşük doğum oranı görülmektedir. Bu oranın ayrıca, implantasyon ve gebelik oranının düşmesine, çocuk düşüklerinin oranının ve obstetrik komplikasyonlarının ise artışına neden olduğu düşünülmektedir (90). Bazı araştırmacılar destekli gebelik tedavisini gören obez kadınlarda düşük gebelik ve düşük canlı doğum oranlarının görüldüğünü gösterirken (44, 71, 74, 78, 86, 88), diğer çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (70, 77, 89, 101, 102). ICSI gamet intrafallopian transfer (GIFT) uygulanan 3.586 hastayı kapsayan bir retrospektif çalışmada obez kadınlar normal kontrol grubu ile kıyaslandığında en az bir gebeliğe ulaşma şansının belirgin bir biçimde azaldığı görülmektedir (44). 2.660 kadında 5.019 ICSI siklusunun uygulandığı retrospektif analizde obezitenin (VKİ >30 kg/m²) canlı doğum oranında önemli seviyede azalmaya ve düşük oranında ise önemli ölçüde artışa sebep olduğu belirlenmiştir (78).

IVF siklusu uygulanan 417 kadının incelendiği retrospektif çalışmada VKİ'nin IVF üzerindeki etkileri gözlenmiştir. Araştırmacılar PKOS ve PKOS olmayan gruplarda VKİ seviyelerini karşılaştıran alt analizler yapmışlardır. PKOS olmayan gruplarda önemsenecek farklılıklar olmamasına rağmen, PKOS' lu kadınlarda obezitenin implantasyonda ve devam eden gebelik oranında önemli seviyede azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (102). Buna ek olarak, obez kadınlarda USG eşliğinde embriyo transferi sırasında hava kabarcıklarının gözlenmesinde zorluklarla karşılaşma, embriyo transferi sonrası kateter içinde kanın bulunması ve yine embriyo transferi sonrası düşük başarı oranları gibi bulgular da gözlenmiştir (102). Amerika'da bir merkezde yapılan retrospektif çalışmada, IVF/ICSI sonuçları zayıf olan (VKİ 18.5–24.9 kg/m²) kadınlarda ve PKOS' li ve PKOS' siz obez (VKİ >30 kg/m²) kadınlarda kıyaslanmıştır. Yağ oranı az olan kadınların daha çok olumlu siklus karakterleri taşıdıkları gözlenmiştir fakat burada da implantasyon, klinik gebelik, çocuk düşürme veya canlı doğum oranlarında önemsenecek farklılıklar bulunamamıştır (3).

Vücut yağ miktarının yanında yağın dağılımı da önemlidir. Bu dağılımın merkezi/abdominal obezitenin gebelik verimliliği üzerinde büyük etkisi bulunmaktadır. IVF uygulanan 220 kadın üzerinde yapılan çalışmada BKO > 0.8 değerinin, gebelik oranındaki önemli azalmaya (OR 0.42, %95 CI 0.2–0.9) neden olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca, VKİ'nin IVF sonucu ile nasıl bir bağlantısı olduğu da gözlenmiştir (62). Vücut ağırlığındaki değişmeler tedavi başarısını etkilemektedir; VKİ'de 1 birimlik artış IVF sonrası gebelik oranında 0,84 azalmaya yol açmaktadır (104). Son yapılan sistematik derleme ve meta-analizlerde yüksek VKİ'nin IVF sonucu üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Analizler VKİ > 25 kg/m² olan hastalarda IVF sonrası gebelik olasılığının düşük olduğunu göstermiştir (OR 0.71, %95 CI 0.62–0.81). Yüksek VKİ değerine sahip hastalar için (VKİ > 25 kg/m² ve VKİ > 30 kg/m²) yumurtalık stimülasyonu daha yüksek dozda gonadotropin gerektirmektedir. Yüksek VKİ değerinin aynı zamanda düşük riskini arttırdığı da gözlenmiştir [VKİ > 25 kg/m² (OR 1.33, %95 CI 1.06–1.68) ve VKİ > 30 kg/m² (OR 1.53, %95 CI 1.27–1.68)]. Fakat araştırmacılar canlı doğum oranı üzerindeki etkileri saptamak için kanıtların yetersiz olduğunu ve VKİ'nin doğru etkisini belirlemek için daha çok araştırma yapılması gerektiği konusunda hemfikirdirler (55).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Şubat 2011-Mayıs 2011 tarihleri arasında İstanbul Tüp Bebek Merkezi tarafından PKOS tanısı konulmuş 40 adet olguyu içermektedir. Tüm hastalardan hasta bilgilendirme onay formu alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; IVF ile tedavi endikasyonu, yaş <35 olması, ciddi erkek sperm bozuklukları olmaması ve PKOS tanısı konması olarak belirlendi. PKO'nun varlığı ESHRE/ASRM kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterler;

1. Menstruel düzensizlik (Oligo-amenore, Oligo-anovulasyon),

2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm (Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması; dehidroepiandesteron sulfat (DHEAS) >5070 ng/ml, androstenedion >2,99 ng/ml, sT >3,99pg/ml, tT > 80 ng/dl),

3. USG PKO morfolojisi (Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması) (7).

Çalışma grubu seçimi yapılırken ilk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m² cinsinden vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ hesaplanırken şu formül kullanıldı:

$$VKİ = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy Uzunluğunun Karesi (m}^2\text{)}$$

Hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği sınıflandırma sistemine göre sınıflandırıldı (105) ve çalışma için iki gruba ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1. DSÖ'nün VKİ Sınıflandırması (105)

Kategori	DSÖ Sınıflandırması	VKİ Değeri (kg/ m ²)
Grup A	Aşırı Zayıf	<16
	Zayıf	16,0-18,49
	Normal	18,5-24,99
Grup B	Hafif Şişman	25,0-29,99
	Obez Sınıf I	30,0-34,99
	Obez Sınıf II	35,0-39,99
	Obez Sınıf III	≥40

Çalışma grubu, şişman olmayan hasta grubu (Grup A) VKİ<25 ve şişman hasta grubu (Grup B) VKİ≥25 olarak iki ana sınıfa ayrıldı. Grup A hasta grubu 20 adet hasta (ortalama yaş, 32,7±4,5 yaş) ve VKİ<25 (range, 20,31±6 kg/m²) olarak ve Grup B hasta grubu 20 adet hasta (ortalama yaş 33±3,3 yaş.) ve VKİ≥25 (range, 25,43±3 kg/m²) olarak çalışmaya dahil edildi (Tablo2).

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubu Bilgileri

	TOPLAM	GRUP A	GRUP B
Çalışma için bilgilendirilen hastalar	84		
Şartları uyan hastalar	64		
Çalışmaya kabul edilen hastalar	40	20	20
Yanıt oranı (%)	%62		
Yaş		32,73±4,46	33,06±3,32
VKİ (kg/m2)		20,31±6	25,43±3,32

4.2. Mikroenjeksiyon Yöntemi

Merkezde yapılan kan testleri ve USG sonucunda yumurtalıkları uyaran hormon tedavisine başlanmıştır. Tüm kadınlara ovulasyon indüksiyonu için uzun protokol uygulandı (106). Bu protokolda Gonadotropin salgılayıcı hormon analogu (GnRHa) uygulamasına bir önceki adet 21.günü başlandı. Yapılan kan testinde yumurtalık fonksiyonlarının yeterince baskılanıp baskılanmadığını tespit için estradiol (E2) ve yumurtalık kapasitesinin tespiti için de FSH hormonu kontrol edildi. Takip eden adet kanamasının 3.gününde baskılanma oluşmuş ise yumurta gelişimini uyaran ilaçlara geçilmiştir. Çatlatma iğnesi yapılana kadar rekombinant FSH ile birlikte kullanılmıştır. Transvajinal folikül aspirasyonu işlemi ile hCG enjeksiyonundan 35 saat sonra yumurtalar toplandı. 2-4 saatlik bekleme sonunda yumurtaları kumulus ooforusdan ayırmak için hızlı bir biçimde 80 IU/ml hyaluronidaz solüsyonunda tutuldu, ardından cam pipetle mekanik bir şekilde korona radiata hücreleri uzaklaştırıldı. Oositler stereo mikroskop altında (Nikon SMZ1000) değerlendirilmeye alındı ve mikroenjeksiyon işlemine kadar fertilizasyon kültür (Quinn's Advantage Fertilization) mediumunda bekletildi. Mikroenjeksiyon işleminin ardından cleavage mediumuna (Quinn's Advantage Cleavage Medium) konulup karbondoksit ve oksijen kontrollü inkübatörde kültür yapıldı.

4.3. Oosit ve Embriyo Kalitesi Değerlendirmesi

4.3.1. Oosit Değerlendirme

Oositlerin kalitesi ICSI işlemi öncesi 400x invert mikroskopta değerlendirildi. Değerlendirme işlemi yapılırken Rienzi ve arkadaşlarının değerlendirme parametreleri göz önünde bulunduruldu (107). İyi morfolojideki MII oositlerinde hafif granulasyon gösteren temiz bir sitoplazma, az bir perivitellin boşluk, salim bir ilk polar cisim ve renksiz zona pelusida mevcuttur. Ancak toplanan oositlerin yarısından çoğunda en azından bir morfolojik anormallik görüldü. Bu anormallikler sitoplazmik ve ekstrasitoplazmik olarak ayrıldı. Ekstrasitoplazmik anormallikler; oosit şeklindeki düzensizlikler, perivitellin boşluğun genişlemesi, boşlukta debris oluşumu, ilk polar cismin fragmentasyonu, oolemma ve zona pelusidanın anormal yapısını içerir. Sitoplazmik anormalliklerde ise sitoplazmik granulasyon tipi ve derecesi, sitoplazma rengi, vakuolizasyon, sitoplazmik inklüzyon, refraktil cisimcik, düz endoplazmik retikulum (SER) kümelenmesi gibi yapılar değerlendirildi. Tüm bu anormallikler istatistiki olarak değerlendirilmesi için embriyoloji formuna not alındı. İşleme girmeyen MI ve GV aşamasındaki embriyo sayıları da not alındı.

