

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARACİĞER YAĞLANMASININ OVER
REZERVİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebru YEŞİL

Enstitü Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nureddin CENGİZ

Ortak Danışman: Doç. Dr. Ahmet Tarık EMİNLER

HAZİRAN-2022

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARACİĞER YAĞLANMASININ OVER
REZERVİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebru YEŞİL

Enstitü Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

“Bu tez 16/06/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (SÜHADYEK) 07.10.2020 tarihi ve 57 sayılı kararı ile onay alınıp 20.01.2021 tarihinde etik kurallara uygun olarak Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (SÜDETAM) hazırlanmıştır. Çalışma için gerekli bütçe Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü (BAP) tarafından karşılanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

16/06/2022

Ebru YEŞİL

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji yüksek lisans eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Nureddin Cengiz ve Sayın Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e, tezimin son halini almasında ve yazım aşamasında bana yardımcı olan değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özcan Budak ve Sayın Uz. Dr. Şencan Acar'a, çalışmamın tüm deney aşamalarında bana yardımcı olan değerli hocam Sayın Veteriner Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Çakıroğlu'na ve Sayın Uzm. Dr. Zeynep Kahyaoğlu Akkaya'ya, tez çalışmama desteklerinden dolayı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi değerli hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma ve hayatım boyunca her zaman yanımda olan babam Osman Yeşil, annem Hatice Yeşil ve kardeşlerime sabır ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Ebru YEŞİL

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR	v
ŞEKİLLER	vi
RESİMLER	vii
GRAFİKLER	ix
KISALTMA VE SİMGELER.....	x
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE-NAFLD)	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Prevalans	5
2.1.2. NAFLD Etiyopatogenezi	6
2.1.3. Tanı	8
2.1.4. Prognoz ve Eşlik Eden Hastalıklar.....	10
2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI VE OBEZİTE	11
2.3. OVER TANIMI VE ANATOMISI.....	13
2.3.1. Over Histolojisi, Fizyolojisi ve Embriyolojisi	14
2.3.2. Over Rezervi	19

2.3.3. Over Rezerv Belirteçleri	21
2.3.4. Düşük Over Rezervi (DOR) ve Nedenleri	26
2.4. RAT OVERİ VE DİĞER GENİTAL YAPILAR.....	31
2.4.1. Ratlarda Reprodüktif Parametreler ve Menstrual Siklus	32
3. MATERYAL VE METOD.....	36
3.1. DENEKLERİN ORTAMI.....	36
3.2. CERRAHİ YÖNTEM	37
3.3. KAN ÖRNEKLERİ.....	44
3.4. DOKU TAKIBI.....	44
3.5. KESİT ALINMASI	45
3.6. HEMATOKSİLEN-EOZİN BOYAMASI (H&E).....	45
3.7. MİKROSKOBİK İNCELEME VE FOTOĞRAFLAMA	46
3.8. İSTATİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR.....	49
4.1. BİYOKİMYASAL BULGULAR	50
4.1.1. Serum AMH Düzeyleri	50
4.1.2. Serum FSH Düzeyleri	51
4.2. HISTOPATOLOJİK BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ.....	73
7. EKLER.....	74
8. KAYNAKLAR	75
9. ÖZGEÇMİŞ.....	92

TABLÖLAR

Tablo 1: NAFLD ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri	4
Tablo 2: NAFLD patogeneziindeki primer ve sekonder sebepler.....	6
Tablo 3: AMH ölçüm sonucunu etkileyen faktörler	30
Tablo 4: İnsan ve ratlarda doğum sonrası gelişim dönemleri	33
Tablo 5: Ratlarda üreme siklusu	33
Tablo 6: Doku Takip Aşamaları.....	45
Tablo 7: Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği protokolü	46
Tablo 8: Deney ve kontrol grupları vücut ağırlıkları (gr.), serum AMH (ng/ml), FSH (mIU/ml) değerleri, PKOS ve Steatoz sonuçları (mean±SD) *SD: standart deviation	47
Tablo 9: Kontrol ve deney grupları ilk hafta ve son hafta tartı (gr) ölçüm sonuçları	49
Tablo 10: Deney ve kontrol grupları serum AMH değerleri (ng/ml).....	50
Tablo 11: Deney ve kontrol grupları serum FSH değerleri (mIU/ml)	51
Tablo 12: Brunt grading system	52
Tablo 13: Deney ve kontrol grupları karaciğer yağlanması sonuçları	54
Tablo 14: Deney ve kontrol grupları PKOS varlığı sonuçları.....	63

ŞEKİLLER

Şekil 1: NAFLD, NASH ve Siroz Histopatolojisi	10
Şekil 2: Ovaryum foliküllerinin gelişimsel döngüsü	15
Şekil 3: Ovaryum dokusunun histopatolojisi.....	16
Şekil 4: Ovaryumun şematik Yapısı	18
Şekil 5: haftalık embriyoda primordial germ hücrelerinin göçü	18
Şekil 6: POSEİDEON kriterleri'ne göre hasta sınıflandırmaları.....	20
Şekil 7: Ovaryan Folikülogenez	22
Şekil 8: Sıçanlarda uterus, tuba uterina ve ovaryum anatomisi	31
Şekil 9: Sıçan ve insan ovaryumunda folikülogenez süreleri	32

RESİMLER

Resim 1: Sağlıklı ve yağlı karaciğerin USG görüntüsü.....	9
Resim 2: Uterus, Tuba uterinalar ve overlerin anatomisi.....	13
Resim 3: PKOS patofizyolojisi.	28
Resim 4: Tipik polikistik over morfolojisinin USG görüntüsü.	29
Resim 5: Ratlarda düzenli menstrual siklus döngüsü.....	34
Resim 6: A; proöstrus, B; östrus, C; metaöstrus, D; diöstrus.....	34
Resim 7: Birkaç Sprague-Dawley sıçanından alınan vajinal smear örnekleri	35
Resim 8: Deney grubu 1 numaralı Sprague Dawley rat karaciğeri, grade-2 yağlanma varlığı	38
Resim 9: Deney grubu 1 numaralı Sprague Dawley rat overleri, PKOS varlığı.....	39
Resim 10: Deney grubu 5 numaralı Sprague Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı.....	40
Resim 11: Kontrol grubu 2 numaralı Sprague Dawley sağlıklı rat karaciğeri	41
Resim 12: Kontrol grubu 3 numaralı Sprague Dawley sağlıklı rat karaciğeri	42
Resim 13: Kontrol grubu 1 numaralı Sprague Dawley sağlıklı rat overleri.....	43
Resim 14: Kontrol grubu 1 numaralı Sprague Dawley sağlıklı rat karaciğeri	55
Resim 15: (H&E X40): Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda steatoz izlenmemektedir.....	56
Resim 16: (H&E X200): Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda steatoz izlenmemektedir.....	57
Resim 17: Deney grubu 5 numaralı Sprague Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı.....	58
Resim 18: Deney grubu 6 numaralı Sprague Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı.....	59
Resim 19: Deney grubu 7 numaralı Sprague Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı.....	60
Resim 20: (H&E X40): Çalışma grubu karaciğer dokusunda hepatosteatoz alanları (ok işareti) görülmektedir.....	61
Resim 21: (H&E X100): Çalışma grubu karaciğer dokusundaki mikroveziküler steatoz (mavi ok) ve makrovaziküler steatoz (siyah ok) alanları görülmektedir.	61

Resim 22: (H&E X200): Çalışma grubu karaciğer dokusunda, hepatositlerdeki granüler köpüksü sitoplazma ile karakterize mikroveziküler steatoz (mavi ok) ve sitoplazmik büyük vakuol ile karakterize makrovaziküler steatoz (siyah ok) alanları görülmektedir.	62
Resim 23: (H&E X100): Kesitlerde kontrol grubu over dokusundaki follikül kistleri (yıldız işareti) ve corpus luteum (ok işareti) görülmektedir.....	64
Resim 24: (H&E X40): Kesitlerde kontrol grubu over dokusunda corpus luteum (ok işareti) izlenmekte ve follikül kistleri görülmemektedir.	64
Resim 25: (H&E X40): Çalışma grubuna ait over dokusunun kesitlerinde follikül kistleri (ok işareti) görülmektedir.....	65
Resim 26: (H&E X200): Çalışma grubuna ait over dokusunun kesitlerinde follikül kistleri görülmektedir.	65
Resim 27: (H&E X200): Çalışma grubuna ait over dokusunun kesitlerinde follikül kistleri görülmektedir	66

GRAFİKLER

Grafik 1: Deney ve kontrol grupları vücut ağılıkları (gr.) 48



KISALTMA VE SİMGELER

AFC	:Antral folikül sayısı
AIDS	:Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
AMH	:Anti-mullerian hormone
ASRM	:American Society for Reproductive Medicine
AST	:Aspartat aminotransferaz
BT	:Bilgisayarlı tomografi
C.A.	:Canlı Ağırlık
CDC	:Centers for disease control and prevention
DG	:Deney grubu
Dk	:Dakika
DM	:Diyabetes Mellitus
DOR	:Düşük Over Rezervi
DSÖ (WHO)	:Dünya Sağlık Örgütü
E2	:Estradiol
EDTA	:Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	:Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESHRE Embryology	:European Society of Human Reproduction and
FLD	:Fatty Liver Disease
FSH	:Follicle-stimulating hormone

GGT	:Gama Glutamil Transferaz
GİS	:Gastrointestinal Sistem
HADYEK	:Hayvan deneyi yerel etik kurulu
HCC	:Hepatocellular carcinoma
HCG	:İnsan koryonik gonadotropin
HPA	:Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HS	: Hepatik steatoz
IL-6	:İnterlökin-6
INHBB	:İnhibin B
IVF	:İn Vitro Fertilizasyon
KG	:Kontrol grubu
KVS	:Kardiyovasküler Sistem
LDL	:Low-density Lipoprotein
MR	:Manyetik Rezonans
NAFL	:Non-alcoholic Fatty Liver
NAFLD	:Non alcoholic Fatty Liver Disease
NAS	:Non-alcoholic Steatoz
NASH	:Non-alcoholic Steatohepatitis
OKS	:Oral antikontraseptif
OR	:Over Rezervi
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
PSEIDON	:Patient Oriented Strategies Encompassing Indivi Dualize Oocyte Number
SD	:Standart devitiation

SH	:Steatohepatite
SHBG	:Sex Hormone Binding Globulin
SN	:Saniye
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
SYA	:Serbest Yağ Asiti
T2DM	:Tip 2 Diyabet
TAG	:Triacilgliseroller
TGF-β	:Transforming Growth Faktör Beta
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktörü alfa
USG	:Ultrasonografi
Vb.	:Ve benzeri
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Very-low Density Lipoprotein
YÜT	:Yardımcı Üreme Teknikleri

ÖZET

GİRİŞ: Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle obezite modeli sağlanarak karaciğer yağlanması elde edilen dişi ratlarda, serum AMH ve FSH seviyelerine bakılarak yağlanmanın over rezervi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (SÜHADYEK) 07.10.2020 tarih ve 57 sayılı kararı ile onay alınıp tüm deneysel uygulamalar etik kurallara uygun şekilde yürütülmüştür. Deney sonunda elde edilen dokuların histopatolojisi Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarı ve biyokimya değerleri ise Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarlarında çalışıldı.

BULGULAR: Bu çalışma 16 adet Spraque Dawley cinsi dişi rat ile başlamakla birlikte ikinci haftada kontrol grubundan 1 adet hayvanın ex olması nedeniyle çalışmaya 15 adet rat (DG n=8, KG n=7) ile devam edildi. Çalışma başlangıcı ile karaciğer yağlanması sonrası C.A. ortalamaları yönünde oluşturduğumuz kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de ağırlık ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Deney grubundaki artış kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuştur ($p<0.001$).

SONUÇ: Yaptığımız deney sonunda hem kontrol grubu hem de karaciğer yağlanması elde ettiğimiz deney grubu Spraque Dawley dişi ratlarının çoğunda patolojik olarak PKOS varlığı tespit ettik. Karaciğer yağlanması elde ettiğimiz deney grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri ile karaciğer yağlanması gelişmeyen kontrol grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri kıyaslandığında deney grubu ratlarında AMH seviyeleri daha düşük sonuçlandı fakat ne AMH ne de FSH seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Elde ettiğimiz tüm bu veriler sonucunda biz karaciğer yağlanmasının over rezervi üzerine anlamlı bir etkisini gözlemlemedik.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Yağlanması, Over Rezervi, Obezite, PKOS, Rat over ve Karaciğeri



SUMMARY

Fatty Liver Evaluation of the Effect on Ovarian Reserve

INTRODUCTION: In our study, it was aimed to evaluate the effect of adiposity on ovarian reserve by looking at serum AMH and FSH levels in female rats with fatty liver by providing an obesity model with a high-fat diet.

MATERIALS AND METHODS: For our study, approval was obtained from Sakarya University Animal Experiments Local Ethics Committee (SÜHADYEK) with the decision dated 07.10.2020 and numbered 57, and all experimental applications were carried out in accordance with ethical rules. The histopathology of the tissues removed at the end of the experiment were studied in Sakarya University Medical Faculty Histology Department and biochemistry values were studied in Sakarya University Medical Faculty Biochemistry Department research laboratories.

RESULTS: Although this study started with 16 female Spraque Dawley rats, the study was continued with 15 rats (DG n=8, KG n=7) since one animal from the control group died in the second week. Weight measurements in both control and experimental groups, which we formed in the direction of body weight averages at the beginning of the study and after liver fattening, increased statistically significantly ($p<0.001$). The increase in the experimental group was greater than in the control group ($p<0.001$).

CONCLUSION: At the end of our experiment, obesity developed in all of the study group, in which we obtained fatty liver, and in some of the control group. The presence of PCOS was found pathologically in all rats with obesity. There was no statistically significant difference between the AMH, FSH values in the study group rats with fatty liver and obesity and the AMH, FSH values in the control group rats without fatty liver and obesity or only developing obesity. In the light of all these data we have obtained, we observed the effects of obesity on ovarian reserve in this study, but we did not observe a significant effect of fatty liver on ovarian reserve.

KEYWORDS: Fatty Liver, Ovarian Reserve, Obesity, PCOS, Rat Ovary and Liver

1. GİRİŞ

KARACİĞER YAĞLANMASININ OVER REZERVİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alkol dışı nedenlerden dolayı oluşan karaciğer yağlanması (Non-alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) son zamanlarda en çok araştırılan klinik bulgulardan birisidir. NAFLD tanısının primer belirtisi olan steatoz, karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasının yağlanması olarak tanımlanmaktadır (Kleiner, Brunt et al. 2005). Diyabetes Mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıkların ülkemizdeki prevalans artışı NAFLD'nin önemini daha da belirginleştirmektedir (Lonardo, Nascimbeni et al. 2017). Dünya genelinde NAFLD prevalansı konusunda net veriler olmamakla birlikte gelişmiş ülkelerde %20-30 civarında olduğu belirtilmektedir (Neuschwander-Tetri 2017). NAFLD'nin ileri evrelerinde metabolik sendrom, karaciğer fibrozisi, alkolik olmayan yağlı karaciğer iltihabı, siroz ve hepatoselüler karsinom (hepatocellular carcinoma-HCC) riski artmaktadır. Yani NAFLD başta kardiyovasküler sistem (KVS) olmak üzere birçok sistemi etkileyebilmektedir. (Buzzetti, Pinzani et al. 2016). NAFLD yaşam döngüsünde intrauterin dönem kadar çok erken dönemlerde bile başlayabilmektedir. NAFLD kadınlarda erkeklere göre %40-80 daha yaygın görülmektedir. NASH ise erkeklerde daha sık görülmektedir (Matteoni, Younossi et al. 1999). Bununla birlikte kadınlarda östrojen hormonunun NAFLD'yi baskıladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Öz 2019) Fakat over rezervi (OR) veya endometrium reseptivitesi üzerine herhangi bir etkisinin söz konusu olup olmadığı bilinmemektedir.

Over rezervi, menstrual siklusun foliküler fazının geç döneminde oositlerdeki sayı, kalite ve üreme potansiyelini yansıtmaktadır (2015). Azalmış ya da düşük over rezervi (DOR), üreme çağındaki düzenli menstruasyona sahip bir kadının kendi akran grubuna göre primordial folikül sayısında ve oosit kalitesindeki azalma olarak tanımlanmaktadır (Kahyaoğlu 2019). Düşük over rezervine, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi [$VKİ = \text{kilo (kg) / boy (m)}^2$], kan basıncı, kalp atım hızı, tiroid muayenesi, meme akıntısı, akıntının özelliği, androjen fazlalığı, vajinal

veya servikal anormallikler, akıntı, şişlik, pelvik veya abdominal gerginlik, adneksiel kitle, adneksiel modülerite, uterus şekli, boyutu, pozisyonu, mobilitesi vb. gibi durumlar sebep olmaktadır (Topçu, Evliyaoğlu et al. 2017). DOR tanısını net bir şekilde koyabilmemiz için literatürde tam ve kesinleşmiş ortak bir nokta yoktur. Tremellen ve arkadaşları bu konuda bir tanısal protokol oluşturmuşlardır. Bu protokol incelendiğinde over rezervi belirteci olarak en uygun testin Anti-Müllerian hormone (AMH) testinin olduğunu saptamışlardır. AMH <10 persantil değeri oluştuğunda kontrol AMH ve menstruasyonun 3-5. günleri serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ile antral folikül sayısına (AFC) bakılabileceğini belirtmektedirler (Tremellen and Savulescu 2014).

NAFLD'nin obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi birçok hastalıkla ilişkisi ortaya konmuştur, fakat uterus, over rezervi, endometrium reseptivitesine bağlı herhangi bir hastalığa veya duruma etkileri üzerine bir çalışma pek fazla söz konusu olmamıştır.

Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle obezite modeli sağlanarak karaciğer yağlanması elde edilen dişi ratlarda, serum AMH ve FSH seviyelerine bakılarak yağlanmanın over rezervi üzerine etkisi değerlendirilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE-NAFLD)

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, önemli miktarda (kadınlar için >20 gr/gün, erkekler için >30 gr/gün) alkol tüketimi olmayan veya hiç kullanmayan kişilerin karaciğerinde yağ infiltrasyonu ile karakterize olan durumu ifade etmektedir (Stål P (Stål 2015). Histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer zedelenmesinden (basit yağlanmadan alkolik olmayan steatohepatite kadar olan geniş spektrum) ayırımı güç olabilmektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı tanısının primer belirtisi olan steatoz, karaciğer ağırlığının %5'in üzerinde bir oranla yağlanması durumu olarak tanımlanmaktadır (Kleiner, Brunt et al. 2005). Dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu haline gelen NAFLD'nin prevalansı konusunda net veriler bulunmamakla birlikte gelişmiş ülkelerde %20-30 civarında olduğu bildirilmektedir (Neuschwander-Tetri 2017).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı içinde 2 farklı tipte yağlanma söz konusudur: Steatoz ve alkolik olmayan yağlı karaciğer iltihabı (Non-alcoholic Steatohepatitis-NASH). NASH karaciğerde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri, megamitokondria ile ileri evrelerde fibrozis ve sirozun görüldüğü bir tablodur (Matteoni, Younossi et al. 1999). Steatoz, yani basit karaciğer yağlanması olarak ifade edilen tanıya sahip hastalarda NASH' de olduğu gibi iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. Çoğunlukla kötüleşen bir tabloya gitmemekte ve karaciğer kan testleri de (Aspartat Aminotransferaz-AST, Alanin Aminotransferaz-ALT) genellikle normal olmakla birlikte bazı çalışmalarda komplike de olabildiği gösterilmiştir (Sonsuz 2005).

NAFLD ile ilgili tanımlar: (John M. Inadomi 2022)

NAFLD: Önemli miktarda alkol tüketimi olmayanlarda (kadınlar için >20 gr/gün, erkekler için >30 gr/gün), yağlı karaciğer hastalığından steatohepatite (SH), hatta siroza kadarki tüm yağlı karaciğer hastalıkları (Fatty Liver Disease-FLD).

NAFL: Hepatositlerin balonlaşması veya fibrozis belirtisi gibi hepatosellüler hasarlanma kanıtı olmadan $\geq 5\%$ hepatik steatoz (HS) varlığı. (Karaciğer yetmezliği ve siroza ilerleme riski minimum olarak kabul edilmektedir).

NASH: Fibrozis olsun veya olmasın hepatosit hasarı (balonlaşma) ve inflamasyon ile birlikte $\geq 5\%$ HS görülmesi. (Siroz, nadiren karaciğer kanserine ilerlese de genellikle karaciğer yetmezliği tablosuna gidebilmektedir).

NAS: Ölçülmemiş bir steatoz, lobüler inflamasyon ve balonlaşma skorları bileşimidir. NAS, klinik çalışmalarda NAFLD'lı bireylerde karaciğer histolojisindeki farklılıkları ölçerek bunları belirlemeye yarayan bir araçtır. Fibrozis ayrı olarak skorlanır.

SAF skoru: Steatoz miktarı, aktivite (lobüler inflamasyon+balonlaşma) ve fibrozisten oluşan bir semikantitatif skor.

Tablo 1: NAFLD ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri (YILMAZ 2021)

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Hipotirodizm
İnsülin direnci	Barsak mikrobiyotası
Hipertansiyon (HT)	Uyku apne sendromu
Metabolik sendrom	PKOS
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3*, TM6SF2*
	Epigenetik faktörler: DNA metilasyon, mikro RNA'lar

*PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3-I148M,

*TM6SF2: Transmembrane 6 superfamily member 2.

2.1.1. Epidemiyoloji ve Prevalans

İlk olarak 1980 yılında tanımı yapılan NAFLD nedeni halen günümüzde de net olarak belli olmamakla birlikte prevalansı yaş, cinsiyet, kilo gibi nicel kavramlara ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir (Festi, Schiumerini et al. 2013). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus (tip 2 diyabet), hiperlipidemi, insülin direnci ve obezitede sık görülmektedir. Yapılan araştırmalarda NAFLD sıklığı obezitede %30-100, tip 2 diyabette (T2DM) %10-75 ve hiperlipidemide %20-95 oranında görülebilmektedir (Gören and Fen 2005). Obezite ile NAFLD arasında doğrudan yakın bir ilişki bulunmaktadır, fakat bu her NAFLD olanda obezite ya da her obezite olanda NAFLD oluşacak anlamına gelmemektedir. Obez hastalarda NAFLD prevalansı yaklaşık %75 civarındadır ve nitekim alkolik olmayan yağlı karaciğer iltihabına sahip hastaların %70 den fazlası obezdir (Ekstedt, Franzén et al. 2006). Diyabetes Mellitus (DM) ve NAFLD arasında da ciddi bir yakınlık söz konusudur. Alkolik olmayan yağlı karaciğer inflamasyonu olan hastaların ortalama %75'inde T2DM görülmektedir (Sonsuz 2005).

Karaciğer kanseri, siroz ve ölüme yol açacak kadar ilerleyebilen bir hastalık olan NAFLD, Batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve 2030 yılına kadar karaciğer naklinin en sık görülen sebebi olması beklenmektedir. (Perumpail, Khan et al. 2017). Hastalık son zamanlarda gençler arasında hızla yayılıyor olmasına rağmen 50-60'lı yaşlarda zirveye ulaşmaktadır. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmelerine rağmen NAFLD için bir risk faktörü değildirler. Aksine östrojen hormonunun NAFLD'ye karşı önleyici bir etki gösterdiği bilinmektedir. Dolayısıyla kadınlarda hastalığın zirveye ulaşması ancak menapoz sonrası olmaktadır (Andronesu, Purcarea et al. 2018) (Marchesini, Bugianesi et al. 2003).

NAFLD' nin çocuklarda görülme sıklığı genel anlamda %2,6 iken obez çocuklarda ise %22,5-22,8 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde 80 milyon nüfusun 19 milyonunda NAFLD bulunmakta ve bunun 2,5 milyonunu çocuk yaştaki bireyler oluşturmaktadır (Sheth and Gordon 1997). Ülkemizde NAFLD görülme sıklığı %20-25'lerde olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran yüksek olmasına karşın, yağlanma

sonucu hastaların %80'inde ciddi bir sağlık sorunu gelişmemiştir (Adams, Lymp et al. 2005).

2.1.2. NAFLD Etiyopatogenezi

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında altta yatan, eşlik eden veya sebep olan bir çok klinik etken söz konusu olmaktadır. Bu etkenleri ayırt ederek doğru teşhis neticesinde hastalığın gidişatına yön vermek oldukça önem taşımaktadır. Karaciğerde yağlanmaya yol açabilen primer ve sekonder sebepler bulunmaktadır. Sekonder sebeplerin varlığı NAFLD tanısını dışlar (Oneta 2002).

Tablo 2: NAFLD patogenezindeki primer ve sekonder sebepler (Oneta 2002)

Primer sebepler	Sekonder sebepler
Tip 2 Diyabet	İlaçlar (kortikosteroid, metoteksat, tamoksifen, amiodaron, tetrasiklin, valproik asit)
Metabolik Sendrom	Genetik ve Metabolik Hastalıklar (Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı, hepatit C, wilson hastalığı, A-hipobetalipoproteinemi, lipoditrofi)
Hiperlipidemi	Sistemik Hastalıklar (Galaktozemi, wilson hastalığı, glikojen depo hastalıkları, homosistinüri, weber-christian sendromu, tirozinemi, hipopitüitarizm)
Obezite	Cerrahi İlişkili Nedenler (Geniş ince barsak rezeksiyonu, , jejunoileal bypass, biliyopankreatik diversiyon, gastrik by-pass)
Leptin Eksikliği	Gıda İlişkili Nedenler (uzun süreli total parenteral nütrisyon, uzun süreli açlık)
Leptin Direnci	Diğer nedenler (Total paranteral nütrisyon, ince barsak divertikülleri, ciddi anemi, gebeliğin akut karaciğer yağlanması, inflamatuvar barsak hastalıkları ve bakteriyel aşırı gelişim, kronik hepatit C, hızlı kilo kaybı, lipodistrofi, AIDS)
İnsülin Direnci	

NAFLD ile ilgili pek çok çalışmaya rağmen, patogenezi hakkında halen bilgilerimiz yetersiz kalmaktadır. Fakat genel anlamda bakıldığında vakaların çoğundan insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Vücutta normalden fazla bulunan karbonhidratlar yağ asitlerine ve yağ dokusunda trigliseritlere dönüştürülerek depo edilmekte ve karaciğere taşınmakta veya kas dokusunda enerji kaynağı olması için kullanılmaktadır. Periferik yağ dokusundan serbest yağ asidi (SYA) salınımı artmasıyla karaciğerde serbest yağ asitlerinin sentezinde artış meydana gelmekte ve SYA'nın düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein-VLDL) olarak salınmasında azalmayla karaciğerde yağ birikimi meydana gelmektedir (Rao and Reddy 2001). İnsülin direnci NAFLD patogenezinde ve ileri evrelerinde anahtar rolünde olduğu düşünülmektedir.

Hastalıkla ilgili ilk olarak “Two Hit Hypothesis” iki vuruş hipotezi ile NAFLD patogenezi ilk olarak 1998 yılında Day ve James tarafından açıklanmıştır (Day 1998). İki-vuruş hipotezi; insülin direnci, beslenme faktörleri, genetik ve epigenetik faktörler, adipoz dokudan salgılanan hormonlar ve bağırsak mikrobiyotasının da dahil olduğu bir teoridir (Schwimmer, Celedon et al. 2009). İnsülin direnci ile artan serbest yağ asitleri tarafından meydana gelen steatoz karaciğer için ilk vuruştur (Sonsuz 2005). Hepatositlerdeki lipid birikiminin ciddi derecede artarak toksik düzeye ulaşmasıyla da hepatosit içinde inflamasyon ve oksidatif stres oluşumu başlar. Bir dizi reaksiyon sonrası sonuçta serbest radikaller ortaya çıkarak hepatosit hasarıyla steatohepatit meydana gelmektedir (Buzzetti, Pinzani et al. 2016). Karaciğerde fibrozis/NASH gelişiminde rol oynadığı düşünülen ikinci vuruş teorisidir (Neuschwander-Tetri 2017). Günümüzde hastalığın patogenezinde kabul edilen iki vuruş hipotezi yerini ‘multiple-hit’ yani çoklu vuruş teorisine bırakmaktadır; bu teoride hücrel inflamasyon ve insülin direnci eş zamanlı meydana geldiği; insülin direnci, beslenme faktörleri, adipoz dokusu hormonları, genetik ve epigenetik unsurların bu hipotezde etken olduğu gösterilmektedir (Alam, Mustafa et al. 2016). Hastalığın patogenezinin klasik görünümü, enerji alımı ile harcanması arasındaki orantısızlığın bir neticesi olan obezitenin NAFLD patogenezi üzerindeki etkisini vurgularken, mevcut çalışma, metabolik endotoksinler ve düşük

dereceli inflamasyonun altını çizmektedir zira hepatik barsak aksı yoluyla barsak bütünlüğünün bozulması hastalığın gelişimine neden olmaktadır (Kirpich, Marsano et al. 2015).

Klinik Bulgular

Genellikle semptom bulunmasa da, nadir de olsa bazı hastalarda halsizlik, karında rahatsızlık hissi gibi semptomlar görülebilmektedir.

2.1.3. Tanı

NAFLD, genelde semptomsuz seyretmekle beraber fizik muayene bulgularında obezite ve %75 gibi bir oranla hepatomegali saptanabilmektedir. Kimi hastalarda halsizlik ve sağ üst kadrın ağrısı görülmektedir. NAFLD, hiperlipidemi ve diyabete eşlik ettiği sıkça görülse de sağlıklı vücut ağırlığına sahip ek hastalığı olmayan kişilerde hatta çocuklarda bile görülebilmektedir (Güngör and Türker 2016).

NAFLD'li bireylerin laboratuvar değerleri incelendiğinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) sonuçlarında sapmalar görülebilmektedir. Ancak bazı hastalarda transaminaz seviyelerinin tamamen normal olduğu da görülebilmektedir. Anormal sapmalar görülen hastalarda bu değerler normalin 2-3 katı kadar bir yüksekliğe çıksa da genellikle AST'nin ALT'ye oranı 1 'in altında olmaktadır. Bu oranın 1 'in üstüne çıktığı durumlarda hastada ileri evre karaciğer hastalığı ya da alkole bağlı karaciğer hasarı mevcuttur. Alanin aminotransferaz seviyesi üst sınırı erkeklerde 35 U/L, kadınlarda 25 U/L olarak güncellenmiştir (Mottin, Moretto et al. 2004), (Ferraioli and Monteiro 2019). Hastaların %50'sinin laboratuvar bulgularında alkalen fosfotaz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği de görülmektedir (Şentürk 2004). Metabolik risk faktörleri ve obezitenin olduğu durumlarda lipit parametreleri, glukoz, açlık insülin tetkikleri yapılmalıdır (Sheka, Adeyi et al. 2020).

NAFLD ye ait özellikli klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle görüntüleme yöntemleri önemli hale gelmiştir. Yağlanma tanısı tespitinde en çok tercih edilen yöntem hem ucuz hem kolay ulaşılabilir olmasından ötürü ultrasonografidir (USG). Ancak yetersiz geldiği durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilmektedir. Fakat tüm

bu yöntemler steatozu saptamaktan başka bir bilgi vermediği için güvenilirliği sorgulanmaktadır. NAFLD için altın standart metod karaciğer biyopsisidir. NASH ve NAFLD ayrımı ve fibrozisin kanıtı için kesin olan bu metod invaziv bir girişim olduğundan olası komplikasyonların eşlik etme ihtimali göz önüne alınarak gerekliliği değerlendirilmelidir. Toplumumuzda çoğunlukla düşük dereceli NASH ya da basit yağlanmaya sahip olduğundan her hastaya biyopsi uygulanması elzem değildir. Bu gerekliliğin ayrımı da noninvaziv yöntemlerle risk belirlenerek yapılmaktadır.

USG ‘nin radyasyon içermemesi, %97 spesifite ve %94 oranında sensitiviteye (Sakamoto, Ishizaka et al. 2013), MR ‘nin ise %92.3 spesifite ve %100 oranında sensitiviteye sahip olması NAFLD tanısında en çok tercih edilen yöntemler olmalarını sağlamıştır (Schreuder, Verwer et al. 2008).



Resim 1: Sağlıklı ve yağlı karaciğerin USG görüntüsü (GÖRGÜLÜ 2019)

USG için en önemli tanı kriteri ekojenite artışıdır. Hafif ekojenite artışı grade 1, ılımlı artış ve hepatik vasküler yapılarda sönüklük grade 2, belirgin ekojenite artışı ile diyafram konturlerinde sönüklük grade 3 olarak değerlendirilmektedir (Mottin, Moretto et al. 2004), (Palmentieri, De Sio et al. 2006).

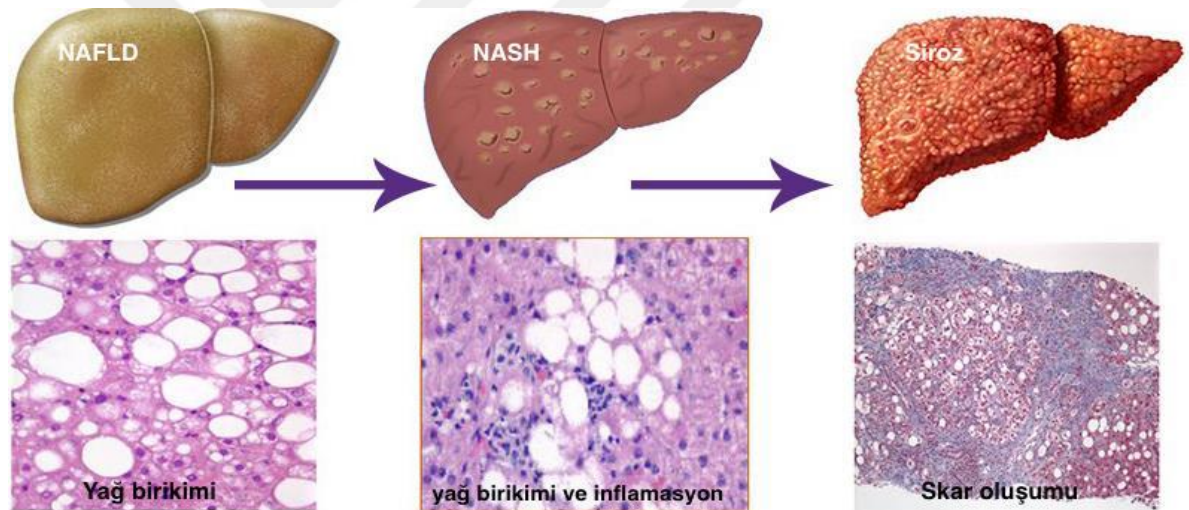
Semikantitatif skorlama yönteminin tanıya özgü kullanımından ilkin hastalığın ağırlığını belirlemek için kullanılmaktadır. Burada başlarda viral hepatitlerde kullanılan metodlardan etkilenildiği düşünülebilmektedir. Bu skorlama yöntemlerinin birincisi Brunt tarafından 1999 senesinde önerilmiş olan yöntemdir (Brunt, Janney et al. 1999). Bu sınıflama sonradan aynı yazar tarafından kısmen modifiye edilmiş olup temelde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve

Grade III olarak derecelendirilirken, fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 12) (Brunt 2004).

Günümüzde tanı amaçlı kullanılan non-invaziv testler; laboratuvar (NAFLD fibrozis skoru veya FIB-4 skoru) veya titreşim ile kontrol edilen elasyografik yöntemler (Fibroscan) önem kazanmıştır.

NAFLD fibrozis skoru; bozulmuş açlık insülin/DM varlığı, VKİ, yaş, ALT, AST, trombosit ve albümin seviyeleri kullanılarak; FIB-4 skoru ise; yaş, ALT, AST ve trombosit değerleri kullanılarak ölçülen ve hastada fibrozis derecesini anlamayı, dolayısıyla da medikal tedavi ihtiyacı olup olmadığına karar verilmesinde yardımcı olan noninvaziv testlerdir.

Steatohepatit veya ileri fibrozis riski yüksek olanlara karaciğer biyopsisi uygulanmalıdır.



Şekil 1: NAFLD, NASH ve Siroz Histopatolojisi (GÖRGÜLÜ 2019)

2.1.4. Prognoz ve Eşlik Eden Hastalıklar

NAFLD oluşumuna sebep olan veya NAFLD'nin sebep olduğu pek çok hastalık mevcuttur. Prognozu basit steatoza sahip olgularda çoğunlukla iyi seyirli iken kimi olgularda hepatoselüler karsinom ve siroza kadar ilerleme gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada karaciğer yağlanması kaynaklı olguların mortalitesi incelendiğinde toplumdaki tüm olgular içinde üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir (Sberna, Bouillet et al. 2018). Karaciğer yağlanması morfolojik yapılarına göre mikroveziküler, makroveziküler ve kombine tip olmak üzere 3 ayrı özellikte

sınıflandırılmaktadır. Mikroveziküler yağlanma sırasında, hepatositlerde küçük triacilgliserollerinin (TAG) damlacıkları birikir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, reye sendromu gibi hastalıklarda ve ilaç kullanımına bağlı (tetrasiklin, valproik asit vb.) klinik olgularda görülebilmektedir. Makroveziküler yağlanmanın sebepleri arasında alkol, ilaçlar, cerrahi sebepler; intestinal bypass cerrahi (jejunoileal ve jejunokolik bypas), bağırsak rezeksiyonu, gastropati, nütrisyonel; ani kilo kaybı, obezite, protein-enerji malnütrisyonu, diğer nedenler; karaciğer toksinlerine mesleki maruziyet olarak sayılabilmektedir (Keleşoğlu 2010).

Mikst yağlanma (daha çok polimorfonükleer ağırlıklı) ise lobüler inflamasyon ve hepatosit hasarı (balonlaşma) ile oluşmaktadır (Brunt, Tiniakos et al. 2002).

Obezite NAFLD için en güçlü risk faktörüdür. Alınan karaciğer biyopsilerinde steatohepatit ve steatoz yaygınlığı obezitesi olmayan kişilerde %3 ve %15 iken vücut kitle indeksi 30-40 kg/m² olan kişilerde sırasıyla %20 ve %65, vücut kitle indeksi 40kg/m² ve üzerinde olan kişilerde ise sırasıyla %40 ve %85 olarak kaydedilmiştir (Fabbrini, Sullivan et al. 2010).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının basit steatozdan fibroze doğru ilerlemesinin habercilerinden biri olan diyabet de NAFLD için oldukça önem taşımaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Tip 2 DM 'ye sahip hastalarda NAFLD 'nin daha agresif seyrettiği bu nedenle doğrudan bir ilişki içinde olduğu görülmüştür (Ortiz-Lopez, Lomonaco et al. 2012).

2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI VE OBEZITE

Artan plazma SYA, yağ dokusunda artan lipoliz veya karaciğer dışı dokuda lipoprotein lipaz tarafından lipoproteinlerin TAG hidrolizi nedeniyle karaciğer tarafından VLDL olarak emilmekte ve sentezlenmektedir. VLDL sentezi karaciğer kabiliyetini aştığında, karaciğerde TAG birikmektedir. Karaciğerdeki TAG seviyesi yüksek yağlı bir diyet ve açlıkla aniden artmaktadır. Çoğu durumda (örneğin açlık), VLDL salgılanması da bozulmaktadır. Bunun nedeni düşük insülin seviyeleridir (Murray, Granner et al. 2004).

Obezitede insülin direnci ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimindeki korelasyonu, yağ dokusunda lipidden zengin serbest yağ asitlerinin artan salınımı ile açıklanabilir (Demir K 2004). İnsülin normalde yağ dokusunda lipogenezi uyarır. Normal sağlıklı bireylerde açlık sırasında serbest yağ asitleri salınırken, bu SYA'leri yemekten sonra yağa dönüştürülerek insülin ile depolanır. İnsülin direncinde yemekten sonra serbest yağ asidi salgısı devam eder. Aynı zamanda yağ dokusu depoları arttıkça serum serbest yağ asidi seviyeleri de artar.

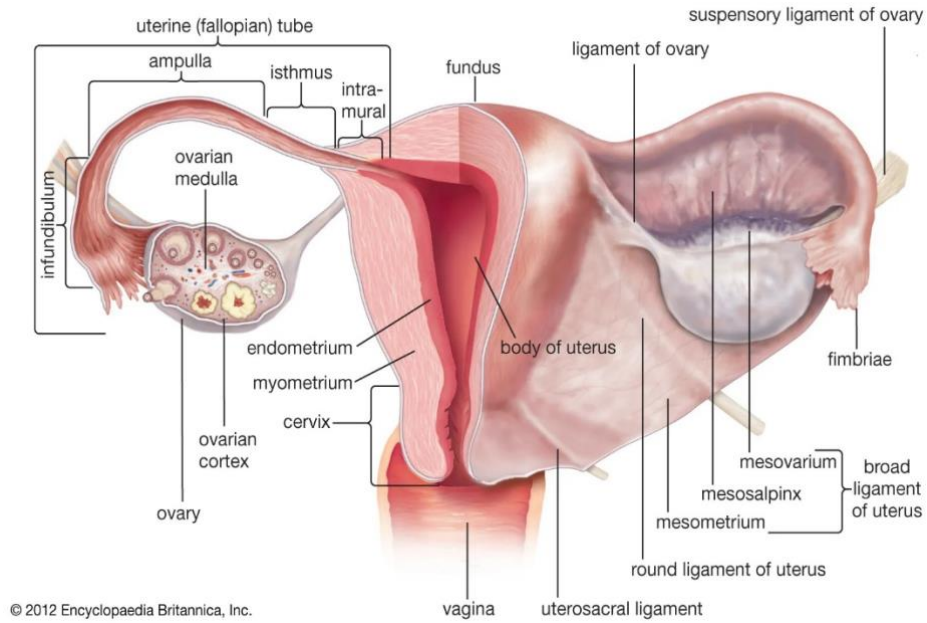
Obez bireylerde insülin direnci, ani veya hızlı kilo kaybı ve artan lipoliz, NAFLD geliştirme riskini artırmaktadır (Demir K 2004). Özellikle santral obezite durumunda yağ dokusunda serbest yağ asitlerinin atılımı artmaktadır. Bu faz sırasında, serbest yağ asitleri, karaciğerde hala insüline duyarlı esterlenmiş olarak depolanmaktadır (ilk vuruş). Artan yağlama şiddeti ile lipotoksisite gelişmekte ve oksidatif stres artmaktadır. Yağlanma varlığında oksidatif stres lipid peroksidasyonunu indüklemektedir. Hepatit, zamanla serbest oksijen radikallerini artırarak gelişmekte ve TNF- α (tumor necrosis factor) ekspresyonuna neden olmaktadır.

Tedavi

Giderek artan obezite, hiperlipidemi ve DM sıklığına paralel olarak karaciğer yağlanma sıklığı ve buna bağlı oluşabilen klinik bulgular ve hastalıkların da sıklığı son yıllarda ciddi artış göstermektedir. Karaciğer yağlanmasında tedavi seçenekleri günümüzde halen sınırlıdır. Agresif kan şekeri regülasyonu, hiperlipideminin tedavisi ve diyet uygulanması (basit yağlanma için ağırlığının >%3-5, NASH için ağırlığının >%7-10 kilo verilmeli) tedavinin temel basamaklarıdır. Bunların dışında steatohepatit veya fibrozis geliştiği düşünülen olgularda pioglitazon veya vitamin E kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalar da umut vaat edici görülmektedir. Bariatrik cerrahi uygulanması uygun hastalarda yararlı bir tedavi seçeneği olabilmektedir. (John M. Inadomi 2022). Özellikle NASH'e bağlı gelişen sirozlu hasta sayısı ve dolayısıyla karaciğer transplantasyonu endikasyonu da artış göstermektedir.

2.3. OVER TANIMI VE ANATOMISI

Over, pelvik boşlukta uterusun her iki tarafında tuba uterina ucunda yer alan ovoid şekilli bir çift organdır. Rektumun ön bölgesinde ligamantum latumun arka kısmına asılı görünümde pelvik duvara yakın bulunmaktadır. Tubal (üst) ve uterin (alt) olmak üzere iki ucu, iç ve dış olmak üzere iki yüzü, ön (mezovaryum) ve arka (serbest) olmak üzere iki kenarı vardır (Pellegatta, Bertelli et al. 2003). Tuba uterinalar ucunda yer alan fimbriyalar her iki over üzerine salınırlar ve periton boşluğundan dış ortama açıklığı sağlamaktadırlar (Kase and Disorders 2013). İnfindibulopelvik ligament overleri dış tarafından pelvik duvara, utero-ovaryen ligament ise iç tarafından uterusu bağlamaktadır. Overin sinir ve damarları infindibulopelvik ligament içinde yer almaktadır.