4.3.2. Embriyo Değerlendirme

Mikroenjeksiyon işleminden 16-18 saat sonra invert mikroskop altında embriyonun birinci gün değerlendirilmesi yapıldı. Buna fertilizasyon değerlendirmesi de denir ve eğer enjeksiyon yapılmış oositte çift pronükleus ve çift kutup cisimciği oluşmuş ise normal döllenmiş (2pn) embriyo adını alır. Anormal döllenmeler (pn, 3pn, ff, dejenere) istatistiki değerlendirmeye alınmak

üzere kaydedildi. Embriyolar 20 µl drop halindeki cleavage mediumuna (Quinn's Advantage Cleavage Medium) konularak inkübatörde takip edilmeye devam edildi. ICSI işleminden 66-71 saat sonra embriyolar hücre sayısına, fragmantasyon oranına, blastomer büyüklüğü parametrelerine göre sınıflandırıldı. Embriyolar kalitesine (grade) sınıflandırma yapılırken Tablo 3'deki gibi parametreler gözönüne alındı. Bu sınıflama sistemine göre Grade I embriyo kalitesi en iyi kalitede embriyo olarak değerlendirilirken, Grade II orta kalite, Grade III embriyolar ise düşük kalite olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Embriyo Kalitesine Göre Sınıflandırma Parametreleri

Embriyo Kalitesi	Açıklama
Grade I	Hücreler eşit büyüklükte, fragmantasyon gözlenmemiş
Grade IIa	Hücreler eşit büyüklükte, kısmi fragmantasyon gözlenmiş
Grade IIb	Hücreler eşit olmayan büyüklükte, fragmantasyon yok
Grade III	Hücreler eşit olmayan büyüklükte, %20'den fazla fragmantasyon

4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma, frekans) için parametrik olmayan veriler kullanıldığı için ve veriler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren gruplar, Shapiro-Wilk

normallik testine göre belirlendi. Şişman olmayan (Grup A) ve Şişman (Grup B) iki grubu arasındaki karşılaştıma % 95 ve %99'luk güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ ve $p<0.01$ düzeylerinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Shapiro-Wilk normallik testine göre toplam yumurta, grade 1 embriyo, $\leq 5H$, 6H, 8H blastomerler normal dağılım gösterirken; anormal polar body, anormal zona pellisuda, geniş perivitellin aralık ve refraktil cisim grupları yetersiz veri nedeniyle karşılaştırılmadı. Geri kalan gruplar ise Shapiro-Wilk testine göre normal dağılım göstermedi.

Hastalardan toplanan toplam yumurta sayısı şişman olmayan hasta grubunda (Grup A) 412 yumurta, şişman hasta grubunda (Grup B) ise 502 yumurtadır. Tablo 4, BMI<25 ve ≥ 25 hasta gruplarının oositlerin olgunluğu ve morfolojisi hakkında bilgi vermektedir. Olgun oosit yüzdesi (MII) (%79,6 ve %71,9, p=0,6642), olgunlaşmamış (MI) oosit yüzdesi (%18,9 ve % 20,3 p=0,1383) olarak iki grupta da yakın oranlarda çıktı. GV oosit yüzdesi (%1,4 ve %7,7, p=0,0028) şişman olan ve şişman olmayan arasında fark iki grupta istatistiki olarak anlamlıdır.

Tablo 4. Gruplara Göre Oositlerin Olgunluğu ve Morfolojisi

	Grup A (VKİ<25)	Grup B (VKİ≥25)	P
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Toplam yumurta sayısı	412 20,6±5,34 (19.5)	502 25,1±9,74 (26)	0,078
MII evresindeki oosit sayısı	328/412 (%79,6) 16,4±5,4 (15)	361/502 (%71,9) 18,05±7,14 (15)	0,6642
MI evresindeki oosit sayısı	78/412 (%18,9) 4,3±2,68 (4)	102/502 (%20,3) 6,13±3,77 (5,5)	0,1383
GV	6/412 (%1,4) 1±0 (1)	39/502 (%7,7) 4,33±1,73 (4)	0,0028*
Döllenmiş oosit sayısı	242 11,95±5,34 (11)	274 15,05±6,88(14)	0,2108

* p<0,01

İki gruptaki oositlerde, anormal polar body yapısı (%1,2 ve %1,9), anormal zona pellisuda (%2,1 ve %0,5), geniş perivitellin aralık (%1,8 ve %1,9) ve refraktil cisim oranları (%0,6 ve %0,8) istatistiksel olarak yeterli veri oluşmadığından karşılaştırılmadı. Bunun dışında ekstrasitoplazmik özelliklerden anormal oosit şekli (%2,4 ve %3, p=0,6154), polar body fragmentasyonu (%5,7 ve %2,2 p=0,115) açısından ve sitoplazmik özelliklerden ise granüler oosit yapısı (%12,5 ve %16,8, p=0,8599), vakuol oranları (%8,5 ve %8,5, p=0,3193) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Şişman olmayan ve Şişman PKOS Hastalarında Oosit Morfolojisi