Resim 2: Uterus, Tuba uterinalar ve overlerin anatomisi (Encyclopædia Britannica 2012)

Overler hormon sentezi (progesteron ve östrojen) ve gametlerin üretilmesinden (gametogenez) sorumludur. Hipotalamustaki nörosekretuvar hücreler tarafından sentezlenen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofizde üretilen önemli iki hormonun salınmasını uyarır. Bu önemli iki hormon; Serum FSH ve ovulasyonda etkili, corpus luteumu ve folikül hücrelerini uyararak progesteron üretimini sağlayan lüteinize edici hormon (LH) dur (Sadler 2007).

2.3.1. Over Histolojisi, Fizyolojisi ve Embriyolojisi

Histoloji ve Fizyolojisi

Overler, yüzey epitelinin altında overi çevreleyen tunika albuginea adı verilen yapısı ile küboidal yüzey epiteli ve bağ dokusu tabakası ile çevrilidir (Auersperg, Wong et al. 2001). Damardan yoksun ve kollajen fibriller içeren bu tabaka, over yüzeyinin karşısında yer alır ve yaşla birlikte kalınlaşır (Erdoğan, Hatipoğlu et al. 1996).

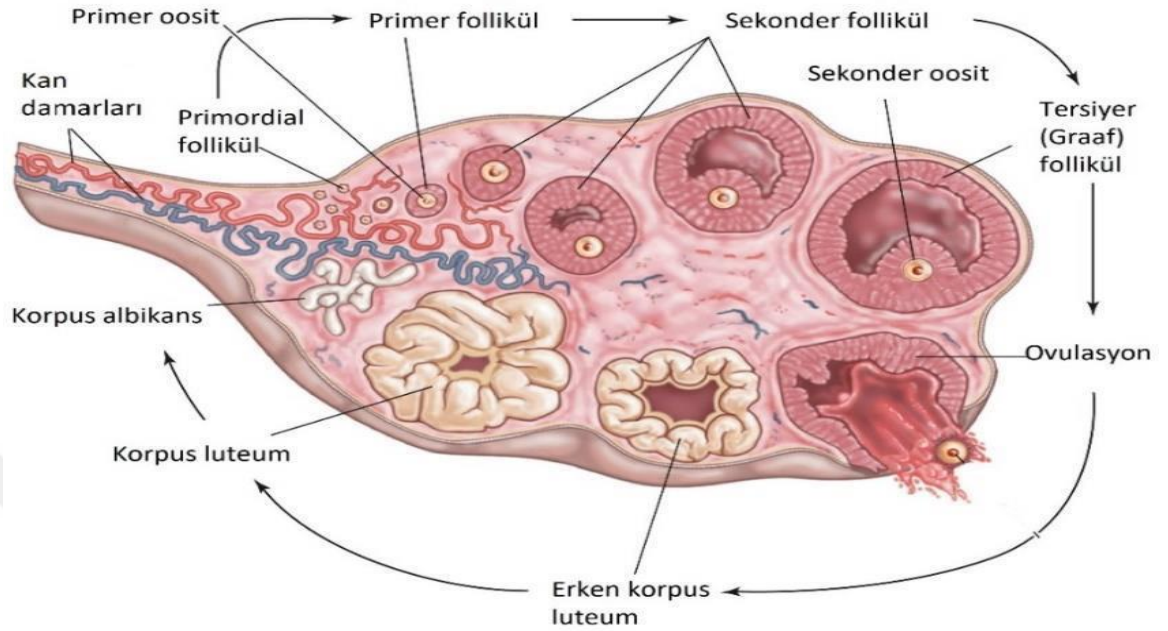
Histolojik olarak ovaryum, aralarında net bir sınır olmayan korteks ve medulla olmak üzere iki farklı kısma ayrılmaktadır (Fawcett and Jensch 2002). Hilustan overlere ulaşan lenf ve kan damarları, sinir lifleri, interstisyel ve bağ dokusu hücrelerinden oluşan korteks hilar hücreleri ile androjen salgılanmasından da sorumludur (Erkoçak 1984). Medullayı saran ve ovaryumun asıl işlevsel tabakası olan korteks ise ovaryum foliküllerini (primordial folikül, büyüyen folikül, olgun (graaf) folikül), dejenerasyon ve atreziye uğramış folikülleri, corpus luteum ve corpus albicans yapıları ile sıkı bağ dokusu yapısındaki stromayı içermektedir. Korteks stroması içinde elastik ve kollajen lifler, iğ biçimli stroma hücreleri ve retiküler bir lif ağı bulunmaktadır (Eşrefoğlu 2016).

Ovaryumda, histolojik gelişim aşamalarına göre 3 farklı tipte folikül bulunmaktadır;

- 1- Primordial Folikül
- 2- Büyüyen Folikül
 - a- Primer Folikül
 - Unilaminar (erken ya da tek katmanlı) foliküller
 - Multilaminar (geç ya da çok katmanlı) foliküller
 - b- Sekonder (Antral) Folikül
- 3- Olgun (Graaf) Folikül

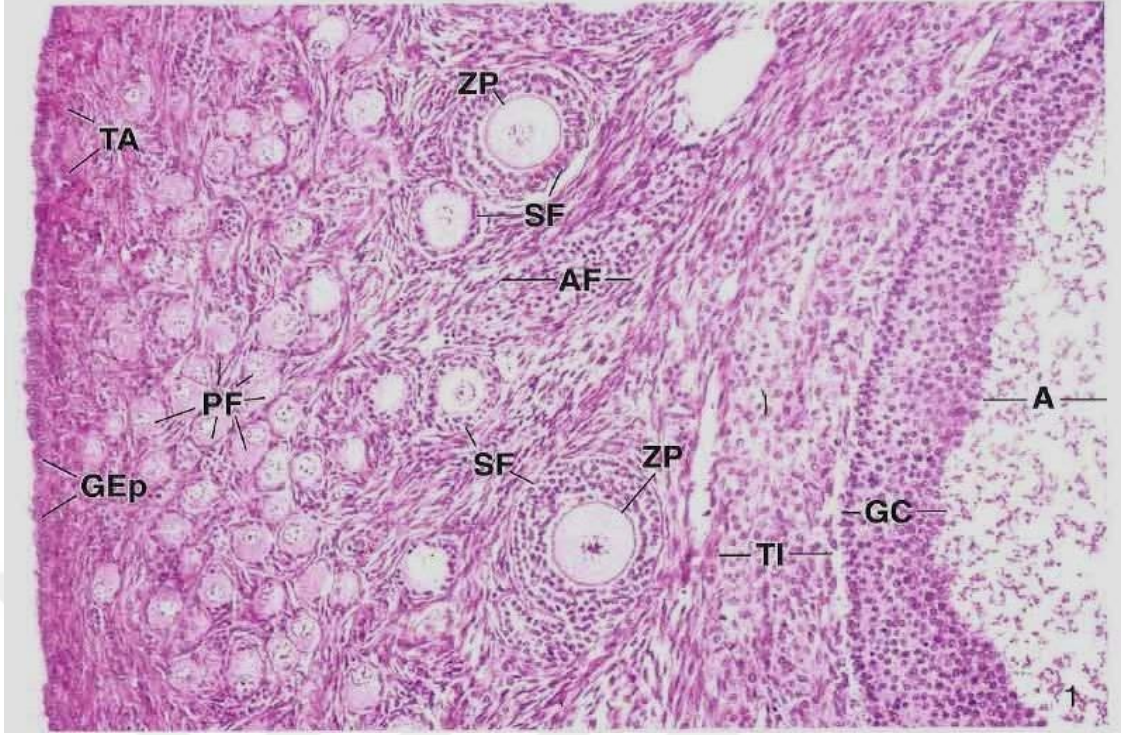
Ovaryumların fizyolojik işlevleri, oositin döngüsel migrasyonu ve steroid yapıda estradiol (E2) ve progesteron üretimidir. Oosit atılması ve hormon üretimi folikülün tekrarlayan olgunlaşması, regresyonun tekrarı ve corpus luteum oluşması için

gereklidir. Over stroması LH ve hCG (insan koryonik gonadotropin) hormonuna androjen sentezi yaparak yanıt vermektedir (Taylor, Pal et al. 2019).



Şekil 2: Ovaryum foliküllerinin gelişimsel döngüsü (Ross and Pawlina 2011)

Ovaryum parankiminin granüloza hücreleri ile foliküler hücreler arasında karşılıklı sinyalleşmeyi sağlayan gap-junction denilen özel boşluk bağlantıları vardır (Liu and Li 2010). Granüloza hücreleri bu boşluk bağlantılarından folikül hücrelerini beslemektedir. Granüloza hücreleri bazal membranda yer aldıkları için foliküler hücrelerden kolayca ayırt edilmektedirler (Nishida, Nishida et al. 2006). Overin stromal hücreleri olan teka hücreleri, overin spesifik endokrin hücreleridir. Tekal hücrelerin ana işlevi, steroid hormonları üretmektir (Bukovsky, Caudle et al. 2004). Tekal hücreler tarafından salgılanan iki temel steroid hormon progesteron ve östrojendir. Bu iki hormon hipotalamustan salınan GnRH ile hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH 'a yanıt olarak salgılanır. Tüm bu hormonlar ovulasyonu, gebeliğin başlamasını ve devamını, üreme hücrelerinin gelişimini ve olgunlaşmasını sağlar (Uzumcu and Zachow 2007).



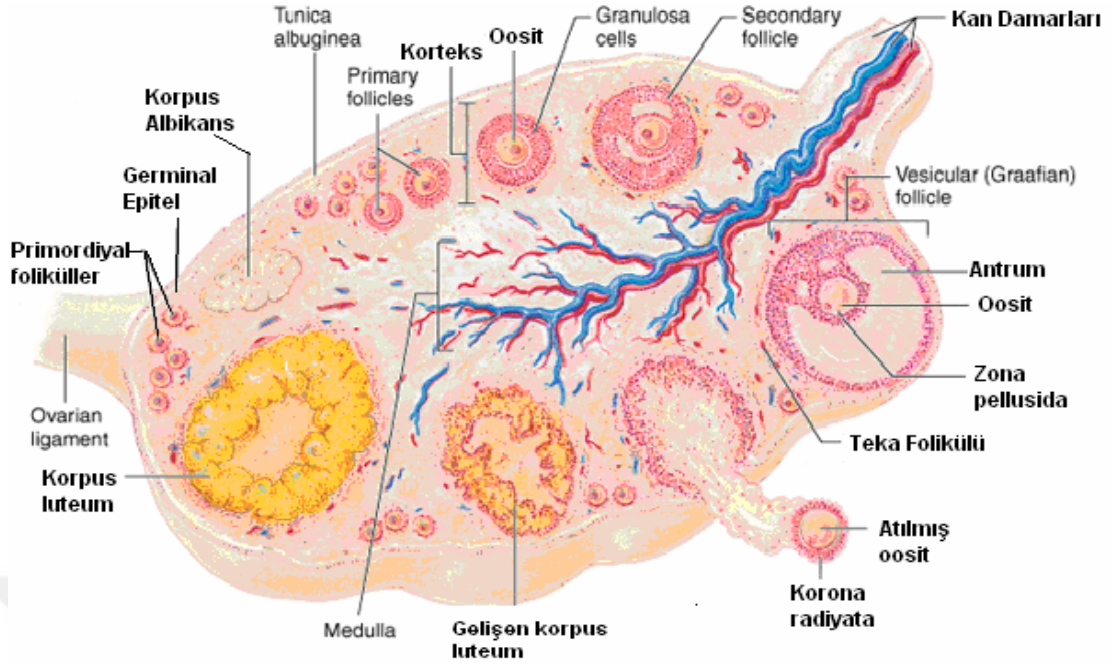
Şekil 3: Ovaryum dokusunun histopatolojisi (H&E) A: Antrum, GEp: Germinal Epitel, AT: Atretik Foliküller, TA: Tunika Albuginea, TI: Tunika İterna, ZP: Zona Pellusida, PF: Primordial Foliküller, SF: Sekonder Foliküller, GC: Granüloza hücreleri (Ross 2003)

Embriyolojisi

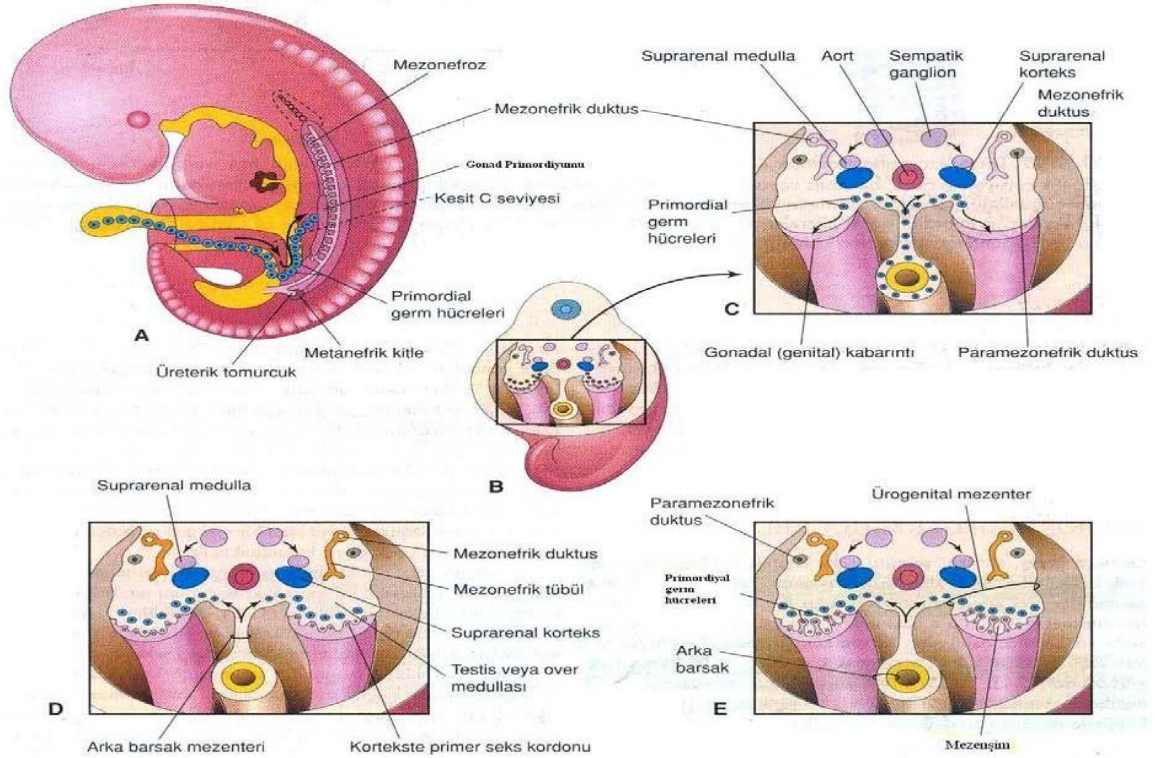
Over oluşumunda 3 temel kısım yer almaktadır. Bunlar yolk kesesinden gelen germ hücreleri, genitoüriner kıvrımın epitel ve mezenkimal germ hücreleridir. Germ hücreleri oositleri oluştururken, germinal epitelden kaynaklanan granüloza mukoza hücreleri ile çevrilmektedirler. Granüloza hücreleri de mezenkimal dokudan teka hücreleri ile çevrilmektedirler. Gonadlar en başta bir çift boylamasına sırt olarak gonad epitelinin proliferasyonu ve alttaki mezodermin yoğunlaşması ile gonadal ve genital kabarıklık olarak görünmektedir. Primordial germ hücreleri, insan embriyonik gelişiminin erken evrelerinde trofoblastlara yakın yolk kesesi duvarındaki endodermal hücre arasında meydana gelmektedir. Burada çoğalan primordial germ hücreleri ameboid hareketlerle gelişen gonadlara beşinci haftada ulaşmakta ve altıncı haftada ise gonadal kabarıklıkları kaplamaktadırlar. Primordial germ hücreleri, gonadların testislere veya overlere farklılaşmasına neden olma etkisine sahiptir. Germ hücreleri on beşinci haftaya kadar mitozla çoğalıp oogonium

ve primer oositlere dönüşürler. Eş zamanlı olarak epitel hücrelerinden kaynaklanan foliküler hücreler yüzey epitelinden aşağı doğru göç ederek germ hücrelerini sararlar. Foliküller gonadotropinlerin etkisiyle büyüyerek 36. Gebelik haftasında overin içini doldururlar (Bebek 2006). Her iki over yaklaşık 500.000 primordial folikülünde, primer oositler mayoz-1 'in profazına girer ve puberteye kadar beklerler. Pubertede ovulasyonla metafaz-2 evresine kadar ulaşan oositler döllenme gerçekleşirse eğer mayoz-2 'yi de tamamlarlar.

Yenidoğan bir kız çocuğunun overlerinde ortalama 700.000 ile 2.000.000 arasında primer oosit bulunmaktadır. Ancak zamanla giderek azalmakta ve pubertede 400.000 kadar kalmaktadır. Bunlardan sadece 400 adeti ovulasyonla sekonder oosit olarak atılmaktadır (Scott, Hodgen et al. 1990). Folikül sayısı 1000'in altına düştüğünde ise menapoz başlar. Menopozdan sonra geri kalan oositler ise birkaç yıl içinde tümüyle yok olur (Oktem and Urman 2010).



Şekil 4: Ovaryumun şematik Yapısı (2007)



Şekil 5: haftalık embriyoda primordial germ hücrelerinin göçü (Moore and Persaud 2009).

2.3.2. Over Rezervi

Over rezervi (OR), menstrual siklusun foliküler fazının geç döneminde oositlerdeki sayı, kalite ve üreme potansiyelini yansıtmaktadır (Committee (2015).

Primordial fazda başlayan folikülün morfolojik olarak tanımlanmış primer, preantral ve antral fazlarından ilerleyerek preovulatuvar veya graaf fazla sonuçlanan foliküler süreci içeren folikülogenez ve gelişen folikülde steroid hormon sentezi aktivitesi olan steroidogenez işlevlerini gerçekleştirebilecek foliküllerin kalitatif ve kantitatif niteliğini göstermektedir (Lass 2001).

Embriyoda beşinci hafta sonunda gonad taslağına ulaşan primordial germ hücreleri burada bölünüp çoğalarak yaklaşık 7 milyon oogoniuma dönüşmektedir. Gebeliğin yedinci ayında oogoniumların büyük çoğunluğu primer oositlere dönüşürken bir kısmı da programlanmış hücre ölümü ve atreziye uğrayarak 300 bin oosite kadar sayısı azalmaktadır.

Over rezervini belirlemede Anti-Müllerien hormon (AMH), inhibin B (INHBB), estradiol, basal serum folikül stimüle edici hormon gibi biyokimyasal parametreler ve ovaryum hacmi, antral folikül sayısının ultrasonografik ölçümü gibi yöntemler kullanılmaktadır. Over rezervinin araştırılmasına neden olan sebepler; ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, geçirilmiş over cerrahisi, frozen pelvis, açıklanamayan infertilite, obeziteye bağlı over fonksiyonundaki değişiklikler, kemoterapi, radyoterapi, sistemik hastalıklar, prematür menapoz genetiği ve otoimmün hastalıklardır.

Obezite; hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabet, karaciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklara neden olabildiği gibi reproduktif sistem üzerine de bir çok olumsuz etki göstermektedir (Guh, Zhang et al. 2009). Adipoz dokudan salgılanan leptin, insülin gibi androjen üretimini artırarak over fonksiyonu üzerinde etki göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda VKİ'nin in vitro fertilizasyon (IVF) ve dolayısıyla over rezervi üzerine de etkileri söz konusu olmaktadır (Pasquali, Gambineri et al. 2006).

Kötü ovaryan cevabı saptayabilmek için Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) konsensusu ile Bologna kriterleri oluşturulmuştur (Ferraretti, La Marca et al. 2011).

Bologna kriterleri; anormal OR test sonucu (serum AMH<0,5-1,1 ng/mL veya AFC<5-7), daha önce ovarian stimülasyon <3 oosit eldesi, yaş >40 veya DOR için diğer risk unsurlarının varlığı.

IVF uygulanan hastalarda kötü prognoza sahip hasta grubunu öngörmek amacıyla bir grup klinisyen ve embriyolog tarafından kullanılan başka bir tanı sınıflandırması ise POSEIDON (Patient Oriented Strategies Encompassing Individualize Oocyte Number) kriterleri olarak bilinir. Bu sınıflamada hastalar over rezerv belirteçleri (AMH ve AFC), yaş ve ovarian stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısına göre 4 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. ESHRE’ ye göre azalmış over rezervine sahip hastalar “düşük prognozlu” hasta sınıflamasında yer almaktadır (Zegers-Hochschild, Adamson et al. 2017).

POSEIDON kriterlerinin amacı embriyolog ve bazı klinisyenler için IVF’de başarı şansı düşük olan hasta grubunu belirlemede ve tedavi planını bireyselleştirmede yol gösterici olmaktır (Alviggi, Conforti et al. 2018).

<u>GRUP 1</u> <35 yaş AFC ≥5 AMH ≥ 1,2 ng/ml	<u>GRUP 2</u> ≥35 yaş AFC ≥ 5 AMH ≥ 1,2 ng/ml
<u>GRUP 3</u> <35 yaş AFC < 5 AMH < 1,2 ng/ml	<u>GRUP 4</u> ≥35 yaş AFC < 5 AMH < 1,2 ng/m

Şekil 6: POSEİDEON kriterleri’ne göre hasta sınıflandırmaları (Arica 2020)

2.3.3. Over Rezerv Belirteçleri

Günümüzde over rezervi belirteci olarak menstrual siklusun 2 veya 3. günü transvajinal USG ile overlerde antral folikül sayımının yapılması, yine menstruasyonun ikinci ve üçüncü günü FSH, E2 hormon testlerine bakılması ve menstruasyonun herhangi bir döneminde yapılabilen AMH ölçümü seçenekleri kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda AMH ve FSH ölçüm testleriyle bir değerlendirme yapmayı tercih ettik.

Antral Folikül Sayımı (AFC)

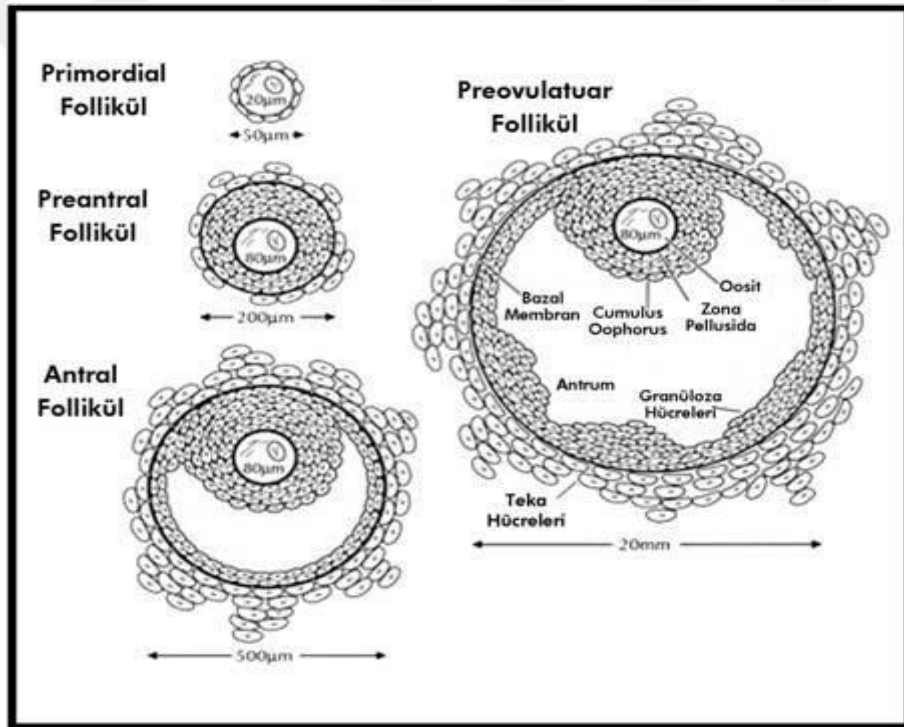
Foliküler sayım, transvajinal ultrason ile incelenen her iki overde foliküler fazın başlangıcındaki antral folikül sayısının belirlenmesidir. Transvajinal ultrason ile folikül sayısı alınırken, bazı araştırmacılar folikülün 2 boyutlu ultrason ölçümünü 2-10 mm olarak kabul ederken, bazı araştırmacılar 2-6 mm ölçümünü kabul etmektedir (Frattarelli, Levi et al. 2003), (Aflatoonian, Oskouian et al. 2009)

Histolojik olarak overdeki AFC primordial folikül sayısı ile orantılı olduğu gösterilmektedir. İlerleyen yaşla birlikte primordial folikül havuzunun azalmasıyla AFC nin da azalacağı düşünülmekte ve bazı çalışmalarla ortaya konulmaktadır (Reuss, Kline et al. 1996). Bu nedenle folikül sayısı OR ile ilgili dolaylı bilgi sağlamaktadır; düzenli menstrual siklusa sahip kadınlarda mensin 2. gününden 4. gününe kadar yapılan transvajinal ultrasonda 4-10 arası antral folikül saptanırsa over rezervi iyi kabul edilmektedir (Broekmans, de Ziegler et al. 2010) IVF hastalarını dahil eden pek çok çalışmada düşük AFC'nin; kötü OR'yi tahmin etme de etkili olduğu gösterilmektedir (Mutlu and Erdem 2012) (Bancsi, Broekmans et al. 2002).

Bancsi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mensin 3. gününde incelenen antral folikül sayısının kötü over rezerv prognozunu belirlemede yaş ve endokrin belirteçlerinden daha iyi prognostik değere sahip olduğu gösterilmekte ve yine aynı çalışmada 3. gün incelenen FSH ve AFC'nin düşük overyal yanıt ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkilerinin olduğu bulunmasına rağmen gebelik ile benzer ilişkileri tespit edilememektedir (Bancsi, Broekmans et al. 2002). Benzer çalışmalar incelendiğinde Broekmans ve ark. yapmış olduğu bir derlemede AFC için alt limit değer 3-4 folikül kabul edilirse DOR sensitivitesinin %9-73, spesifitesinin ise %73-100 olduğu gösterilmektedir (Broekmans, Kwee et al. 2006).

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) over rezervine olan cevabı belirlemek için kullanılan markerların değerlendirildiği bir çalışmada, AFC'nin elde edilen oosit sayısı ve başarılı gebeliğin öngörülebilirliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu gösterilmekte ve markerler içinde AMH'nin tek başına kötü over rezervini öngörmeye en iyi belirteç olduğu gösterilmektedir (Jayaprakasan, Chan et al. 2012).

Kötü over rezervi ve aşırı duyarlılığın öngörülmesinde antral foliküler sayının önemli bir yeri olmasına rağmen; kolay ve uygulanabilir olmasına rağmen; siklus farklılıkları, biyolojik varyasyonlar ve deneyimi az ya da deneyimsiz klinisyenlerin değerlendirme yapabilmesi nedeni ile OR tayin etmede sorunlar ortaya çıkabilmektedir.



Şekil 7: Ovaryan Folikülogenez (Ben-Chetrit, Gotlieb et al. 1996)

Folikül Uyarıcı Hormon (FSH)

Follicle-stimulating hormone veya folikül uyarıcı hormon olarakta adlandırılan hormon hipotalamusdan salınan GnRH ile hipofiz bezi tarafından salınır. Yüksek FSH, kadınlarda üreme işlevindeki düşüşün ve yaşlanmanın en erken belirtilerinden biridir ve temel FSH hormon testi, en kolay ve en fazla kullanılan over rezerv testidir. Ancak kalitesinden çok sayısal değeri nitelemektedir.

Folikülogenezisin erken aşamasında yapılan FSH testi cinsiyete göre değişmekte ve yüksek veya düşük olması üremeyi büyük oranda etkilemektedir. Bazal FSH seviyesi siklustan siklusa değişebilmektedir. Bu durum, yüksek spesifite (%45-100) ancak düşük sensitivite (%11-86) ile karakterize edilmektedir (Pacchiarotti, Frati et al. 2014).

Normal menstrüel siklusta, gelişen foliküller arasından ovulasyon için baskın folikülün seçimi luteal fazın sonundaki FSH uyarısına bağlıdır. Bu dönemde estradiol ve inhibin değerlerindeki azalma menstrüel siklusa kadar devam eden FSH artışına yol açmaktadır. Foliküler gelişimin başlangıcında serumdaki estradiol ve inhibisyon konsantrasyonundaki artış FSH konsantrasyonunu azaltmaktadır.

Overin FSH'ye olan sensitivitesini değerlendirebilmek için en uygun dönemin, menstrüel siklusun luteofoliküler geçiş dönemi olduğu kabul edilen ikinci ya da üçüncü gününde alınan kan örneği ile değerlendirilmekte olup yüksekliği durumunda menapoza girmiş olma, klinefelter sendromu, turner sendromu, tümör varlığı, alkol, sigara tüketim fazlalığı, ateşli hastalık geçirmiş olma gibi olgular düşünülmektedir (Broekmans, Kwee et al. 2006). Siklusun üçüncü günü serum FSH'nin 10 - 15 mIU/m'den daha düşük düzeylerde olması yeterli over rezervini düşündürür. Kesin eşik değeri, testi yapan laboratuvarın referans değerine göre değerlendirilmelidir (Hurt, Guile et al. 2013). Serum FSH seviyeleri siklus içinde ve sikluslar arasında değişkenlik gösterdiği için erken foliküler faz (siklusun 2 - 4. günleri) FSH testi için en elverişli zamanlardır. 10 IU/L'den büyük FSH değerleri, stimülasyona zayıf yanıt tahmin etmek için spesifik iken; over rezervi düşük hastaları tespit etme duyarlılığı düşük olabilmektedir o nedenle tek FSH ölçümü ile ovaryan stimülasyona yanıt öngörmek yerine çoğu kez tekrar edilmesi istenir (Ayhan, Durukan et al. 2008).

Erkeklerde yüksek olması durumu ise andropoza girme belirtisi olarak değerlendirilmektedir. FSH'ın düşük olduğu durumlar ergenlik öncesi bir dönemde oluş ya da hızlı ve ani kilo kaybına bağlı hipofiz yetersizliği (hipogonadizm) veya östrojen fazlalığı gibi olguları düşündürmektedir (Freeman, Sammel et al. 2012).

Estradiol (E2)

Menstrual siklusun 2-4. günleri arasında ölçülen bazal östradiol ölçümü, over rezervinin belirlenmesinde başlı başına sınırlı bir değere sahiptir. Erken foliküler faz

esnasında E2 seviyesindeki bir artış, reproduktif yaşlanmanın belirtisi olarak foliküler gelişim ve dominant folikülün erken tercih edildiğini düşündürür. Bu nedenle, yüksek östradiol, FSH'ı baskılamasıyla yüksek olan değerin normal gibi gözükmeye algısına neden olabilmektedir (Licciardi, Liu et al. 1995). Licciardi ve arkadaşları tarafından 452 siklus içeren bir IVF çalışmasında, menstrual siklusun 3. günü incelenen yüksek E2 seviyeleri; düşük oosit sayıları ve düşük gebelik oranları ile ilişkilidir ve E2 seviyesi 75 pg/ml üstünde olan kişilerde gebelik sonucu alınamamaktadır (Licciardi, Liu et al. 1995).

Elde edilen sonuçlara göre menstrual siklusun 3. günü incelenen FSH ve E2 seviyelerinin yüksekliği over indüksiyonuna cevabın zayıf olduğunu göstermektedir (Speroff and Fritz 2005). Ancak 3. günde ölçülen östradiol düzeylerinin over rezervini belirlemedeki rolü tartışmalıdır.

Anti-Müllerien Hormon (AMH)

Anti-müllerien hormon, TGF- β (transforming growth factor beta) üyesi glikoprotein yapısına sahip bir hormondur. Erkeklerde 7. Haftada sertoli hücrelerince embriyogenez safhasında oldukça etkili olsada reproduktif dönemdeki kadınlarda intrauterin hayatın 36. haftası civarında büyük ve küçük preantral foliküllerde, küçük antral foliküllerden granüloza hücrelerince sentezlenir ve pubertede en yüksek düzeyine ulaşmaktadır (Duru, Ceyhan et al. 2008). Siklus boyunca herhangi bir aşamadaki sentezi stabil seyretmektedir. Stabil AMH değerinin menstrüal siklus sırasında dominant folikül ve corpus luteumun AMH'yi salgılamamasından kaynaklandığına inanılmaktadır. AMH; FSH, estradiol, inhibin B ve menstrüel siklus günlerine bağımlı olmadan azalmış bir değişkenlikle salgılanır (Dewailly, Andersen et al. 2014).

AMH, folikülogeneziste primordial folikül fazından preantral folikül fazına geçişte inhibitör rol oynamakta ve primordial foliküler rüptürün biyolojik regülasyonunu sağlamaktadır (Beineke 2008). Foliküler rezerv indeksi, küçük AFC'yi ifade eder ve AMH seviyesi de bununla ilişkilidir; menopoza ve yaşla beraber, primordial folikül havuzundaki sayı azaldıkça AMH seviyeleri de azalır. Bundan dolayı AMH'nin gelişmekte olan folikül sayısı ile orantılı olması over yaşlanma sürecinin de bir göstergesi olarak düşünülmektedir (Kevenaar, Themmen et al. 2007).

0,5 ng/ml' nin üzerindeki bir AMH seviyesi iyi ovaryan rezervini gösterirken, daha düşük bir seviye azalan ovaryan folikül sayısını gösterir. 0.15 ng/ml' nin altındaki değerler, ovaryan stimülasyonuna verilen yanıtın kötü olacağını gösterir (Ayhan, Durukan et al. 2008). AMH' ye zayıf yanıt vakalarını tespit etmek için ise 0,25 ng/ml' deki eşik değeri dikkate alınmaktadır (Fenkci (Fenkci 2012). Düşük AMH seviyeleri, zayıf ovaryan yanıtı için oldukça spesifiktir ancak gebelik riskini yansıtmamaktadır.

Son bir kaç yıldır over rezervinin değerlendirilmesinde özellikle AMH ölçüm testi tercih edilmektedir. En avantajlı özellikleri arasında menstrual siklusun herhangi bir döneminde yapılmıyor olması, açlık gibi koşullar gerektirmemesi, diğer hormonlardan etkilenmiyor olması gibi özellikler sayılabilmektedir. Serum AMH seviyelerinin menstrual siklus süresince değişmemesi, salınımı esnasında gonadotropinlerden etkilenmemesi ile açıklanabilmektedir. AMH' nin %67'lik sensitivite ve %92'lik spesifite ile PKOS tanısı koydurmada en önemli tanısal belirteçlerden biri olduğu öne sürülmektedir (Pigny, Jonard et al. 2006).

PKOS'lu kadınlarda AMH düzeyi ortalama 3 kat kadar bir artış göstermektedir (Hazout, Bouchard et al. 2004). PKOS, oral kontraseptif (OKS) ve GnRH agonist ilaçları, minipiller, sigara, içki, obezite, aşırı yağlı diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri, D vitamini düşüklükleri gibi dış etmenler AMH seviyesinin beklenilenden daha düşük ölçümüne neden olabilmektedir (Shaw, Stanczyk et al. 2011).

AMH, primer foliküllere geçişi engellemeye ek olarak, FSH'ye bağlı foliküler büyümeyi inhibe ederek over rezervini de etkilemektedir (Dewailly, Andersen et al. 2014). Endometriozis vakalarında hastalık şiddetiyle ters orantılı olarak düşük AMH düzeylerinin saptanması da over reaktivitesinin azaldığını gösterir. (Fenkci 2012). Dewailly 2014 yılında AMH ile ilgili yazdığı derlemede VKİ ve AMH arasında negatif bir alaka olduğu yönünde birtakım çalışmaların olduğunu ancak bu çalışmaların tutarlı olmadığını belirtmektedir (Dewailly, Andersen et al. 2014).

Doğru ölçülen AMH sonucu ile over rezervi yarar/zarar dengesini sağlayarak doğru kişiye doğru tedavi mümkün kılınabilmektedir. Böylece Yardımcı Üreme Tekniklerinde tedavi maliyeti düşecektir. Özellikle son birkaç yılda YÜT over

rezervinin kantitatif ve kalitatif tahmininde bu ölçümün oldukça yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Iwase, Hirokawa et al. 2010).

2.3.4. Düşük Over Rezervi (DOR) ve Nedenleri

Over rezervi azalmasının nedeni tam olarak bilinmemekte ancak çevresel faktörlerin etkisiyle hormonal dengesizlik oksidatif hasar folikülü atreziye götürmektedir (Filicori and Sterility 1999). Düşük over rezervi, düzenli menstruasyon görülmesi fakat oosit kalitesinde ve primordial folikül sayısında azalma olarak ifade edilmektedir (Broekmans, Soules et al. 2009). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) infertilitenin dünya çapında bir sağlık sorunu olduğunu ve hatta kanser ve kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra üçüncü en ciddi sağlık sorunu olacağını öngörmektedir. İnfertil çiftlerde, infertilite nedenini %11,5 gibi büyük bir oranla DOR olguları oluşturmaktadır (Prevention 2011). DOR, IVF sikluslarında 3-5 folikülden daha az miktarda folikül gelişiminin olması olarak da tanımlanabilmektedir. İleri yaş, genetik hastalıklar, erken menapoz (ailese) öyküsü, ooferektomi, kanser, sigara, obezite, Frajil X Sendromu, pelvik radyasyon öyküsü ve daha bir çok sebep over rezervi azalmasında söz konusu risk faktörlerindendir (Hoffman 2016).

Ovulasyon bozuklukları infertilitenin yaygın nedenlerindendir ve polikistik over sendromu anovulasyon ile ilişkili en sık görülen durumdur. GnRH pulsatilitesi genellikle PKOS'lu kadınlarda artar ve bunun sonucunda hipofiz bezinde LH ve FSH oranı da artmaktadır (Taylor, McCourt et al. 1997). PKOS'lu hastalarda, foliküler faz sırasında aralıklı olarak düşük seyreden FSH seviyeleri, androjenlerin aromatisasyonunda yetersizlik ve FSH bağımlı dominant follikül maturasyonunda başarısızlığa neden olur. Anovuluar PKOS'lu hastalarda, granüloza hücre salgısını artıran AMH, FSH'nin aromatize edici etkilerini bloke eder ve folikülün nihai olgunlaşmasına karşı koyar (Bhide, Homburg et al. 2016).

Obezite bir tanı kriteri olmasa da hastaların %80 inde PKOS prevalansını artıran bir komorbiditedir. Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, insülin gibi androjenlerin üretimini artırarak over fonksiyonunu etkiler. Oligo/anovülasyon infertilitenin birincil nedeni gibi görünse de implantasyon oranlarının azalması, azalmış oosit kalitesi ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir. Obezite; hipertansiyon,

kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi kronik hastalıklara neden olabileceği gibi üreme sistemini de olumsuz etkilemektedir. PKOS kadınların yaklaşık %5'ini etkiler ve olguların yaklaşık yarısında obezite sorunu vardır (Guh, Zhang et al. 2009) Obezite, normal vücut ağırlığının ideal vücut ağırlığından %20 fazla olması durumu ya da vücut kitle indeksinin 30kg/m² nin üstünde olması durumu olarak tanımlanmaktadır (Carmina, Koyama et al. 1992). Obezite ovulasyonu 3 farklı şekilde bozmaktadır; 1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatize olmasında artış, 2. Serbest E2 ile testosteron düzeylerinin artışına sebep olan sex hormone binding globulin (SHBG) seviyelerinde azalma, 3. Over stroma dokusunda androjen sentezinin indüklenmesiyle insülin seviyesinde artma. Obezite PKOS gelişimine yol açarken, hiperandrojenemi de obeziteyi artırmaktadır. Bu sayede obezite ile PKOS arasında bir paradoks oluşmaktadır. (İnan 2011).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) 2014 raporunda tüm IVF sikluslarında canlı doğum oranının %27 olduğu, infertilitenin nedenlerine göre canlı doğum oranında azalma ile birlikte bu oranın DOR tanılı hastalarda en düşük olup %14,6 olduğu rapor edilmektedir (Prevention 2011).

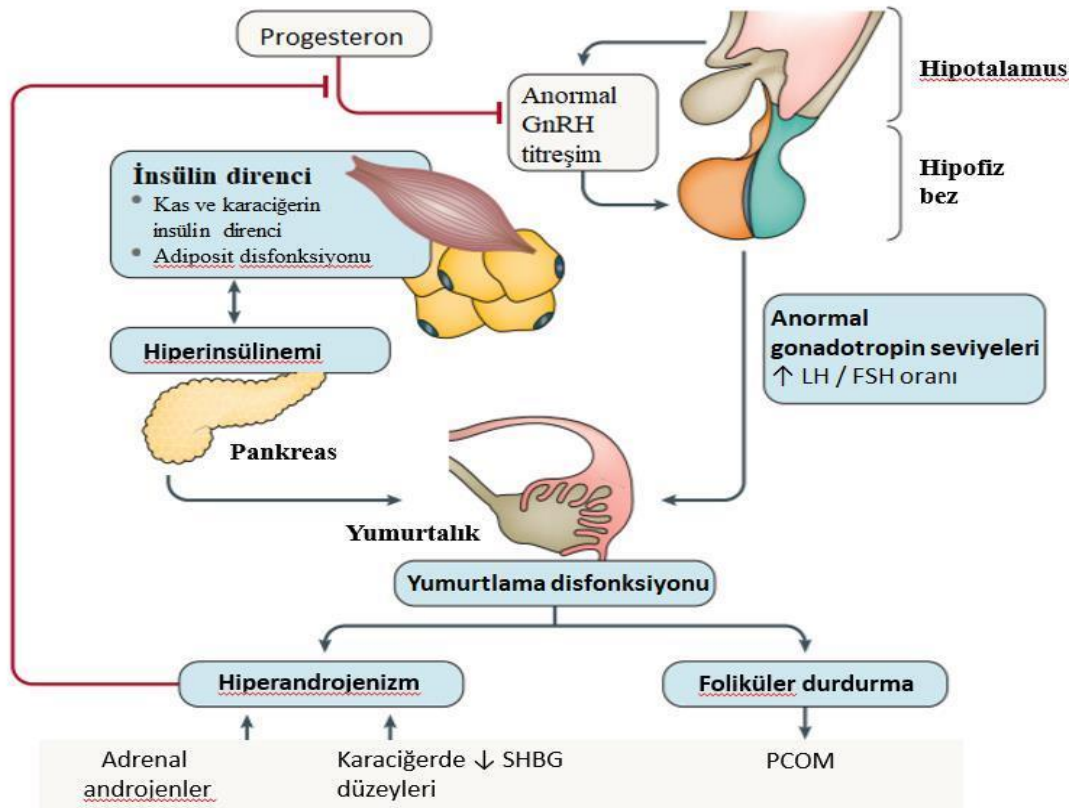
Tüm bu sonuçlar, DOR hasta gruplarına yönelik tedavi protokolü veya mevcut protokollere eklenebilecek yardımcı tedaviler geliştirilmesi gerektiğine kanaat getirmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında DOR olgularında uygulanan tedavi protokolleri tartışmalıdır (Ubaldi, Vaiarelli et al. 2014).

Literatür incelemesi yapılacak olursa düşük over rezervi tanımlamaları ve kriterleri üzerinde kesin ve tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. DOR tanımlamasında mevcut kriterlere bakılacak olursa; bazal FSH ve E2 seviyesi, AMH seviyesi, FSH/LH oranı, AFC, oosit sayısı gibi farklı kriterler kullanılmaktadır.

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

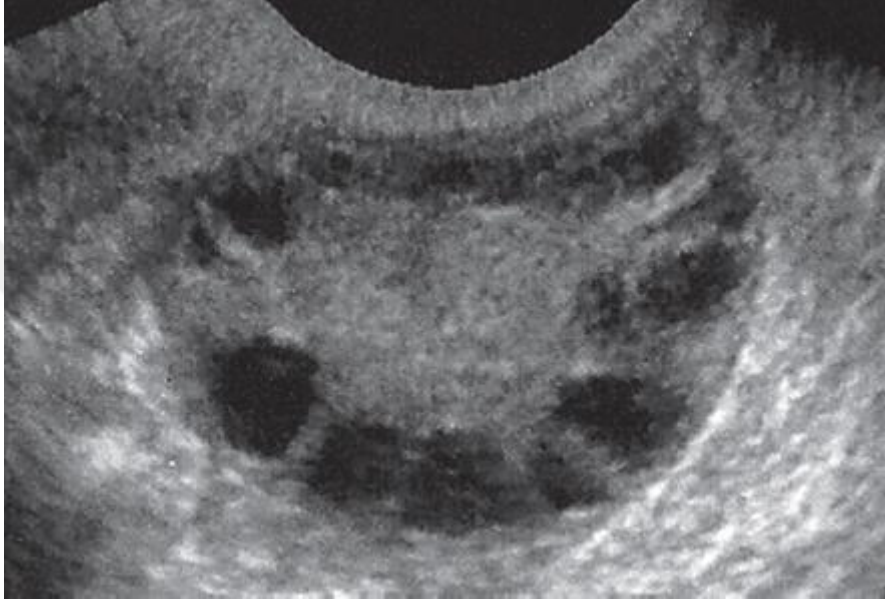
PKOS genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu düşünülen genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen hormonal bir bozukluktur. PKOS ve amenore tanımı İlk kez 1935 senesinde Stein ve Leventhal tarafından yapılmaktadır (Stein 1935). PKOS tanımlamasında, ESHRE ve ASRM tarafından belirlenen ve yaygın olarak kabul görülen tanı kriterleri kullanılmaktadır (Fauser and sterility 2004).