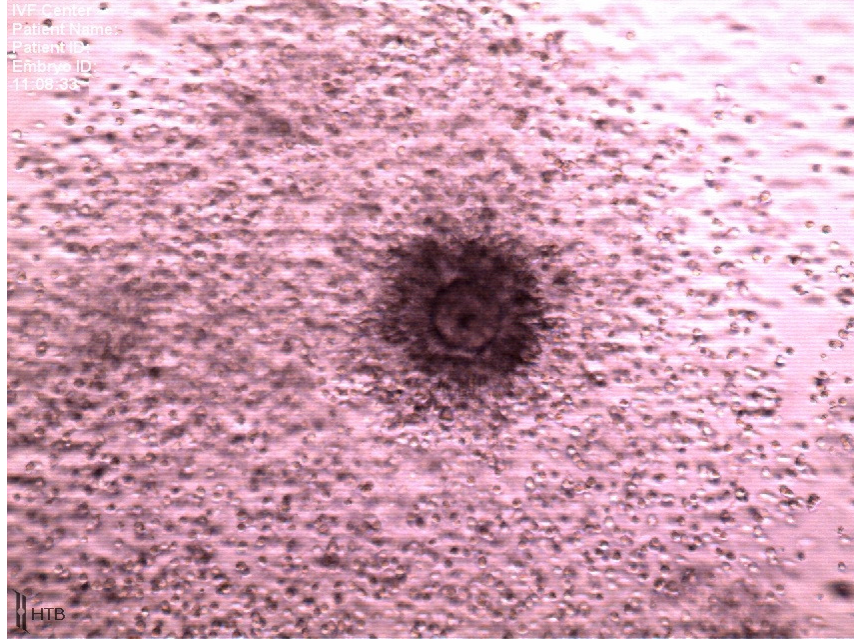
		Grup A (n=20)	Grup B (n=20)	P
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
		Toplam MII oositleri	Toplam MII oositleri	
		328	361	
Ekstrasitoplazmik Özellikler				
Fragmanlı	Polar	19 (%5,7)	8 (%2,2)	0,115
Body		1,36±0,63 (1)	1±0 (1)	
Anormal Polar Body		4 (%1,2)	7 (%1,9)	Yetersiz
		1±0 (1)	1±0 (1)	veri
Anormal	Zona	7 (%2,1)	2 (%0,5)	Yetersiz
Pellusida		1±0 (1)	1±0 (1)	veri
Geniş	Perivitellin	6 (%1,8)	7 (%1,9)	Yetersiz
Aralık		1±0 (1)	1,17±0,41 (1)	veri
Anormal Oosit şekli		8 (%2,4)	11 (%3)	0,6154
		1±0 (1)	1,37±0,74 (1)	
Sitoplazmik Özellikler				
Granüler Sitoplazma		41 (%12,5)	61 (%16,8)	0,8599
		3±1,36 (3)	3,39±2,52 (3)	
Vakuol		28 (%8,5)	31 (%8,5)	0,3193
		2,33±0,89 (2)	2,07±1,22 (2)	
Refraktil Cisimcik		2 (%0,6)	3 (%0,8)	Yetersiz
		1±0 (1)	1±0 (1)	veri
Grup A= Şişman olmayan hasta grubu VKİ<25				
Grup B=Şişman hasta grubu VKİ≥25				

Embriyonik gelişim değerlendirmesinde ise (Tablo 6), hücre sayıları baz alındığında 7 blastomerli (%7 ve %18,6 $p=0,0279$) $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde fark görülürken, 8 blastomerli (%5,3 ve %10,5, $p=0,037$), 10 ve üzeri blastomerli (%11,1 ve %7,6, $p=0,0008$) embriyolar karşılaştırılırken $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde farklar görüldü. 5 ve daha az blastomerli (18,5 ve %14, $p=0,1843$), 6 blastomerli (%5,3 ve %13,5, $p=0,0854$) ve 8 blastomerli (%52,4 ve %35,4, $p=0,4483$) embriyolarda anlamlı farklar görülmedi. İki grup arasında Grade I embriyolar (%42,1 ve %32,1, $p=0,9125$) arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, Grade II (%38,8 ve %43,4, $p=0,0305$) ve Grade III (%19 ve %24,4, $p=0,0331$) embriyolar arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklar gözlemlendi.

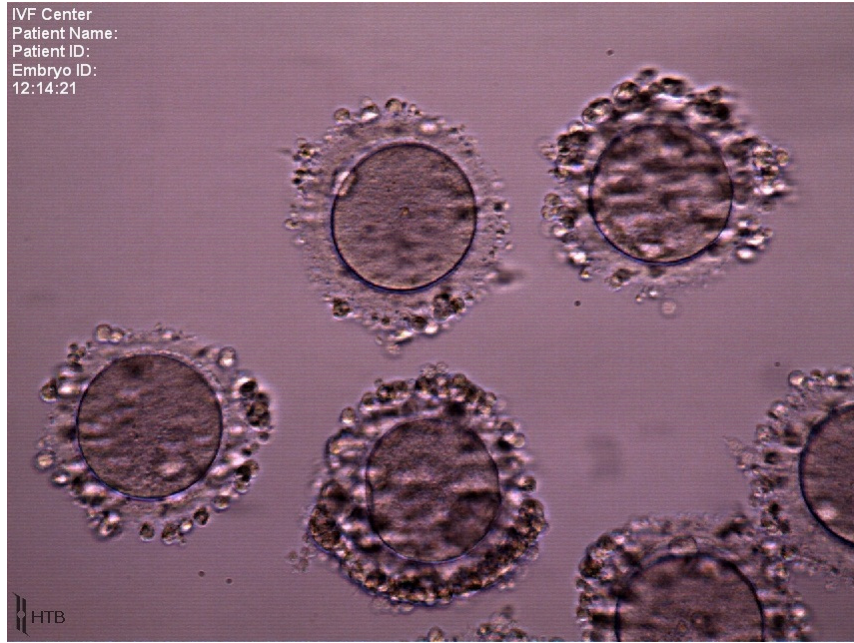
Tablo 6. 3. Gün Embriolarının Morfolojik Olarak Değerlendirilmesi