PKOS hastalarının en karakteristik özelliklerinden birisi 5-8 mm çapında fazlaca antral folikül yapılarının görülmesidir. PKOS, üreme çağındaki kadınlarda prevalansı %6-20 olarak görülen endokrin bir bozukluktur (Escobar-Morreale 2018) (Bozdog (Bozdog, Mumusoglu et al. 2016). Tipik görülen klinik özellikler; menstrual disfonksiyon, infertilite, hirsutizm, kronik anovulasyondur. Hipotalamus-pitüiter feedback mekanizmasının bozulmasıyla LH hipersekresyonu, premature lüteinizasyonu, anormal oosit olgunlaşması sonucu hiperandrojenizm oluşmasıdır (Palomba, Daolio et al. 2017). Hiperandrojenizm sonrası serbest yağ asitleri salgısı artar dolayısıyla kas dokusunda glikojen sentezi azalır ve insülin direnci artar (Diamanti-Kandarakis and Dunaif 2012). Hem obez hem de zayıf PKOS 'lu hastalarda sık görülmekte olan insülin direnci, PKOS 'lu hastaların %70-80 'ini oluşturmaktadır (Rojas, Chávez et al. 2014) (Belani, Deo et al. 2018).



Resim 3: PKOS patofizyolojisi. Hipotalamustan gonadotropinileasing hormonunun (GnRH) pulsatil salınımı genellikle ovulasyon disfonksiyonunu ve hiperandrojenizmi indükleyen hipofiz bezi tarafından PKOS rahatsız edilmektedir. LH'nin bu bozulan salgısı pubertede (Azziz, Carmina et al. 2016).

PKOS'u tanımlamak için over ultrasonografisi kullanılmaktadır. Polikistik over sendromunun etiyolojisi henüz netlik kazanmadığından ve multifaktöriyel olabileceğinden, erken tanı ve tedavi risk tahmini için spesifik bir plan henüz mümkün olmamaktadır. Aşırı kilo alımının, hiperandrojenik semptomların ve dismenorenin erken tedavisi klinik iyileşmeye yol açar, ancak bunun hastalığın ilerlemesini önleyip önlemediği belirsizdir (Ramezani Tehrani, Rashidi et al. 2014).



Resim 4: Tipik polikistik over morfolojisinin USG görüntüsü (Azziz, Carmina et al. 2016).

PKOS, İnfertilite ve Oosit Kalitesi

En sık infertilite nedeni olan PKOS 'da temel sebep ovulasyon düzensizliği ya da %80 gibi bir oranla görülen anovülasyondur (Melo, Ferriani et al. 2015). Hiperandrojenizm görülmeyen PKOS 'lu hastalarda çocuk sahibi olamama oranı %20 iken hiperandrojenizm görülen hastalarda %50 'dir (Şişmanoğlu and Baysal 2017). Hiperandrojenizm görülen PKOS 'lu infertil hastalarda androjen seviyeleri düşürülüp menstrual bozukluklar giderilerek fertilite sağlanmaya çalışılmaktadır.

Hiperandrojenizmin sebep olduğu GnRH salınım sıklığının artmasıyla, LH hipersekresyonu sonucu LH/FSH oranı da artmakta, HPA (Hipotalamus-hipofiz-adrenal) aksının işlevi bozulmakta ve bu da anormal granüloza hücre fonksiyonuna dolayısıyla anormal oosit maturasyonuna neden olmaktadır (Baskind, Balen et al.

2016) (Kenigsberg, Bentov et al. 2009). Androjenler foliküler gelişim için gerekli olup aşırı seviyelerde olduğunda inhibitör olarak görev yapmaktadırlar (Baskind, Balen et al. 2016) (Kenigsberg, Bentov et al. 2009) Hiperandrojenizmin sebep olduğu oksidatif stres, oosit kalitesini olumsuz etkilemektedir (Zhang, Liu et al. 2017).

Tablo 3: AMH ölçüm sonucunu etkileyen faktörler

Potansiyel Faktör	Değişkenlik durumu
PKOS (Tal, Seifer et al. 2014) (Lin, Chiu et al. 2011)	Yükseltir
VKİ-Obezite (Shaw, Stanczyk et al. 2011)	Düşürür veya değişmez
Düşük Vitamin D seviyesi (Dennis, Houghton et al. 2012)	Düşürür
Oral antikontraseptif (OKS) ilaçlar (Iliodromiti, Anderson et al. 2015) (Hagen, Aksglaede et al. 2012)	Düşürür
GnRH agonisti gibi Ovaryan supresyon (Iliodromiti, Anderson et al. 2015) (Hagen, Aksglaede et al. 2012) (Pigny, Jonard et al. 2006)	Düşürür
Alkol ((Broekmans, Soules et al. 2009)	Değişmez
Fizik egzersizi (Broekmans, Soules et al. 2009)	Değişmez
Mevcut hamilelik (Broekmans, Soules et al. 2009)	Düşürür
Geçmişte sigara içmiş olmak (Broekmans, Soules et al. 2009) (Dolleman, Verschuren et al. 2013)	Değişmez
Halen aktif sigara içiciliği (Broekmans, Soules et al. 2009) (Tsepelidis, Devreker et al. 2007)	Düşürür
Kemoterapi (Freour, Masson et al. 2008) (Anderson, Rosendahl et al. 2013)	Düşürür
Endometriyozis (Dillon, Sammel et al. 2013)	Düşürür

2.4. RAT OVERİ VE DİĞER GENİTAL YAPILAR

Anatomisi

Yetişkin ratlarda overler orta hattın ortalama 1 cm lateralinde ve böbreklerin bir kaç milimetre kranialinde içi foliküllerle dolu bilateral yerleşimli olarak bulunur. Sıçan ovaryumu yaklaşık 5 mm çapında ve ortalama 60 mg ağırlığındadır (Elmore 2016). Bilateral tuba uterinalar overlere bitişiktir ve proksimal orta hatta yaklaşıp. Over dokusuna, uçlarındaki fimbriyalar ile temas eden tuba uterinalar, bir insan tuba uterinasıyla orantılı olarak farklılık gösterir. Daha sonra servikal uca sonlanırlar. Forniks yüzeye oldukça yakındır ve vajinal derinlik ise çok kısadır (Elmore 2016).

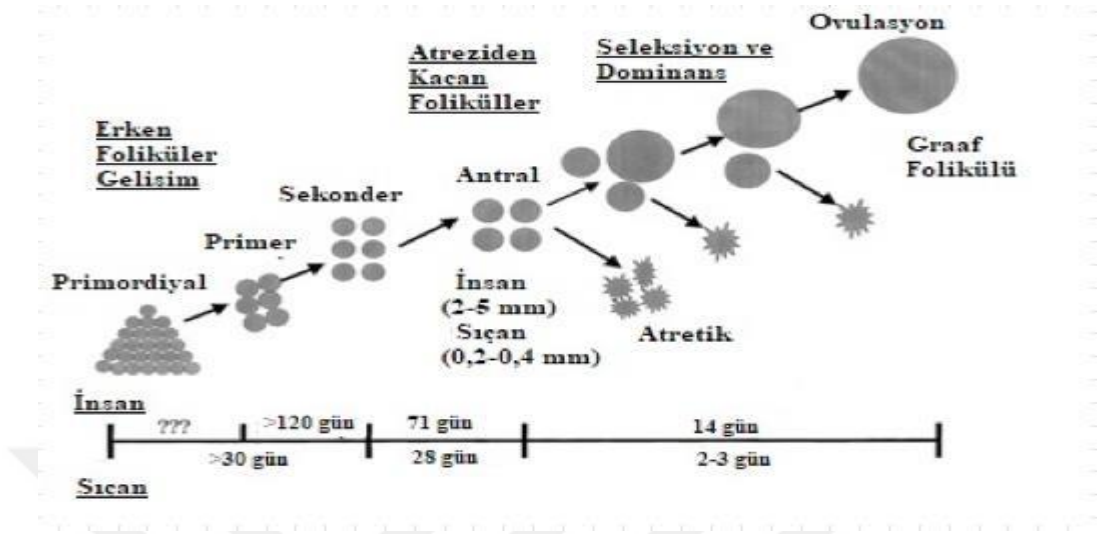


Şekil 8: Sıçanlarda uterus, tuba uterina ve ovaryum anatomisi (Löw, Molnár et al. 2016)

Embriyolojisi

Ratlarda overlerin gelişimi, insanlardakine benzer, ancak zaman farklılıkları vardır. Ratlarda gebeliğin 10. gününde genital çıkıntılar görülmeye başlar (Yiğit, Böyük et al. 2019). Doğumdan önceki 11. günde primordial germ hücreleri gonadlara göç eder ve mitotik döngülerle sayıları artar. Doğumda rat overi oogoniumlardan ve kordonlardan oluşur. Doğumdan sonraki 3. günün sonunda primordial foliküller oluşur. Yaşamın 3. gününden sonra overlerde her biri az sayıda skuamöz

pregranuloza hücresi ile çevrili yaklaşık 27 bin oosit vardır. Sayıları doğumdan 18,5 gün sonra yaklaşık 75 bindir (Guigon and Magre 2006).



Şekil 9: Sıçan ve insan ovaryumunda folikülogenez süreleri (McGee and Hsueh 2000)

2.4.1. Ratlarda Reprodüktif Parametreler ve Menstrual Siklus

İnsan ve ratlarda doğum sonrası gelişim süreci farklı ilerlemektedir. Dişi üreme sistemine bakılacak olursa ratlar poliöstrik hayvanlardır ve sürekli östrus göstermektedirler (van Cappellen 1998).

Ratlarda siklus dönemi proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere 4 evreden oluşmaktadır (van Cappellen 1998). Proöstrus evresi 12 saat sürmekte ve dişi erkeği kabul etmektedir. Metöstrus evresi yaklaşık 20-24 saat sürmekte ve dişi erkeği kabul etmemektedir. Diöstrus evresi ise 57 saat sürmektedir (van Cappellen 1998). Ratlarda puberte yaşı çevresel faktörlere, beslenmeye, yaşa ve soya göre değişiklik göstermekle birlikte iyi şartlara sahip ratlar puberteye erken erişmekte ve proöstrus evresine geçmektedir. Östrus ise bu geçişten 7 gün sonra başlamaktadır (van Cappellen 1998).

Tablo 4: İnsan ve ratlarda doğum sonrası gelişim dönemleri (Mülazımoğlu, İde et al.)

İnsan/Sıçan Dönem Adı	İnsan	Sıçan
Yenidoğan/Neonatal	0-28 gün	0-7 gün
İnfant/İnfantil	1-2 ay	8-20 gün
Çocuk/Juvenil	2-12 ay	21-32 gün
Adölesan/Peripubertal	12-16 yaş	33-37 gün
Adölesan/Geçpubertal	12-16 yaş	38-46 gün

Tablo 5: Ratlarda üreme siklusu (Elmore 2016)

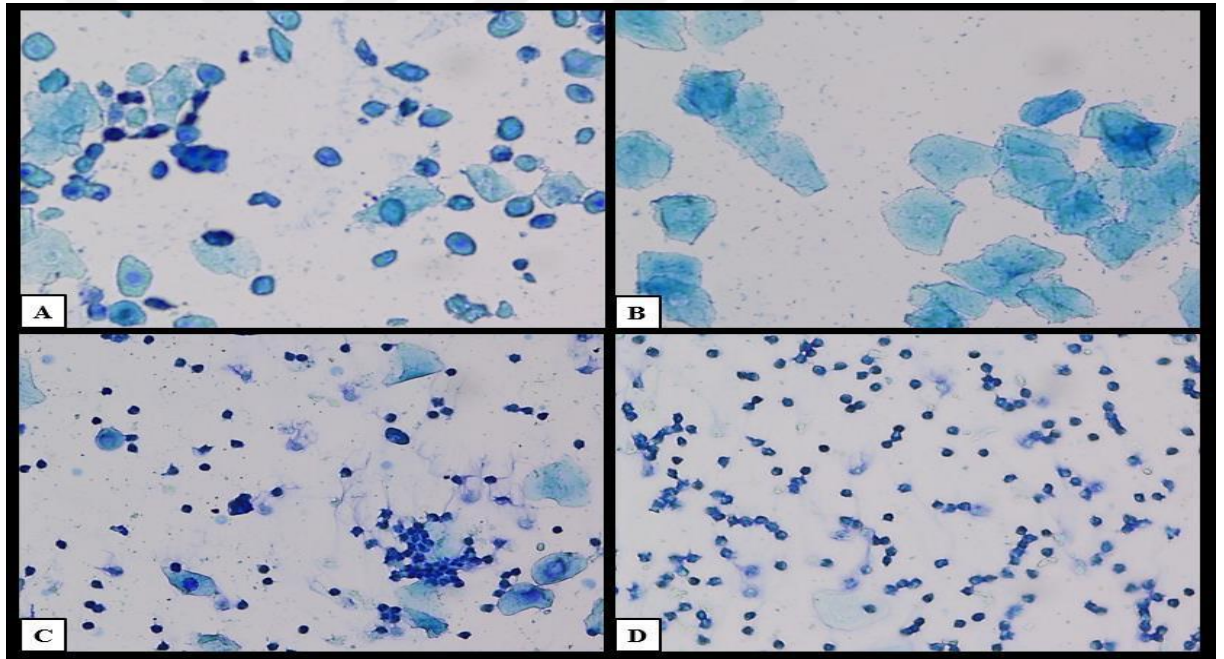
Siklus dönemi	Süre
Pubertas	2-4 ay
Seksüel siklus	4-5 gün
Proöstrus	12 saat
Östrus	12 saat
Metöstrus	20 saat
Diöstrus	57 saat
Ovulasyon	Spontan
Gebelik süresi	21 gün
Batındaki yavru sayısı	10 adet (ortalama)
Laktasyon süresi	20-22 gün

Dişi ratlarda ilk ovulasyon postnatal 35. Gündedir. Atılan oosit sayısı insanlardan farklı olarak birden çok sayıda olmaktadır (Öner 2011). Östrus evresinden 8-11 saat sonra gerçekleşmektedir (Helke 2018). Alınan ovaryum doku kesitlerinden corpus luteumun gözlemlenmesi ovulasyonun başarılı geçtiğinin göstergesidir. Ratlarda

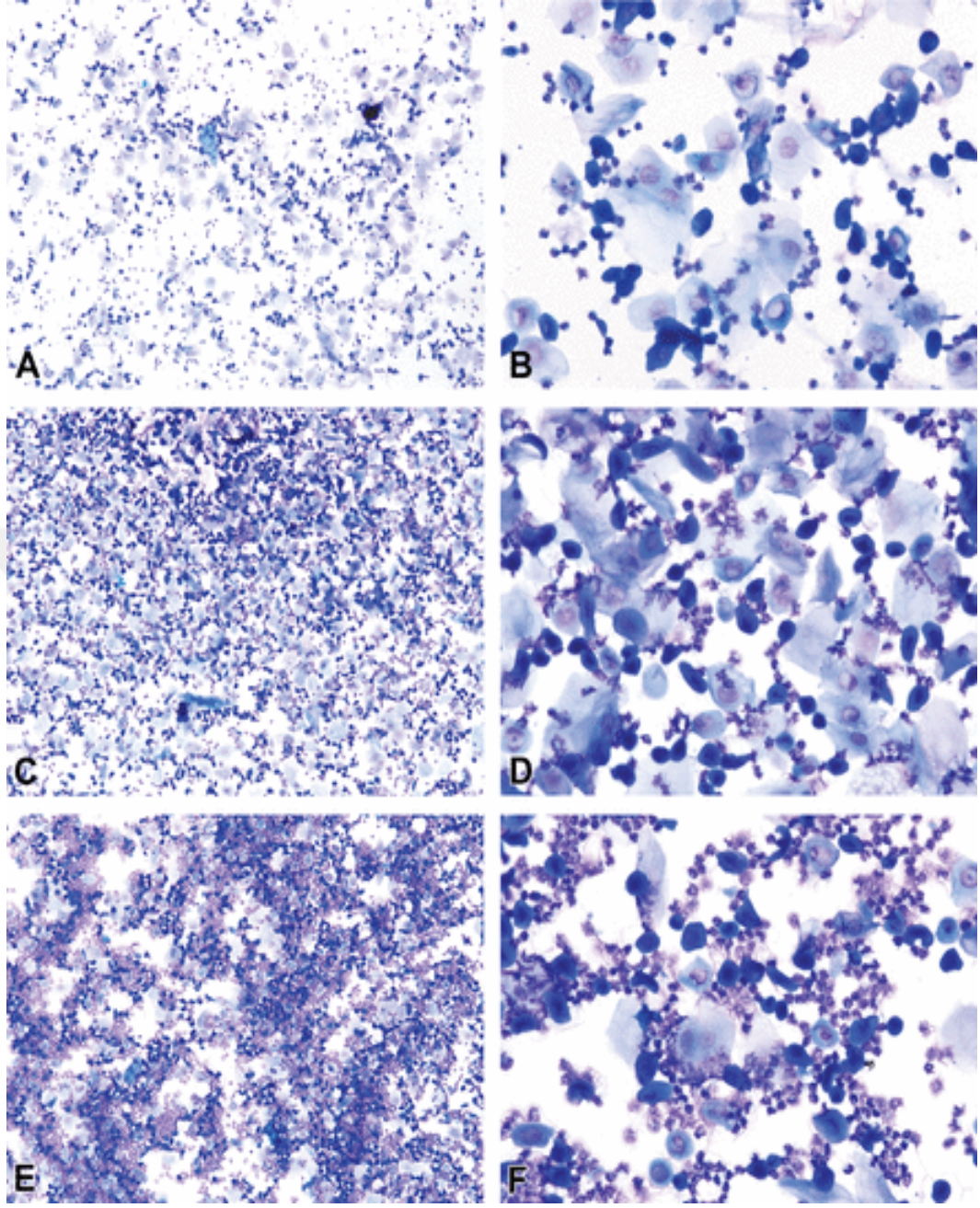
premenapozal evredeki olası düzensiz östrus siklusu, Wistar Albino cinsinde postnatal 12'nci ayda, Sprague Dawley cinsinde 8. ayda başlamaktadır. Ratlarda östrusun evreleri olan proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus evreleri vajinal smear metodu ile elde edilen vajinal epitel hücrelerinin histolojik görünümü ile ayırt edilmektedir (Cossigny, Findlay et al. 2012).

1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün	10.Gün
Östrus	Metaöstrus	Metaöstrus	Diöstrus	Diöstrus	Proöstrus	Östrus	Metaöstrus	Diöstrus	Diöstrus

Resim 5: Ratlarda düzenli menstrual siklus döngüsü (Gümüşkaya 2021)



Resim 6: A; proöstrus, B; östrus, C; metaöstrus, D; diöstrus (Gümüşkaya 2021)



Resim 7: Birkaç Sprague-Dawley sıçanından alınan vajinal smear örnekleri, Metestrus, çekirdekli ve çekirdeksiz epitel hücreleri arasında kümelenmiş nötrofillerin ortaya çıkmasıyla başlar (A, B). Fareler çok daha fazla sayıda çekirdekli epitel hücreye sahip oldu (Cora, Kooistra et al. 2015)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (SÜHADYEK) 07.10.2020 tarih ve 57 sayılı kararı ile onay alınıp tüm deneysel uygulamalar etik kurallara uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışmamızın deney aşaması 20.01.2021 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (SÜDETAM) başlatılmış olup 14.04.2021 tarihinde sonlandırılmıştır. Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün (BAP) 30.12.2020 tarihli 2020-7-24-112 sayılı kararı ile desteklenmiştir. Deney sonunda elde edilen dokuların histopatolojisi Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında ve biyokimya değerleri ise biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

3.1. DENEKLERİN ORTAMI

Deney materyali ve araştırma düzeni için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 200-250 gr ağırlığında, 3-6 aylık, 16 adet dişi Sprague Dawley rat kullanıldı. Çalışma süresince deneklerin tüm bakımları SÜDETAM'da gerçekleştirildi. Deneklerin her biri 22 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saat ışık (07:00-19:00) ve 12 saat karanlık (19:00-07:00) olacak şekilde ve kafeslerde birbirlerini görebilecek şekilde sessiz bir ortam sağlanarak özel olarak yerleştirilmişlerdir. Deney ve çalışma grupları rastgele seçilerek oluşturulmuştur. Deney boyunca çalışma grubunda hayvan kaybı olmazken kontrol grubunda 1 adet hayvan ölmüş, ölen hayvan hiçbir gruba ve çalışmaya dâhil edilmemiştir. Deney grubu (DG) 8, kontrol grubu (KG) 7 denek ile çalışmaya devam edilmiştir.

Kontrol grubuna standart rat yemi verilirken deney grubuna yüksek yağlı özel diyet ve eş zamanlı olarak gavaj yolu ile 60 gün günlük fruktoz verilmiştir. Deneklerin ağırlıkları, deney boyunca haftalık olarak tartılarak kaydedildi.

Kontrol Grubu; standart rat yemi ve içme suyu ile beslenen grup (n=7)

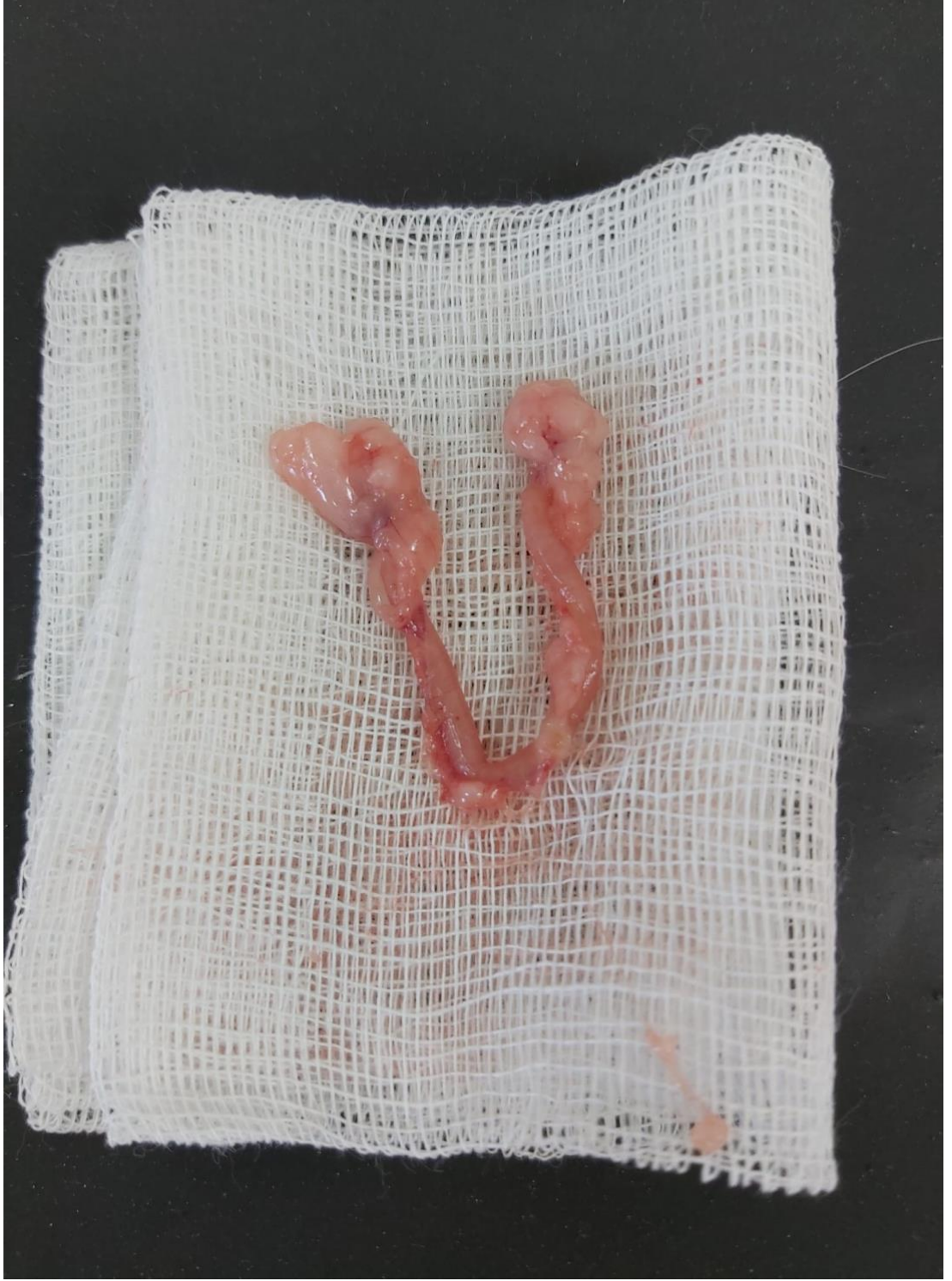
Deney Grubu; yüksek yağlı özel diyet [D12492 (%20 kcal protein, %20 kcal karbonhidrat, %60 kcal yağ), D12451 (%20 kcal protein, %35 kcal karbonhidrat, %45 kcal yağ) serili], fruktoz ve içme suyu ile beslenen grup (n=8)

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Tüm cerrahi işlemler intraperitoneal ketamin 100 mg/kg, Xylazine 10 mg/kg anestezisi altında steril koşullar sağlanarak ve aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Yeterli anestezi derinliği sağlandığından emin olduktan sonra abdomen traşı yapıldı. Deneklerin tümünde diyafram, trakeal hat hizasından ve karın orta hattından 3'er cm'lik iki adet kesi oluşturularak göğüs ve karın boşluğu açıldı. Çalışılacak dokular alınmadan önce EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)'lı, sarı kapaklı kan tüplerine deneklerden kardiyak kan örnekleri alınarak, 3000 rpm'de 8 dakika (DK) kadar santrifüj edilip plazmadan ayrılarak elde edilen serumlardan FSH ve AMH seviyeleri çalışılmak üzere aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir



Resim 8: Deney grubu 1 numaralı Sprague Dawley rat karaciğeri, grade-2 yağlanma varlığı



Resim 9: Deney grubu 1 numaralı Spraque Dawley rat overleri, PKOS varlığı



Resim 10: Deney grubu 5 numaralı Spraque Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı



Resim 11: Kontrol grubu 2 numaralı Spraque Dawley sağlıklı rat karaciğeri



Resim 12: Kontrol grubu 3 numaralı Spraque Dawley sağlıklı rat karaciğeri



Resim 13: Kontrol grubu 1 numaralı Spraque Dawley rat overleri

3.3. KAN ÖRNEKLERİ

Lee indeksine göre obezite oluşturulmuş olan ratlar deney süresinin sonunda ekssanginasyon ile sakrifiye edilmiştir. Örneklerin toplanması, çalışılan materyalin rat olması ve ihtiyaç duyduğumuz miktarda kanın parenteral kan alımına uygun olmamasından ötürü kan örnekleri; histopatolojik örneklerin alım zamanına denk getirilmiş, anestezi altında göğüs boşluğu açılan hayvanların doğrudan kalplerinden alınarak elde edilmiştir. Alınan bu kanlar EDTA 'lı kan tüplerine konularak santrifüj edilip elde edilen serumlardan FSH ve AMH seviyeleri çalışılmak üzere aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir.

Elisa

Serum AMH ve FSH düzeyleri “ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)” yöntemine dayanan ticari kitlerle (katalog no: E0456Ra ve katalog no: E0182Ra Fine Test Rat AMH ELISA Kit) üretici önerilerine göre ölçüldü.

3.4. DOKU TAKIBİ

Deney sonunda ekssanginasyon yöntemiyle sakrifiye edilen deneklerden karaciğer ve ovaryum dokuları uygun cerrahi yöntemlerle eksize edilerek öncelikle %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu (Formaldehit 100 ml; çeşme suyu 900 ml; NaH₂PO₄. H₂O 4 g; Na₂HPO₄ 6.5 gr) içinde 24 saat fikse edildi.

Fiksasyon sonrası ovaryum ve karaciğer dokuları doku takibine alındı. Parafin kesitler 59 °C 'lik etüvde (Heraeus) 2 saat sıvı parafinde (Kimetsan KIMPNB/OICP/040220) infiltrasyon amacıyla bekletilip bloklama işlemi gerçekleştirildi. Doku takibi Tablo 6 'da belirtildiği gibi uygulandı.

Tablo 6: Doku Takip Aşamaları

Doku Takip Aşamaları	
%10 luk formal	1 saat 30 dk
%70 lik alkol	45 dk
%80 lik alkol	45 dk
%90 lik alkol	45 dk
%96 lık alkol	1 saat
%99 lik alkol	1 saat 30 dk
%99 lik alkol	1 saat 30 dk
Ksilen	45 dk
Ksilen	1 saat
Ksilen	1 saat 15 dk
Parafin	1 saat 15 dk
Parafin	1 saat 30 dk
Parafin	1 saat 30 dk

3.5. KESİT ALINMASI

Hematoksilen-Eozin (H&E) boyamasında kullanılmak üzere parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2255) yardımı ile ortalama 3-5 µm kalınlığında kesitler alındı.

3.6. HEMATOKSİLEN-EOZİN BOYAMASI (H&E)

Parafin kesitler 59 °C 'lik etüvde (Heraeus) 2 saat bekletmek suretiyle fiziksel olarak, ksilende 2x5 dakika tutularak da kimyasal olarak deparafinize edildikten sonra boyama protokolüne geçildi. Hematoksilen-Eozin boyaması Tablo 7'de belirtildiği şekilde gerçekleştirildi.

Tablo 7: Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği protokolü

Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği	
Protokol	Süre
Ksilen (3 seri)	1 dk
%99 Alkol	5 sn
%96 Alkol	5 sn
%80 Alkol	5 sn
%70 Alkol	5 sn
Su ile yıkanır	3 dk
Hematoksilen	1,5 dk
Su ile yıkanır	3 dk
Eozin	20 sn
Su ile yıkanır	3 dk
%96 Alkol (2 seri)	3 sn
%99 Alkol (2 seri)	10 sn
Kurut	
Ksilen (6 seri)	3 dk
Lamel ile kapatılır	

3.7. MIKROSKOBİK İNCELEME VE FOTOĞRAFLAMA

Hematoksilen boyama işlemi sonrasında elde edilen preparatlar Nikon Eclipse 80i marka mikroskopla incelendi ve mikrograflar alınıp kaydedildi.

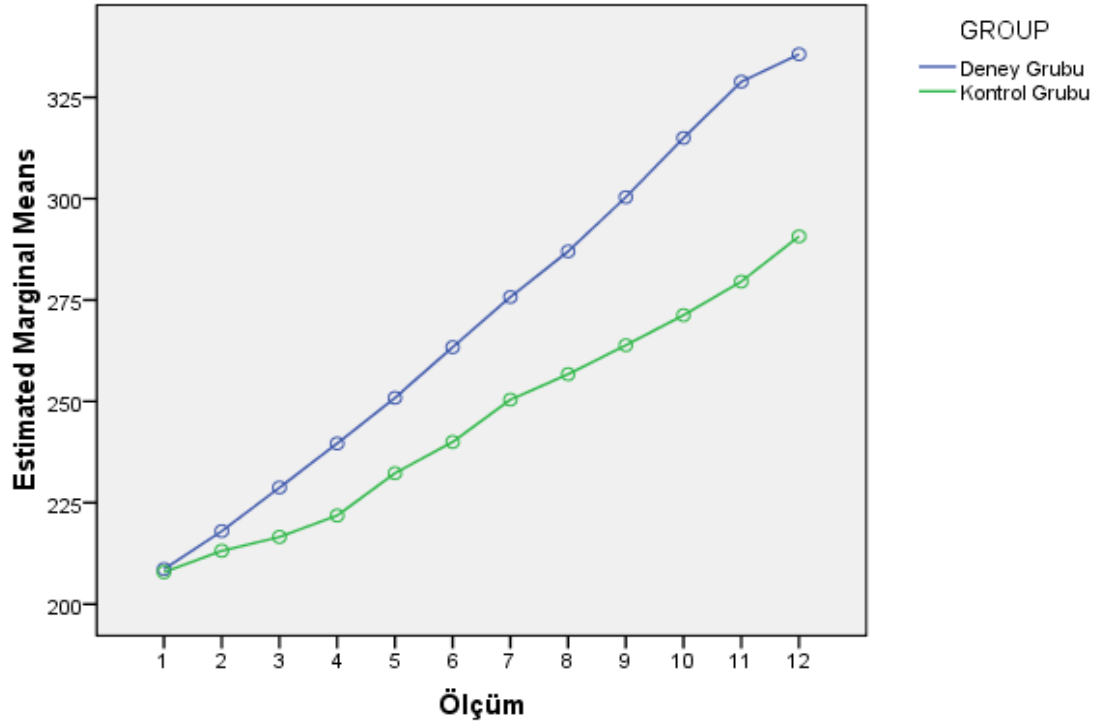
3.8. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışma boyunca her iki grupta ağırlık ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.001$). Deney grubundaki artış kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuştur ($p<0.001$). İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24,0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki grubun sürekli değişkenleri normal dağılımı Kolmogorov/Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal verilerin dağılımının karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Fisher Exact test kullanıldı. Gruplarda tekrarlayan ölçümlerin kullanımı Repeated Measures Anova Test ile değerlendirildi. $P<0,05$ olanlar anlamlı olarak değerlendirildi.

Tablo 8: Deney ve kontrol grupları vücut ağırlıkları (gr.), serum AMH (ng/ml), FSH (mIU/ml) değerleri, PKOS ve Steatoz sonuçları (mean±SD) *SD: standart deviation

		Deney Grubu	Kontrol Grubu	p
		n=8	n=7	
AMH (mean±SD)		1.25±0.70	1.97±1.25	0.211
FSH (mean±SD)		9.13±1.50	9.01±1.93	0.898
PKOS	Var (%)	6 (75)	5 (71.4)	0.876
	Yok (%)	2 (25)	2 (28.6)	
Karaciger Steatoz	grade 2 (%)	4 (50)	0 (0)	0.001
	grade 3(%)	4 (50)	0 (0)	
	Yok (%)	0 (0)	7 (100)	
Ölçüm 1 (mean±SD)		208.63 ± 6.94	207.86 ± 4.84	0.811
Ölçüm 2 (mean±SD)		218.0 ± 7.15	213.14 ± 5.08	0.159
Ölçüm 3 (mean±SD)		228.75 ± 7.32	216.57 ± 4.99	0.003
Ölçüm 4 (mean±SD)		239.63 ± 7.02	221.86 ± 4.84	<0.001
Ölçüm 5 (mean±SD)		250.88 ± 9.89	232.29 ± 2.81	<0.001
Ölçüm 6 (mean±SD)		263.88 ± 9.97	240.0 ± 3.41	<0.001
Ölçüm 7 (mean±SD)		275.75 ± 10.93	250.43 ± 3.95	<0.001
Ölçüm 8 (mean±SD)		287.0 ± 11.18	256.61 ± 4.71	<0.001
Ölçüm 9 (mean±SD)		300.38 ± 13.29	263.86 ± 6.81	<0.001
Ölçüm 10 (mean±SD)		315.0 ± 13.24	271.29 ± 6.10	<0.001
Ölçüm 11 (mean±SD)		328.88 ± 11.76	279.57 ± 7.41	<0.001
Ölçüm 12 (mean±SD)		335.63 ± 16.19	290.71 ± 7.20	<0.001

Estimated Marginal Means of MEASURE_1



Grafik 1: Deney ve kontrol grupları vücut ağılıkları (gr.)

4. BULGULAR

Bu çalışma 16 adet Spraque Dawley cinsi dişi rat ile başlamakla birlikte ikinci haftada kontrol grubundan 1 adet hayvanın ex olması nedeniyle çalışmaya 15 adet rat (DG n=8, KG n=7) ile devam edildi.

Çalışmanı başlangıcında yapılan tartımlarda kontrol grubu ratların canlı ağırlık ortalamaları 207.5 gr (max. 213 gr, min. 200 gr), deney grubu ratların canlı ağırlık ortalamaları ise 208.06 gr (max. 220 gr, min. 200 gr) olarak ölçülmüştür.

Non alkolik yağlı karaciğer oluşturmak amacı ile yüksek yağlı diyet ile beslenen deney grubu hayvanların son hafta canlı ağırlık ortalamaları 314.6 gr (max. 360 gr, min. 280 gr) olarak kaydedilmiştir. Deney ve kontrol grubu hayvanların ağırlık ölçümleri tablo 9'da verilmiştir.

Çalışma başlangıcı ile karaciğer yağlanması sonrası C.A. ortalamaları yönünde oluşturduğumuz kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de ağırlık ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Deney grubundaki artış kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuştur ($p<0.001$).

Tablo 9: Kontrol ve deney grupları ilk hafta ve son hafta tartı (gr) ölçüm sonuçları

Tarih	Deney Grubu (gr)	Kontrol Grubu (gr)
20.02.2021	200-220	200-213
07.04.2021	316-360	280-300

Deney grubu ratlarında obezite modeli oluşturmak için 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyet yem ve ilk 8 hafta früktoz gavaj verildi ve sonuç olarak %50' nin üzerinde bir ağırlık artışı sağlandı (DAĞ 2017). 20.01.2021 tarihinde deney grubu rat ağırlıkları 200-220gr arasında iken 07.04.2021 tarihinde bu ağırlıklar 316-360gr arasında seyretti.

4.1. BIYOKİMYASAL BULGULAR

Tüm biyokimyasal işlemler Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

4.1.1. Serum AMH Düzeyleri

Çalışma sonunda elde edilen serumlardan AMH seviyeleri değerlendirildiğinde deney grubu (n=8) serum AMH seviyesi ortalamasının 1.25 ± 0.70 , kontrol grubu (n=7) serum AMH seviyesi ortalamasının ise 1.97 ± 1.25 olduğu görüldü (Tablo 10). Deney ve kontrol grubu serum AMH seviyeleri değerlendirildiğinde deney grubu AMH seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüş fakat over rezervi açısından istatistiksel anlamlı bir fark kaydedilmemiştir.

Tablo 10: Deney ve kontrol grupları serum AMH değerleri (ng/ml)

	amh (ng/ml)
Deney 1	2,692
Deney 2	0,7296
Deney 3	1,576
Deney 4	0,7941
Deney 5	0,6181
Deney 6	0,8747
Deney 7	1,722
Deney 8	1,018
Kontrol 1	2,925
Kontrol 2	2,38
Kontrol 3	4,206
Kontrol 4	1,246
Kontrol 5	1,384
Kontrol 6	0,9494
Kontrol 7	0,7367
Kontrol 8	Ex

4.1.2. Serum FSH Düzeyleri

Çalışma sonunda elde edilen serum FSH seviyeleri değerlendirildiğinde; deney grubu (n=8) serum FSH seviyesi ortalamasının 9.13 ± 1.50 , kontrol grubu (n=7) serum FSH seviyesi ortalamasının ise 9.01 ± 1.93 olduğu görüldü (Tablo 11). Deney ve kontrol grubu serum FSH seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında over rezervi açısından anlamlı bir fark kaydedilmemiştir.

Tablo 11: Deney ve kontrol grupları serum FSH değerleri (mIU/ml)

fsh (mIU/ml)	
deney1	6,702
deney2	9,071
deney3	8,877
deney4	10,05
deney5	11,65
deney6	7,7
deney7	9,895
deney8	9,1350
kontrol1	6,484
kontrol2	11,4
kontrol3	11,11
kontrol4	9,461
kontrol5	7,625
kontrol6	7,216
kontrol7	9,816
kontrol8	Ex

4.2. HISTOPATOLOJİK BULGULAR

Yaptığımız çalışmada yüksek yağlı diyet verilen ratlarda karaciğer yağlanması olduğu histopatolojik olarak saptanmıştır. Doku kesitlerinden elde edilen bulgulara göre oluşan yağlanmanın intrastoplazmik, mikroveziküler ve yer yer de makro-

mikroveziküler yağlanma şeklinde olduğu yönündedir. Tüm dokulardaki yağlanma yoğunluğu eşit olmamakla birlikte steatoz oluşturulan ratların karaciğer dokularındaki yağlanma dereceleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Semikantitatif skorlama yönteminin tanıya özgü kullanımından ilkin hastalığın ağırlığını belirlemek için kullanılmaktadır. Burada başlarda viral hepatitlerde kullanılan metodlardan etkilenildiği düşünülebilmektedir. Bu skorlama yöntemlerinin birincisi Brunt tarafından 1999 senesinde önerilmiş olan yöntemdir (Brunt, Janney et al. 1999). Bu sınıflama sonradan aynı yazar tarafından kısmen modifiye edilmiş olup temelde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilirken, fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılmıştır (Brunt 2004).

Tablo 12: Brunt grading system

Grade	Steatosis	Ballooning	İnflammation
Mild (1)	1-2 (<%66)	Minimal	L: 1-2 P: 0-1
Moderate (2)	2-3	Present-zone 3	L: 2 P: 1-2
Severe (3)	2-3	Marked-zone 3	L: 3 P: 1-2

Reproduced with permission (101). Steatosis: grade 1: <%33; grade 2: >%33-%66; grade 3: >%66. Lobular inflammation: grade 1: <2 foci per 200 x field; grade 2: 2-4 foci per 200 x field; grade 3: >4 foci per 200 x field. Portal inflammation: grade 0: None; grade 1: Mild; grade 2: Moderate; grade 3: Severe. Ballooning: grade 1: Rare; grade 2: Prominent ballooning. L: Lobular/acinar inflammation; P: Portal inflammation (Brunt, Janney et al. 1999).

Çalışma boyunca deney grubundaki hayvanların ağırlık artışları ve karaciğer dokularının histopatolojik bulguları NAFLD modelini başarıyla gerçekleştirdiğimizi göstermektedir. Deneklerdeki kilo artışları tek başına modelin oluşturulduğuna dair bir bulgu değildir ancak sakrifiye edilen deney grubu hayvanların karaciğerlerinde, hepatositlerdeki steatoz, mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, modelin başarıyla oluşturulduğunu ifade etmektedir.

Histolojik olarak PKOS özelliklerine baktığımız zaman tümüyle ovaryan hipertrofi düşündürecek şekilde tunika albuginea da kalınlaşma, subkapsüler kistik foliküler

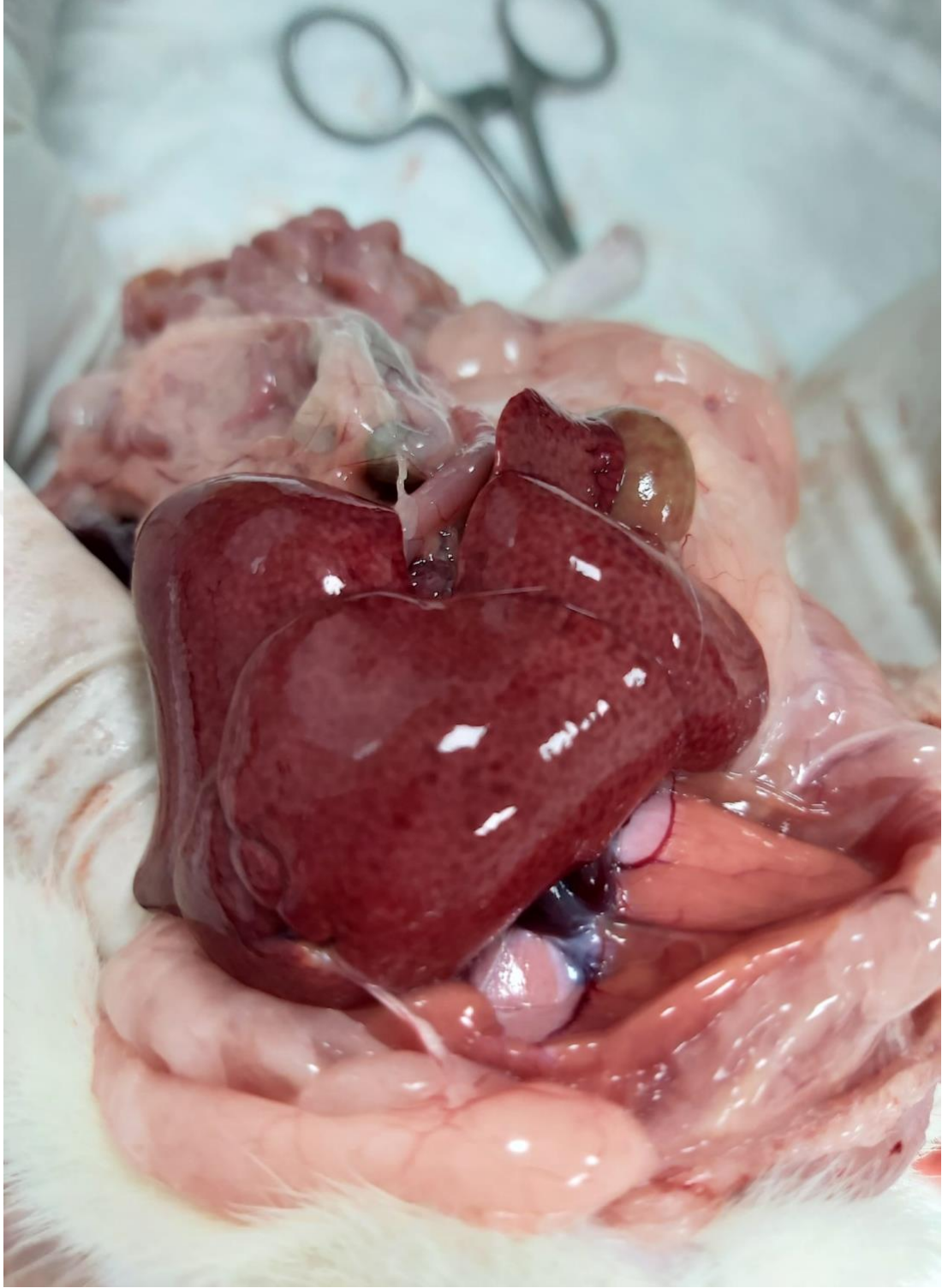
yapılar izlenmektedir. Ovaryan stromal hücrelerdeki hiperplazi ve interstisyel hücrelerdeki artış belirgin olup, foliküller atrofiye eşlik etmektedir. Primer ve sekonder folliküllerde azalma, granüloza tabakasında incelme, teka interna tabakasında artış, graaf follikülün olmaması gibi durumlar izlenmektedir (BESLER 2009)

Yapıda en belirgin olarak dikkati çeken PKOS'lu ratların sağlıklı over dokusu parankimasından farklı olarak çeşitli çaplarda primer, sekonder ve tersiyer folliküller ile çok sayıda korpus luteumun yer almakta olmasıdır.