3. gün özellikleri	Toplam Embriyo Sayısı	Toplam Embriyo Sayısı	P değeri
	GRUP A (n=242)	GRUP B (n=274)	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Blastomer Sayısı			
≤5	45 (%18,5) 2,89±1,27 (3)	39 (%14) 4,38±2,36 (4)	0,1843
6	13 (%5,3) 2,55±1,33 (2)	37 (%13,5) 4,17±2,04 (4,5)	0,0854
7	17 (%7) 2,44±1,01 (3)	51 (%18,6) 4,20± 1,64 (5)	0,0279*
8	127 (%52,4) 6,20± 3,79 (5,5)	97 (%35,4) 5,35±3,20 (4,5)	0,4483
9	13 (%5,3) 2,00±0,94 (2)	29 (%10,5) 4,50±1,51 (4,5)	0,0037**
≥10	27 (%11,1) 2,54±1,29 (2)	21 (%7,6) 5,00±1,41 (5)	0,0008**
Embriyo Kalitesi			
Grade I	102 (%42,1) 5,10±2,65 (4,5)	88 (%32,1) 5,00±2,43 (4)	0,9125
Grade II	94 (%38,8) 4,10±3,72 (3)	119 (%43,4) 5,95±3,19 (5,5)	0,0305*
Grade III	46 (%19) 2,75±1,83 (2)	67 (%24,4) 4,10±2,02 (4)	0,0331*

* p<0,05 ** p<0,01



Şekil 1. Polikistik over sendromlu şişman olmayan hasta grubunda, kumulus ooforus ile çevrelenmiş bir oosit (Nikon SMZ1000, 100X)



Şekil 2. Polikistik over sendromlu şişman olmayan hasta grubunda, kumulus ooforus hücrelerinden mekanik ayıklanma sonrası matür MII oositleri (Nikon SMZ1000, 200X)



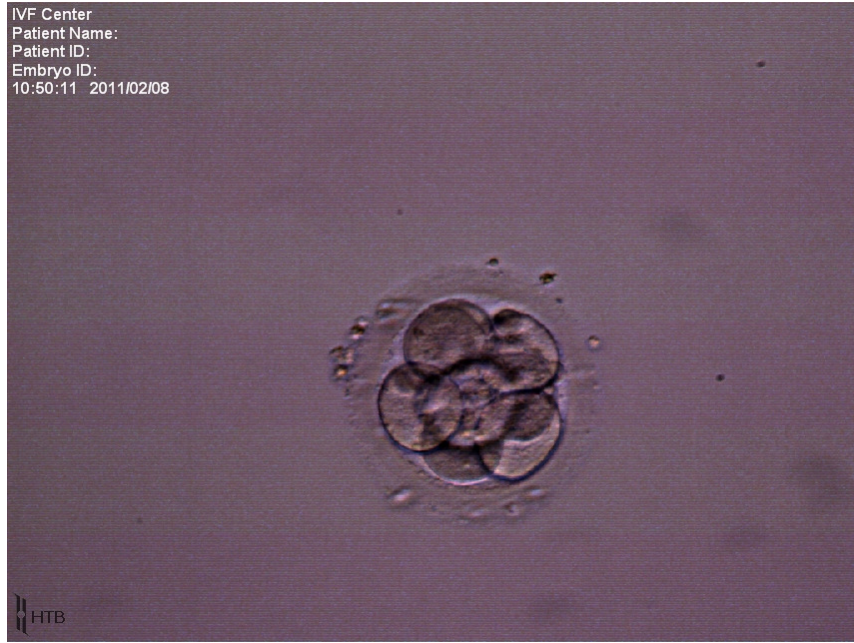
Şekil 3. Polikistik over sendromlu şişman hasta grubunda,kumulus ooforus hücrelerinden mekanik ayıklanma sonrası germinal vezikül içeren immatür oosit (Nikon 200X)



Şekil 4. PCOS'lu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 16-18 saat sonra iki adet polar cisimciği oluşan normal fertilizasyon (2pn) (Nikon SMZ1000, 200X)



Şekil 5. PCOS'lu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 16-18 saat sonra anormal fertilizasyon (3pn) (Nikon SMZ1000, 200X)



Şekil 6. Polikistik over sendromlu şişman olmayan hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 66-71. saat sonra (3. gün) 8 Hücreli, Grade I embriyo (Nikon SMZ1000, 200X)



Şekil 7. Polikistik over sendromlu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyon'dan 66-71. saat sonrasında (3. gün) 7 Hücreli, Grade II Embriyo (Nikon SMZ1000, 200X)



Şekil 8. Polikistik over sendromlu şişman hasta grubundan, mikroenjeksiyondan 66-71. saat sonrasında (3.Gün) 5 hücreli Grade III embriyo (Nikon SMZ1000, 200X)

6. TARTIŞMA

Şişmanlığın IVF/ICSI siklusları üzerinde zıt bir etkiye sahip olduğu birçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu, şişman kadınlarda IVF sikluslarına klinik bir bakış açısı üzerinde yoğunlaşırken sadece birkaç çalışmada obezitenin embriyo kalitesi üzerindeki etkisine değinilmektedir (70, 78, 89, 91). Bu tezde ise, obezite dahil çeşitli VKİ değerlerinin embriyo kalitesi ve oosit kalitesi üzerindeki etkisi laboratuarda incelenmiştir.

Şişmanlıkla ilgili çelişkilerin giderilmesi için öncelikle şişman kavramının eşik değeri konusuna açıklık getirilmelidir. Spandorfer ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada VKİ değeri 27 kg/m^2 den daha fazla olanlar şişman olarak tanımlanırken (91) Fedorcsak ve arkadaşları ile Wittemer ve arkadaşlarının çalışmalarında eşik değer 25 kg/m^2 olarak belirlenmiştir (70, 108). Bu yapılan tezde DSÖ'nün şişmanlık için VKİ sınıflama değerleri dikkate alınmıştır (DSÖ 1999); normal ağırlık VKİ $19\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$; pre-obez ve aşırı kilolu VKİ $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$; obez VKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$.

Bu araştırmada, zayıf ve iyi katılımcıları ayırt edebilmek için yaş eşiği 35 olanlar incelenmiştir. Bu yaş limiti daha önceki çalışmalarda da limit olarak kullanılan bir değerdir. Çünkü 35'li yaşlardan sonra üreme potansiyeli düşer ve oosit sitoplazmasında bazı anormallikler gözlenebilir (66, 109 - 111). Çalışmada, embriyo kalitesinde yaşın etkisinin elimine edilmesi amacıyla birbirleri ile yaşıt olan hastalar gruplara dahil edilmiştir (Grup A yaş ortalaması 32,73; Grup B yaş ortalaması 33,06). Böylelikle embriyo veya oosit kalitesindeki farklılığın sadece VKİ'den kaynaklanması beklendi. Şu da belirtilmelidir ki, sperm kalitesi de

embriyo kalitesini etkileyebilir. Ciddi erkek sperm bozuklukları olmaması hasta seçim kriteri olarak göz önünde bulunduruldu.

Çalışmada oosit morfolojisinde MI ve MII evresindeki oositler arasında anlamlı bir fark görülememiş olup, şişman kadınlardaki toplam oosit sayısı daha yüksektir. Ayrıca şişman kadınlarda GV oosit yüzdesi arasındaki fark ise anlamlıdır (%1,4 ve %7,7, $p=0,0028$). Germinal Vezikül aşamasındaki oositler birinci mayoz bölünmenin profaz aşamasındadır, polar cisimciğe sahip değildir ve fertilizasyon yeteneğine kavuşmamış haldedir. Bu yüzden mikroenjeksiyon işlemi için uygun değildir. Oosit maturasyonun sağlanması için GV evresinden MII evresine geçişteki birinci mayoz bölünmenin tamamlanması ve bu süreçte fertilizasyon ve erken emrionik gelişim için gerekli sitoplazmik maturasyonun eşlik etmesi gerekir. (112) Bu çalışmada şişman hastalardaki GV oosit yüzdesi arasındaki farkın anlamlı olması ileri araştırmalar gerektiren önemli bir sonuçtur.

İki gruptaki oositlerde, anormal polar body yapısı, anormal zona pellisuda, geniş perivitellin aralık ve refraktil cisim oranları istatistiksel olarak yeterli veri oluşmadığından karşılaştırılamamış olup, vaka sayısının yüksek tutulması halinde bu sıkıntıların ortadan kalkması mümkün olabilecektir.

Literatürde VKİ sınıfları ile embriyo kalitesi arasında önemli farklılıkların gözlendiğini söyleyen çalışmalar (71) olmakla birlikte tam tersine anlamlı bir fark olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (78, 89, 91). Bu çalışmada embriyonik değerlendirmede, Grade II ve Grade III'de iki grup arasında fark görülürken Grade I'de ise farkın anlamlı olmadığı sonucu çıkmıştır. Gebelik başarısında Grade I'in önem taşıdığı bilinmekle beraber, Grade II ve III'ün anlamlı olarak şişman hasta grubunda yüksek çıkması da dikkate alınması gereken

bir sonuçtur. Bu bakımdan düşük kalitedeki oositlerin şişmanlarda yüksek oranda bulunması, VKİ sınıfları ile embriyo kalitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda ve bu çalışmada VKİ yaşa bağlı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Oysaki yaş, embriyo kalitesini etkileyen en önemli etkenlerden biridir (113 – 115) ve VKİ ile birlikte değerlendirildiği çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Dünya genelinde hızla artan bir sorun olan şişmanlık ve obezite problemiyle baş edebilmek için, gerçekleştirilen bilimsel çalışmalarda, tutarlılık, tekrar edilebilirlik gibi etik değerlere bağlı kalınması gereklidir. Hasta popülasyonlarının daha net bir şekilde tanımlanabilmesi için standart VKİ kriterlerinin ve uniform neticelerin kullanıldığı çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmaların meta analizler şeklinde bilgi havuzlarında toplanması da önemlidir.