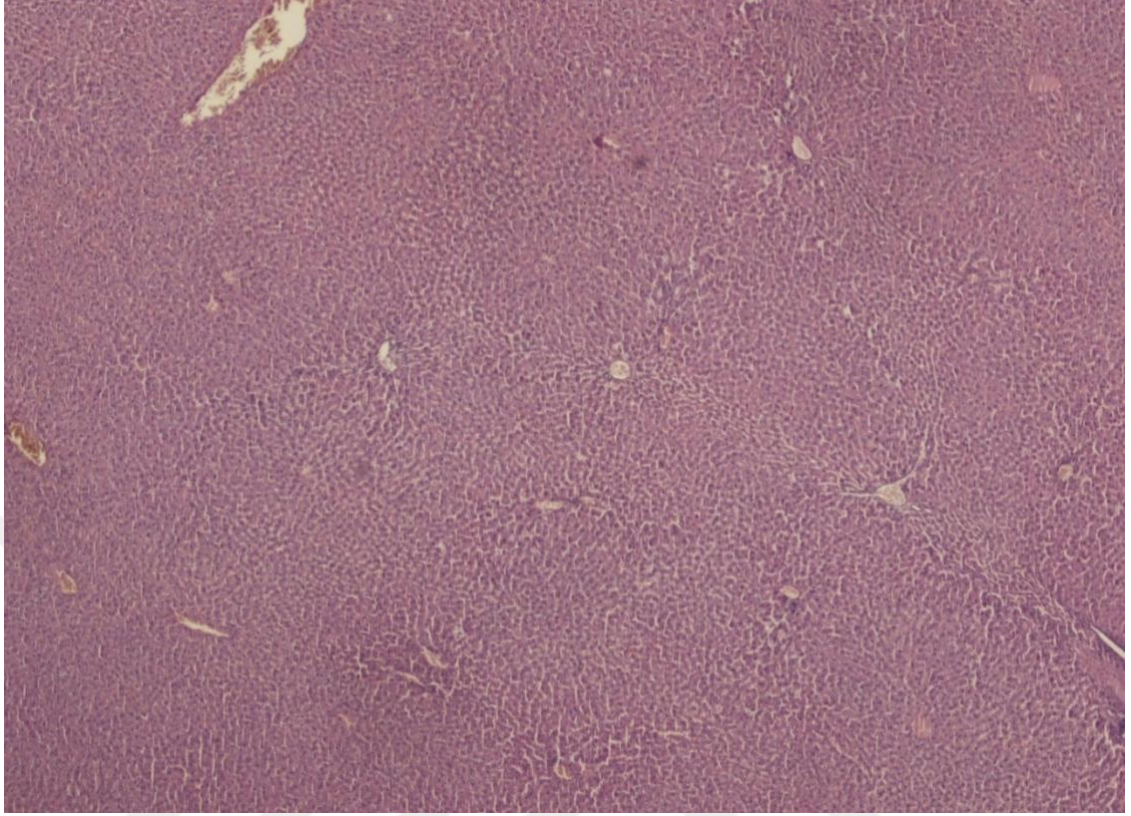
Over histolojisinden elde edilen over dokularında meydana gelen değişimler de histopatolojik olarak kaydedilmiş olup bu dokularda hem kontrol hem de deney gruplarında PKOS varlığı tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Deney ve kontrol grupları karaciğer yağlanması sonuçları

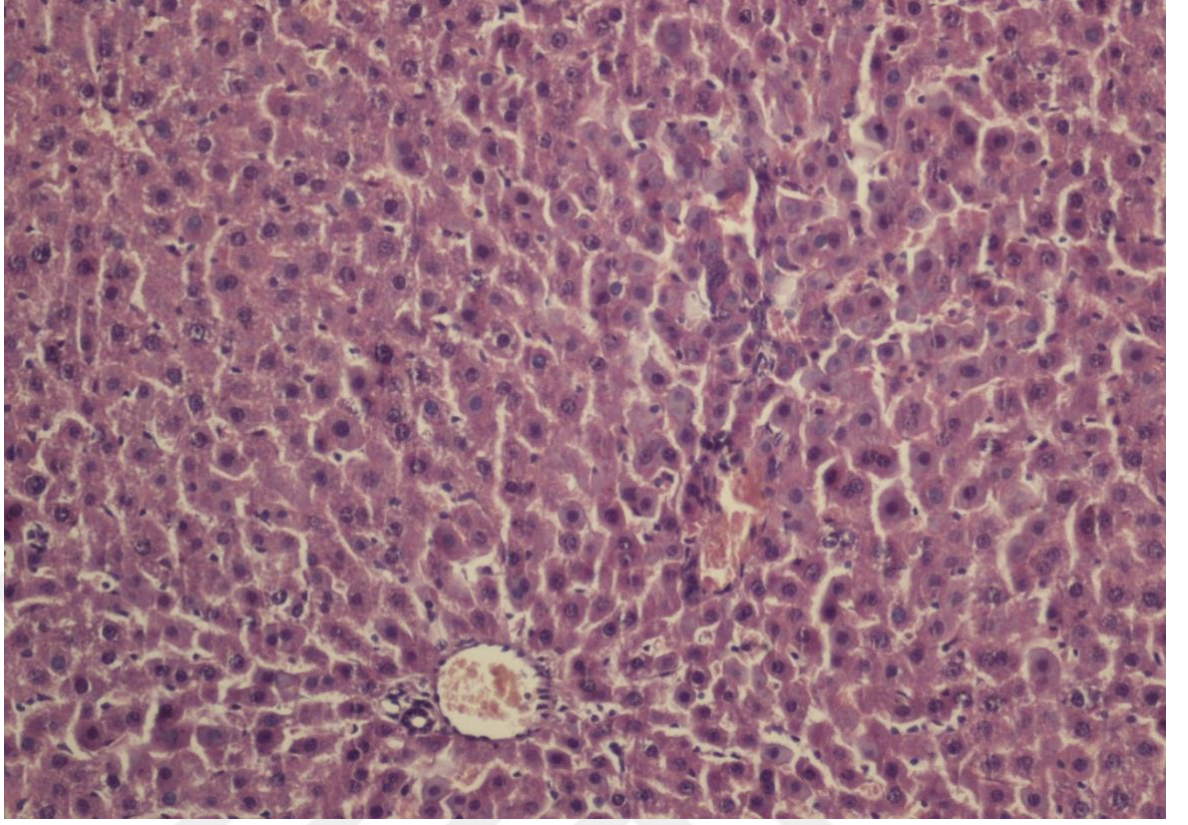
Steatoz	
Deney 1	Grade 2
Deney 2	Grade 2
Deney 3	Grade 2
Deney 4	Grade 2
Deney 5	Grade 3
Deney 6	Grade 3
Deney 7	Grade 3
Deney 8	Grade 3
Kontrol 1	Yok
Kontrol 2	Yok
Kontrol 3	Yok
Kontrol 4	Yok
Kontrol 5	Yok
Kontrol 6	Yok
Kontrol 7	Yok
Kontrol 8	Ex



Resim 14: Kontrol grubu 1 numaralı Spraque Dawley sağlıklı rat karaciğeri



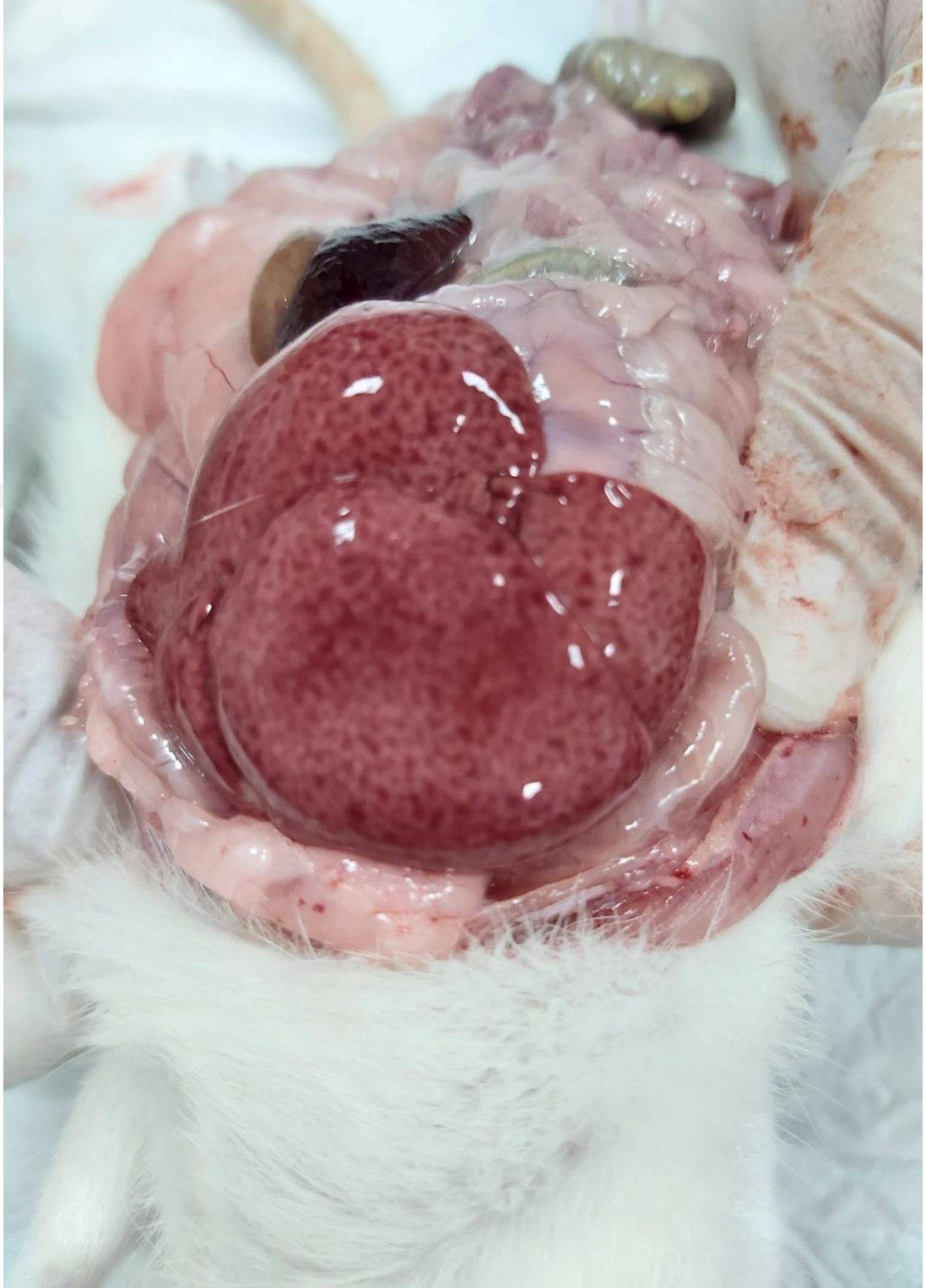
Resim 15: (H&E X4): Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda steatoz izlenmemektedir.



Resim 16: (H&E X200): Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda steatoz izlenmemektedir.



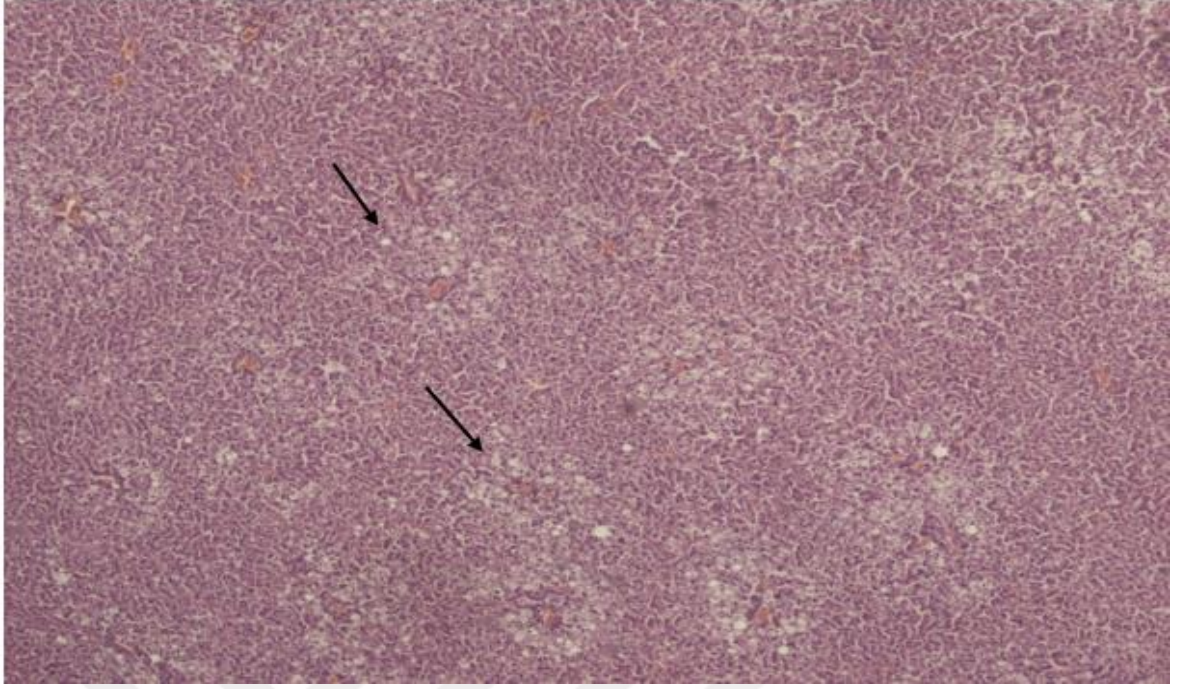
Resim 17: Deney grubu 5 numaralı Spraque Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı



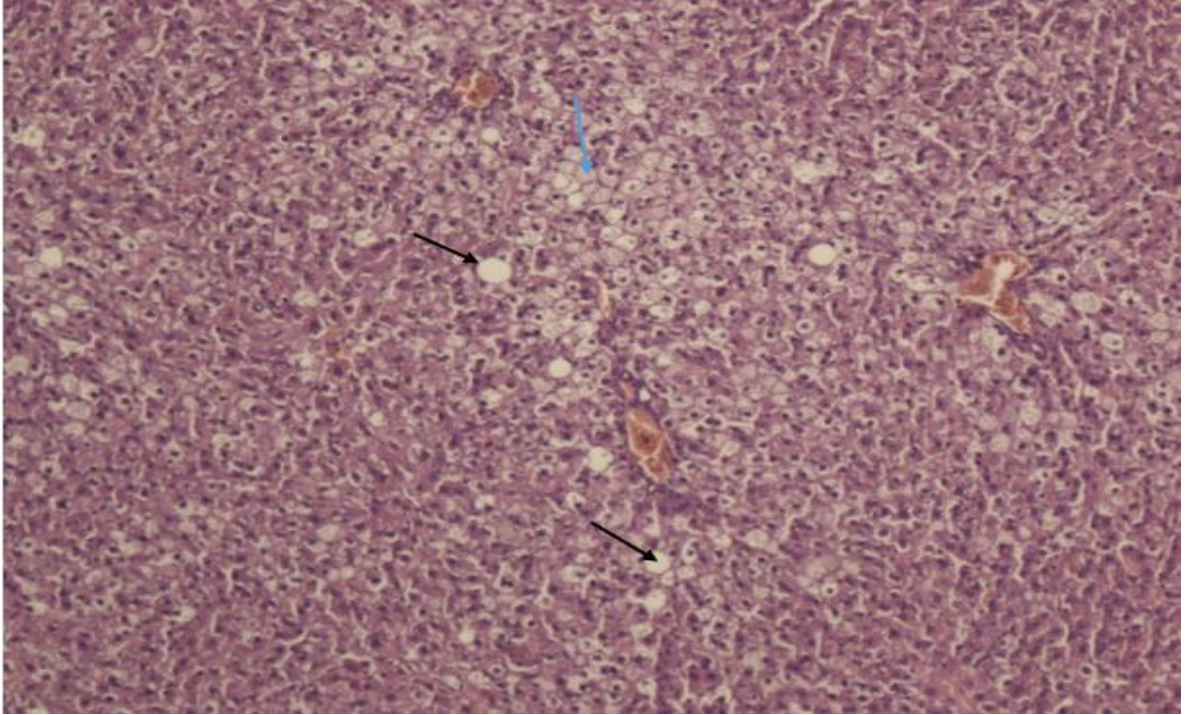
Resim 18: Deney grubu 6 numaralı Spraque Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı



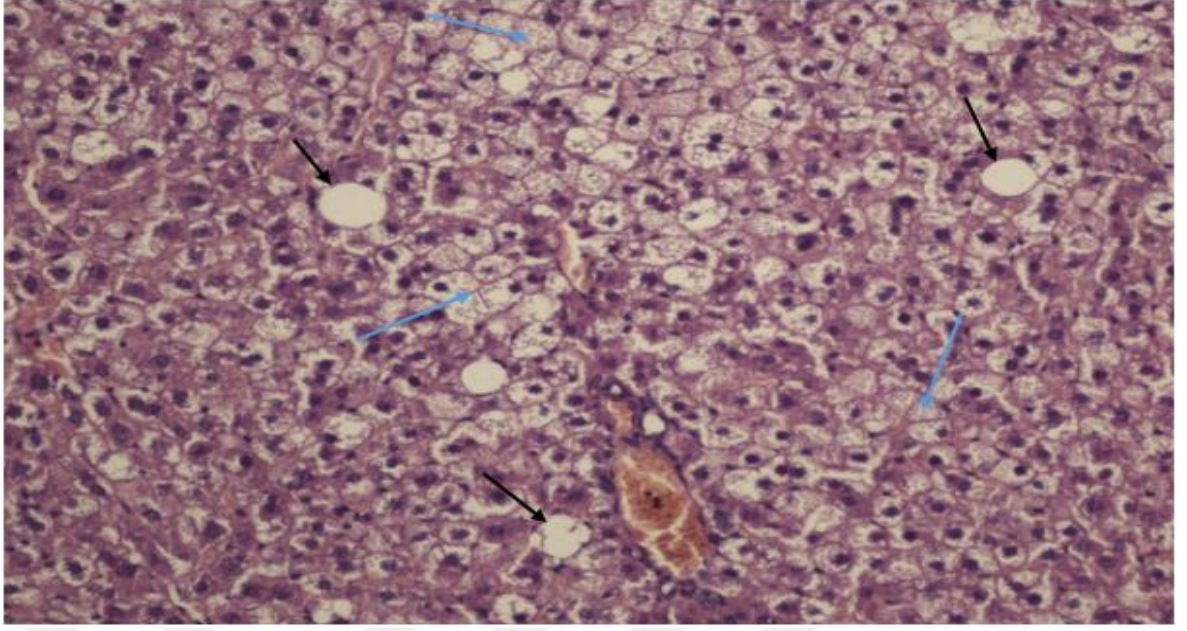
Resim 19: Deney grubu 7 numaralı Spraque Dawley rat karaciğeri, grade-3 yağlanma varlığı



Resim 20: (H&E X4): Çalışma grubu karaciğer dokusunda hepatosteatoz alanları (ok işareti) görülmektedir.



Resim 21: (H&E X100): Çalışma grubu karaciğer dokusundaki mikroveziküler steatoz (mavi ok) ve makrovaziküler steatoz (siyah ok) alanları görülmektedir.