Özetle bu çalışmada bazı değerlerde her iki grup arasında farklılık görülse de hasta sayısı artırılarak geniş kapsamlı bir değerlendirme yapılacak daha ileri çalışmaların yararlı olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders. Humana Press, In: Ricardo Azziz, John E. Nestler, Didier Dewailly (Editors). 2006:147-149.
2. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ 1986 293: 355-358.
3. McCormick B, Thomas M, Maxwell R, Williams D, Aubuchon M. Effects of PCOS on IVF-ET outcomes are influenced by BMI. Fertil Steril 2008:1305-1307.
4. Fedorcsak P, Dale P, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the out come of IVF or ICSI in women with PCOS. Hum Reprod 2001; 16: 1086-1091.
5. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet 1985; 1375-1378.
6. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, Dewailly D. The Ultrasound Assessment of the Polycystic Ovary: International Consensus Definitions. Hum Reprod Update. 2003; 9(6):505-514
7. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41-47
8. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S, Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet 1988; ii: 870-872.
9. Clayton RN, Ogden V, Hodgekinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? Clin Endocrinol 1992; 37:127-134.

10. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 54-59.
11. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987; 18: 113-131.
12. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959.
13. MacDougall JM, Tan SL, Hall V, et al. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in IVF: a prospective randomized trial *Fertil Steril* 1994; 1052-1057.
14. Balen AH, Dunger D. Pubertal maturation of the internal genitalia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 164-165.
15. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A, Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5: 1311-1313.
16. Sampaolo P, Livien C, Montanari L, Paganelli A, Salesi A, Lorini R. Precocious signs of polycystic ovaries in obese girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 1-6
17. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10: 2705-2712.
18. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(1): 1-17
19. Eijkemans Mj, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, Fauser BC. Individualized cost effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2) *Hum Reprod* 2005; 20: 2830-2837.

20. Heijnen EM, Eijkemans Mj, de Klerk C, et al. A mild treatment strategy for IVF: a randomised in infertility trial. *Lancet* 2007; 369: 743-749.
21. Papanicolaou EG, Camus M, Kolianakis EM, et al. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N Engl J Med* 2006; 354: 1139-1146.
22. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, et al. European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23 (4): 756-771.
23. Balen AH, Tan SL, Mac Dougall J, Jacobs HS. Miscariage rates following IVF are cycles in IVF: a prospective randomised trial. *Fertil Steril* 1994; 61: 1052-1057.
24. Templeton A, Fraser C, Thompson B. The epidemiology of infertility in Aberdeen. *BMJ* 1990; 301: 148–152.
25. Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? *BMJ* 2006; 332: 434–435.
26. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 213–220.
27. Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 329–335.
28. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87–120.
29. Franks S. Genetic and environmental origins of obesity relevant to reproduction. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 526–531.

30. Moran LJ, Norman RJ. The obese patient with infertility: a practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 290–297.
31. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1992; 36: 105–111
32. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359–372.
33. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2002; 26: 883–896.
34. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive Biomedicine Online* 2006; 12: 542–551.
35. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 774–800.
36. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews* 1999; 20: 535–582.
37. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction* 2000; 15: 1266–1274.
38. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685–697.
39. Holte J, Bergh T, Gennarelli G, Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 473–481.

40. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 128–131.
41. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995; 10: 2705–2712.
42. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 1998; 13: 1502–1505.
43. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821–3824.
44. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000; 321: 1320–1321.
45. Bhathena RK. Therapeutic options in the polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 123–129.
46. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1–5.
47. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 171–177.
48. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993; 3006: 484–487.
49. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Et al.. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Hum Reprod* 1994; 9: 420–423.

50. Tamer Erel C, Senturk LM. The impact of body mass index on assisted reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009; 21: 228–235.
51. Lewis G (Ed.) *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer – 2003–2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: CEMACH. 2007
52. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, Batterham A, Et al. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36,821 women over a 15-year period. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; 114: 187–194.
53. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5: 247–250.
54. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and Sterility* 2004; 81: 384–392.
55. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – a systematic review. *Human Reproduction Update* 2007; 13: 433–444.
56. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence *Fertility and Sterility* 2008; 90: 714–726.
57. Taylor A. ABC of subfertility: extent of the problem. *BMJ* 2003; 327: 434–436.
58. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems (Clinical Guideline No. 11)*. <http://www.nice.org.uk/CG011> [Accessed 14 July 2008].
59. Rowell P, Braude P. Assisted conception. I – General principles. *BMJ* 2003; 327: 799–801.

60. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008; 23: 324–328.
61. Lintsen AME, Pasker-de Jong PCM, de Boer EJ, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* 2005; 20: 1867–1875.
62. Wass P, Waldenstrom U, Rossner S, Hellberg D. An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in- vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2057–2060.
63. Bellver J, Melo MA, Bosch E, Et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88: 446–451.
64. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 569–578.
65. Veeck LL. Oocyte assessment and biological performance. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 541: 259-274.
66. Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reproductive Reprod Biomed Online.* 2006;12: 608-615.
67. Vanhoutte L, De Sutter P. Van der Elst J. Dhont M. Clinical benefit of metaphase I oocytes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 71.
68. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis, Et al. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1999; 72: 240-244.
69. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 812-819.

70. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17: 547-552.
71. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online.* 2001; 3: 109–111.
72. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Et al. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 108: 61–69.
73. Esinler I, Bozdag G, Yarali H. Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reproductive Biomedicine Online* 2008; 17: 583–587.
74. Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril.* 2010; 93: 447–454.
75. Van Swieten EC, van der Leeuw-Harmsen L, Badings EA, van der Linden PJ. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2005; 59: 220–224.
76. Salha O, Dada T & Sharma V. Influence of body mass index and self-administration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study. *Human Fertility.* 2001; 4: 37–42.
77. Matalliotakis I, Cakmak H, Sakkas D, Et al. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reproductive Biomedicine Online.* 2008; 16: 778–783.
78. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Human Reproduction.* 2004; 19: 2523–2528.

79. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human Reproduction*. 2004; 19: 1644–1646.
80. Robker RL. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology* 2008; 15: 115–121.
81. Cano F, Landeras J, Molla M, Gomez E, Ballesteros A, Remohi J. The effect of extreme of body mass on embryo implantation at oocytes donation program. *Fertility and Sterility* 2001; 76: S160–S161.
82. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 1136–1140.
83. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 336–340.
84. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertility and Sterility* 2005; 83: 1629–1634.
85. Howards PP, Cooney MA. Disentangling causal paths between obesity and in vitro fertilization outcomes: an intractable problem, *Fertility and Sterility* 2008; 89: 1604–1605.
86. Loveland JB, McClamrock HD, Malinow AM, Sharara FI. Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2001; 18: 382–386.
87. Senturk LM, Arici A. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology* 1998; 39: 144–151.
88. Nichols JE, Crane MM, Higdon HL, Miller PB, Boone WR. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 645–647.

89. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Et al. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2006; 127: 88–93.
90. Bellver J, Busso C, Pellicer A, Remohi J, Simon C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reproductive Biomedicine Online* 2006; 12: 562–568.
91. Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D, Et al. Obesity and in vitro fertilization; negative influences on outcome. *Journal of Reproductive Medicine* 2004; 49: 973-977.
92. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Et al. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reproductive Biomedicine Online* 2007; 15: 532–538.
93. Arce JC, Ziebe S, Lundin K, Et al. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility of embryo quality assessments. *Human Reproduction* 2006; 21: 2141-2148.
94. Puissant F, Van Rysselberge M, Barlow P Et al. Embryo scoring as a prognostic tool in IVF treatment. *Human Reproduction* 1987; 2: 705-708.
95. Steer CV, Mills CL, Tan SL, et al. The cumulative embryo score; a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Human Reproduction* 1992; 7: 117-119.
96. Desai NN, Goldstein J, Rowland DY, Goldfarb JM. Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos; a preliminary study. *Human Reproduction* 2000; 15: 2190-2196.
97. Baxter Bendus AE, Mayer JF, Shipley SK, Catherino WH. Interobserver and intraobserver variation in day 3 embryo grading. *Fertility and Sterility* 2006; 86: 1608-1615.

98. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2003; 9: 429–449.
99. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 113: 1195–1202.
100. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2004; 270: 205–210.
101. Lashen H, Ledger W, Bernal AL, Barlow D. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in vitro fertilization. *Human Reproduction* 1999; 14: 712–715.
102. Martinuzzi K, Ryan S, Luna M, Copperman AB. Elevated body mass index (BMI) does not adversely affect in vitro fertilization outcome in young women. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2008; 25: 169–175
103. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function, *Obes. Rev.* 2007; 515–523.
104. Ferlitsch K, Sator MO, Gruber DM, Et al. Body mass index, follicle-stimulating hormone and their predictive value in in vitro fertilization, *J. Assist. Reprod. Genet.* 2004; 431–436.
105. Dünya Sağlık Örgütü'nün Vücut Kitle İndeksi Sınıflandırması (BMI Classification of WHO)
http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html/ 21.08.2011
106. Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Et al. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25:328-34

- 107.** Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Et al. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertility and Sterility* 2008; 90: 1692-1699
- 108.** Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 43-48.
- 109.** Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human Reproduction* 2004; 19: 1548-1553.
- 110.** Baird DT, Collins J, Egozcue J Et al. Fertility and ageing. *Human Reproduction Update.* 2005; 11: 261-276.
- 111.** Hourvitz A, Lerner-Geva L, Elizur SE, Et al. Role of embryo quality in predicting early pregnancy loss following assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online.* 2006; 13: 504-509.
- 112.** Textbook of assisted reproductive techniques: laboratory and clinical perspectives. Taylor & Francis. In: David K. Gardner 2001:102
- 113.** Roseboom TJ, Vermeiden JP, Schoute E, Lens JW, Schats R. The probability of pregnancy after embryo transfer is affected by the age of the patient, cause of infertility, number of embryos transferred and the average morphology score, as revealed by multiple logistic regression analysis. *Hum Reprod.* 1995; 10:3035-3041.
- 114.** Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Et al. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003; 79: 63-68.
- 115.** Lee TH, Chen CD, Tsai YY, Et al. Embryo quality is more important for younger women whereas age is more important for older women with regard to in vitro fertilization outcome and multiple pregnancy. *Fertil Steril.* 2006; 86: 64-69.

8. ÖZGEÇMİŞ

Caner Karaoğul 1983 yılında İstanbul'da doğdu. İlk ve ortaokulu İstanbul'da tamamladı. Lise öğrenimini İzmir Yamanlar Fen Lisesi'nde tamamladı. 2000 yılında burslu kazandığı Haliç Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünü'nden 2005 yılında mezun oldu. Ardından Yardımla Üreme Laboratuvarları'nda çalışmalarda bulundu. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji programında yüksek lisans eğitimine başladı.