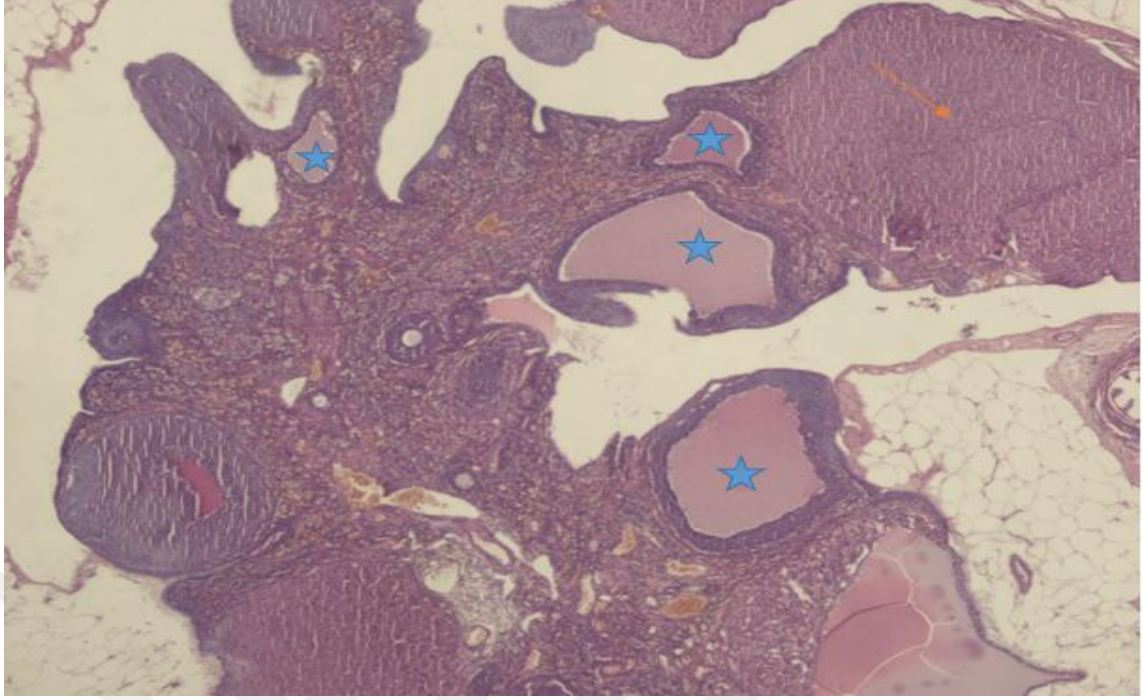
Resim 22: (H&E X200): Çalışma grubu karaciğer dokusunda, hepatositlerdeki granüler köpüksü sitoplazma ile karakterize mikroveziküler steatoz (mavi ok) ve sitoplazmik büyük vakuol ile karakterize makrovaziküler steatoz (siyah ok) alanları görülmektedir.

PKOS hastalarının en karakteristik özelliklerinden birisi 5-8 mm çapında fazlaca antral folikül yapılarının görülmesidir. PKOS tanımlamasında, ESHRE ve ASRM tarafından belirlenen ve yaygın olarak kabul görülen tanı kriterleri kullanılmaktadır (Fauser and sterility 2004).

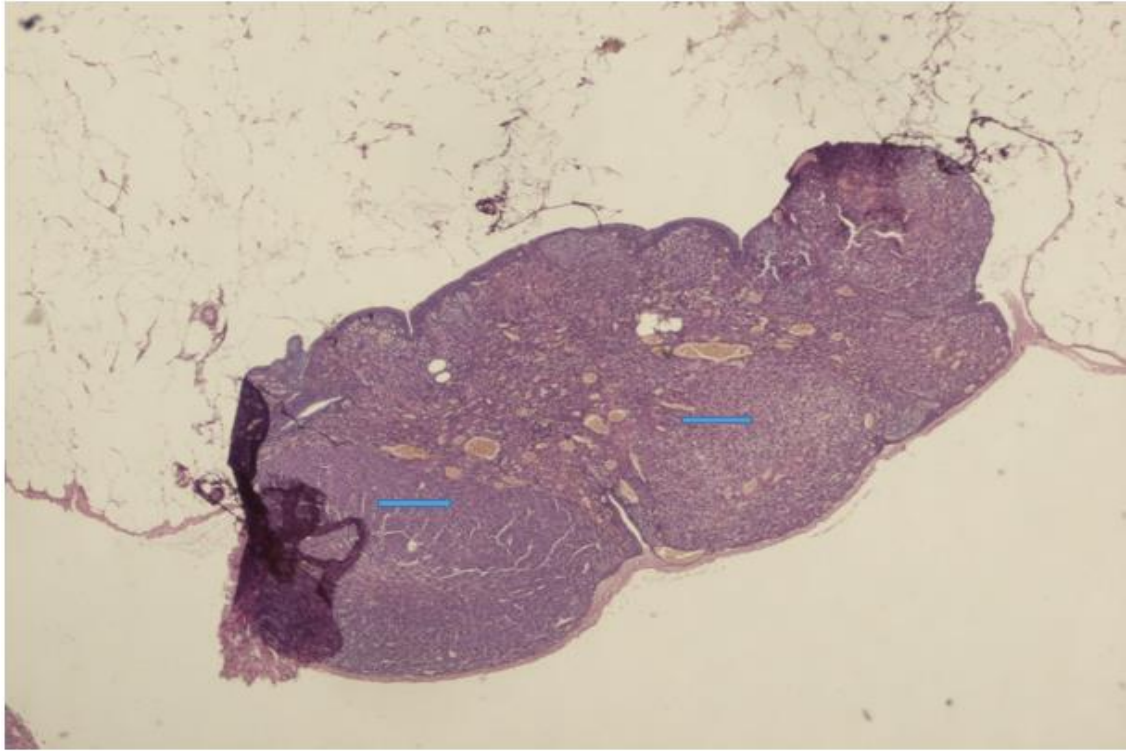
Çalışmamızda da hem deney grubu hem de kontrol grubu hayvanların over dokularının histopatolojik değerlendirmelerinde çok sayıda folikül varlığı ile karakterize polikistik over sendromu bulgusuna rastlanılmıştır.

Tablo 14: Deney ve kontrol grupları PKOS varlığı sonuçları

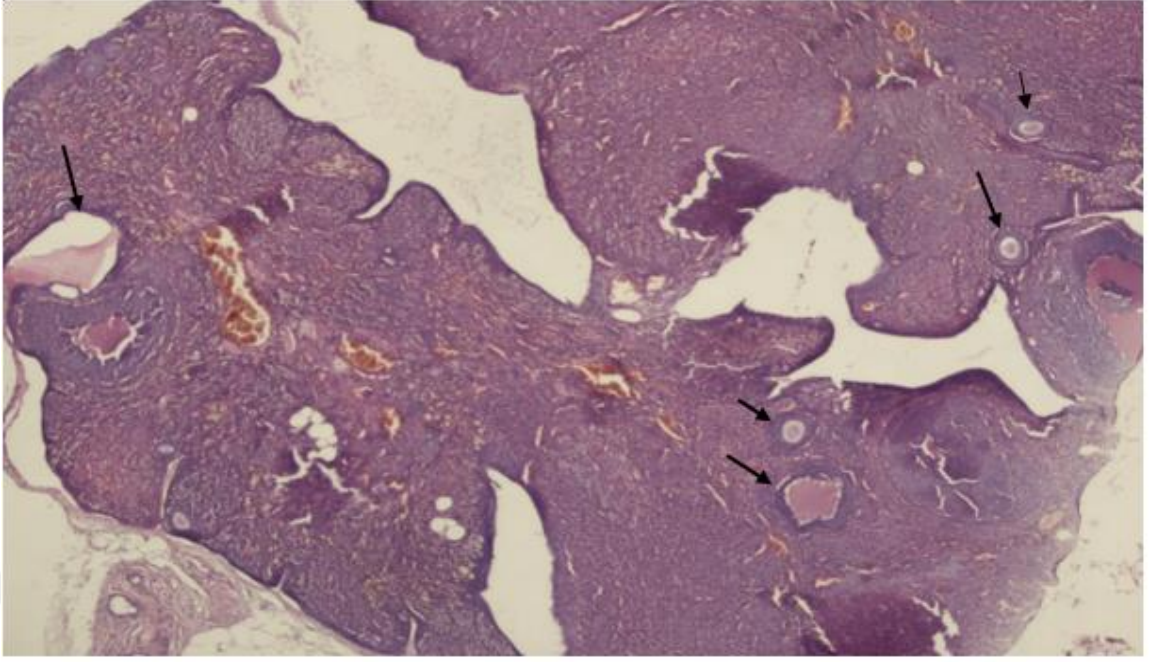
PKOS	
Deney 1	Var
Deney 2	Var
Deney 3	Yok
Deney 4	Yok
Deney 5	Var
Deney 6	Var
Deney 7	Var
Deney 8	Var
Kontrol 1	Var
Kontrol 2	Var
Kontrol 3	Var
Kontrol 4	Yok
Kontrol 5	Var
Kontrol 6	Yok
Kontrol 7	Var
Kontrol 8	Ex



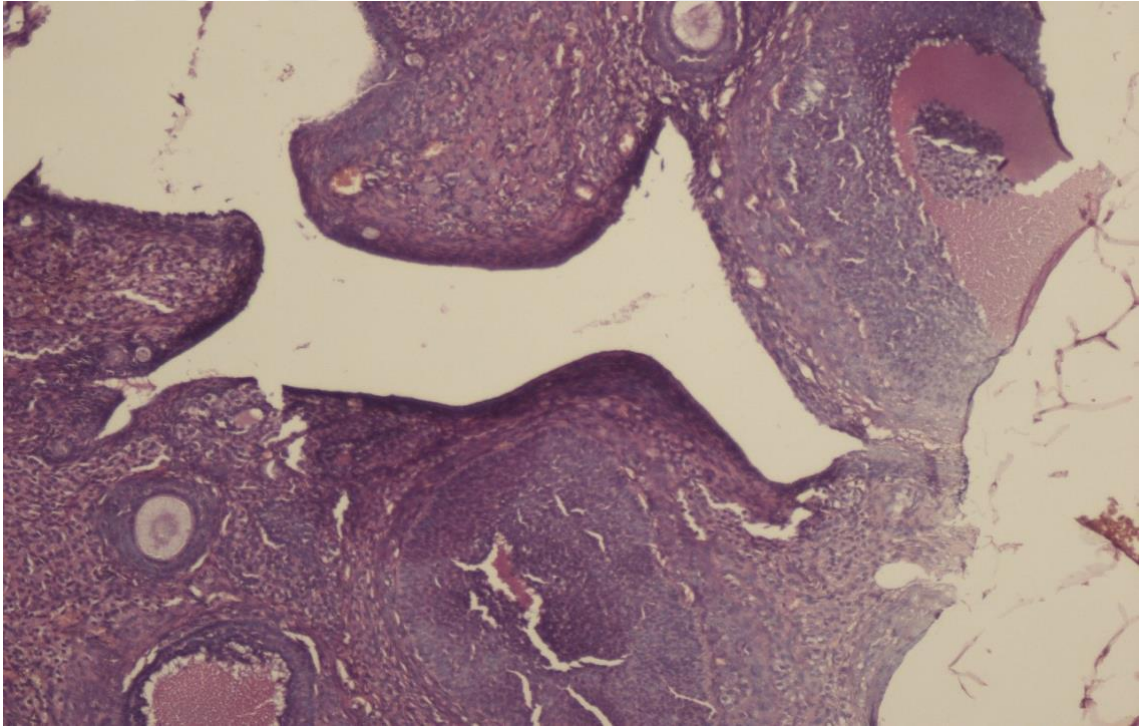
Resim 23: (H&E X100): Kesitlerde kontrol grubu over dokusundaki follikül kistleri (yıldız işareti) ve corpus luteum (ok işareti) görülmektedir.



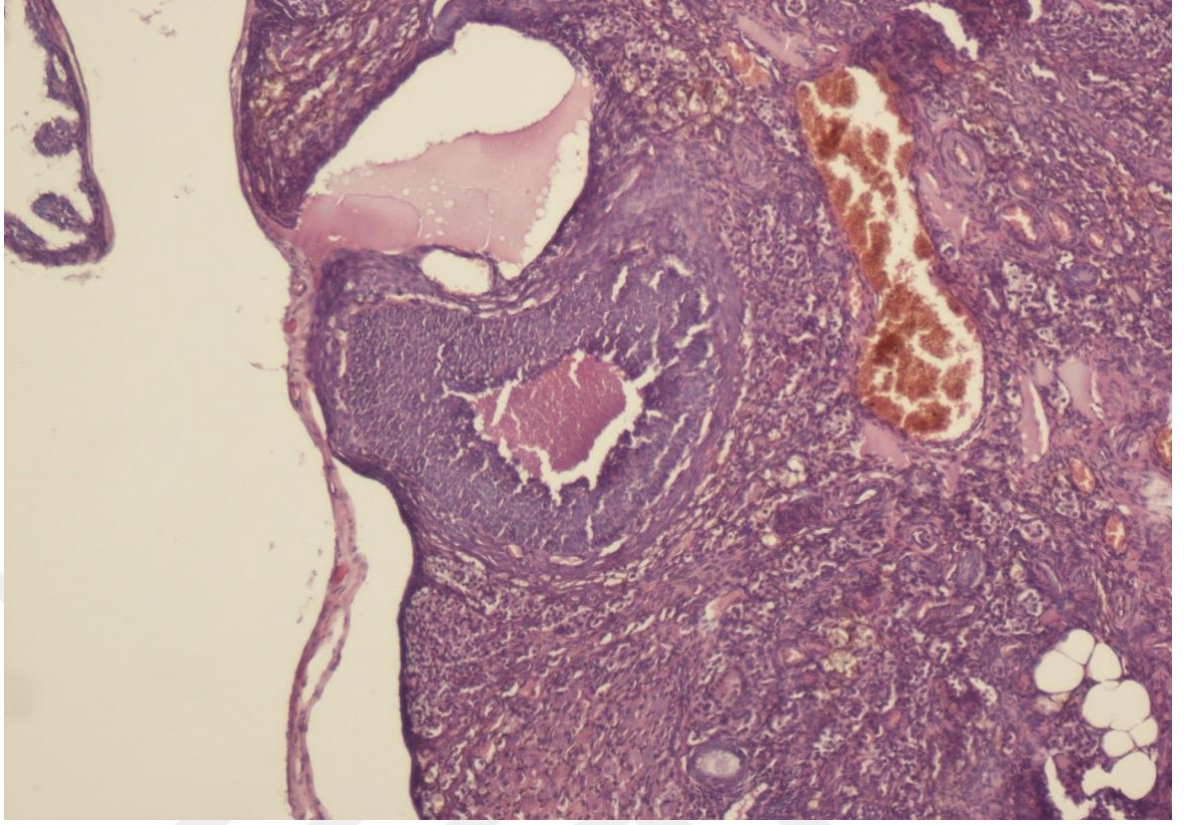
Resim 24: (H&E X4): Kesitlerde kontrol grubu over dokusunda corpus luteum (ok işareti) izlenmekte ve follikül kistleri görülmemektedir.



Resim 25: (H&E X4): Çalışma grubuna ait over dokusunun kesitlerinde follikül kistleri (ok işareti) görülmektedir.



Resim 26: (H&E X200): Çalışma grubuna ait over dokusunun kesitlerinde follikül kistleri görülmektedir.



Resim 27: (H&E X200): Çalışma grubuna ait over dokusunun kesitlerinde follikül kistleri görülmektedir.

5. TARTIŞMA

NAFLD dünya popülasyonunun ortalama üçte birini etkileyen ve fazlaca geniş bir spektrumla karşılaşılabilen bir hastalıktır. Bütün dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve prevalansı konusunda net veriler olmamakla birlikte gelişmiş ülkelerde %20-30 civarında olduğu belirtilmektedir (Neuschwander-Tetri 2017). Hastalık son zamanlarda gençler arasında hızla yayılıyor olmasına rağmen 50-60'lı yaşlarda zirveye ulaşmaktadır. Kadınlar erkeklere oranla daha çok etkilenmekte fakat dişilik etmeni NAFLD için bir risk faktörü değildir çünkü östrojen hormonunun alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına karşı koruyucu bir etki gösterdiği bilinmektedir (Andronescu, Purcarea et al. 2018) (Marchesini, Bugianesi et al. 2003). NAFLD, diyabet hastalığı (tip2 diyabet), kolesterol yüksekliği, insülin direnci ve obezite de sık görülmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda obezite tanılı bireylerin %30-100 sıklığında NAFLD tanısı aldığı görülmektedir (Gören and Fen 2005).

Obezite, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, sindirim sistemi, reproduktif sistem gibi birçok vücut sistemini etkileyerek bazı hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Metabolik sendrom, T2DM, dislipidemi, HT, KVS hastalıkları, uyku apne/astım/reaktif hava yolu hastalıkları, osteoartrit, gastrointestinal sistem (GİS) problemleri (gastroözofajiyal reflü hastalığı, safra kesesi taşı, pankreatit gibi), depresyon ve diğer psikolojik bozukluklar, kanser, NAFLD, PKOS, kadın infertilitesi, erkek hipogonadizmi obeziteye eşlik eden hastalıklar arasındadır (2019). Obezite, özellikle merkezi obezite, genellikle hepatik steatoza doğru ilerlemektedir. Obez bireylerde, Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), Leptin ve adiponektin gibi inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği kronik bir inflamasyon vardır (Browning and Horton 2004).

NAFLD için oldukça önemli bir risk faktörü olarak görülen obezite; trigliserit fazlalığı, insülin direnci ve inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olarak hastalık etiolojisinde başlıca nedenler arasında yer almaktadır. Ciddi obeziteye sahip bireylerde NAFLD oranı %85 olarak bildirilmektedir (Polyzos, Kountouras et al. 2019). Yüksek glisemik indeks ve yüksek yağlı öğünler gibi diyet faktörleri; obezite, insülin direnci ve bunun sonucunda plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarında

artışlara neden olur (Westerbacka, Lammi et al. 2005). Özellikle yağ oranı yüksek diyetler NAFLD 'nin gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak düşünülmektedir (Satapathy and Sanyal 2015). Obezite ile artan plazma serbest yağ asitleri, yağ dokusunda artan lipoliz veya karaciğer dışı dokuda lipoprotein lipaz tarafından lipoproteinlerin triacilgliserollerinin hidrolizi nedeniyle karaciğer tarafından emilen ve sentezlenen VLDL, karaciğerin kapasitesini aştığında karaciğerde triacilgliserol birirmektedir. Karaciğerdeki triacilgliserol miktarı, uzun süreli açlık ya da yüksek yağlı bir diyetle aniden artmakta ve VLDL salgılanması da düşük insülin seviyeleri nedeniyle aniden bozulmaktadır (Murray, Granner et al. 2004). NAFLD gelişiminde en mühim mekanizma insülin direnci varlığıdır. Obez bireylerde ani ve hızlı kilo kaybı ya da insülin direnci ve artan lipoliz, NAFLD geliştirme riskini artırmaktadır (Demir K 2004).

NAFLD çalışmaları için çeşitli deneysel modeller bulunmaktadır. Çalışmamızda non alkolik yağlı karaciğer modeli oluşturmak üzere deneklere Lee indeksine göre obezite modeli uyguladık (van Disseldorp, Lambalk et al. 2010). Çalışma boyunca deney grubundaki hayvanların ağırlık artışları ve karaciğer dokularının histopatolojik bulguları NAFLD modelini başarıyla gerçekleştirdiğimizi göstermektedir. Deneklerdeki kilo artışları tek başına modelin oluşturulduğuna dair bir bulgu değildir ancak sakrifiye edilen deney grubu hayvanların karaciğerlerinde, hepatositlerdeki steatoz, mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, modelin başarıyla oluşturulduğunu ifade etmektedir.

NAFLD içinde hepatik steatoz ve alkolik olmayan yağlı karaciğer iltihabı (NASH) olarak 2 farklı tipte yağlanma söz konusu olmaktadır. NAFLD çok iyi seyirli semptomlar gösterirken, NASH zemininde siroz ve hepatoselüler karsinom gelişebilmektedir (Ekşi 2020).

Zayıf kişilerde NAFLD gelişimi çevresel etmenler, beslenme düzenleri, genetik polimorfizmler (PNPLA3APOC3CETP), oksidatif stres, bağışıklık sistemi, mikrobiyota, lipid metabolizması ve insülin direnci gibi birçok değişkenin sonucu olabilmektedir (Kumar, Mohan et al. 2017).

Younossi ve arkadaşlarının ABD 'de ultrasonografik tarama ile yapmış olduğu geniş katılımlı bir çalışmada NAFLD prevalansı fazla kilolu ve obez bireylerde %28.8, zayıf bireylerde ise %9,6 olduğu görülmektedir (Younossi, Stepanova et al. 2012). Dolayısıyla obezitenin ve karaciğer yağlanması'nın dünya epidemisiyle doğru orantılı olarak artış gösterdiği de yapılan birçok çalışmayla ortaya konmaktadır. NAFLD için spesifik farmakolojik bir tedavi yoktur ve altta yatan, eşlik eden veya sebep olan bir çok klinik etken söz konusu olmaktadır. Bu etkenleri ayırt ederek doğru teşhis neticesinde hastalığın gidişatına yön vermek oldukça önem taşımaktadır. Hem obezite hem de NAFLD için temel dayanak noktası olarak sağlıklı beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri birinci basamak tedaviler olarak kullanılmaktadır (Mazza, Fruci et al. 2011).

Yapılan bazı çalışmalar obezitenin IVF ve over rezervi üzerine bir takım etkileri olduğunu göstermektedir (Pasquali, Gambineri et al. 2006). Enerji dengesindeki bozuklukların üreme işlev bozukluğuna neden olduğu giderek daha da netleşmektedir. Enerji dengesizliğine bağlı obezitenin, normal kilolu kadınlara kıyasla daha düşük implantasyon ve gebelik oranları, artan menstrual siklus düzensizlikleri, azalmış ovulasyon, artan abortus ve düşük canlı doğum ağırlıkları gibi parametreleri etkileyerek YÜT'ü olumsuz etkilediği gösterilmektedir (Comstock, Diaz-Gimeno et al. 2017).

Gesink Law ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 7.328 hamile kadının BMI'lerini hesaplayarak doğurganlık oranlarını tahmin ettikleri çalışmalarının sonucunda çok fazla kilolu ve obez bireylerde doğurganlığın "normal" kilolu kadınlara göre azaldığını göstermişlerdir (Dionne, Macle hose et al. 2007). Birden fazla çalışma, vücut ağırlığındaki artışın hayvanlarda ve insanlarda dolaşımdaki açlık insülin değeri ile pozitif ilişkisinin olduğunu göstermektedir (Goran, Ball et al. 2003).

Obezite dolaşımda yüksek kan şekeri'ne neden olmaktadır (Speakman and Goran 2010). Dolaşımda yükselen bu kan şekerinin normal seviyelere gelmesi için insülin salgısında bir yükselme olmakta ve dolayısıyla insülin direnci oluşmaktadır. Obezite nedeniyle, vücut dokuları sürekli olarak yüksek seviyelerde glikoz ile uyarılan insüline maruz kalmakta ve insülin seviyelerindeki bu artış, çeşitli mekanizmalarla

endometrial hücre proliferasyonunun uyarılmasını indüklemektedir (Xie, Lv et al. 2017). SYA'da obezite kaynaklı yükselişe bağlı olarak, reproduktif sistemde 49 kalıcı doku hasarı ve kronik düşük kademeli iltihaplanma durumu gibi toksik etkiler görülebilmektedir (Silvestris, de Pergola et al. 2018). Aynı zamanda yağ dokusunun aşırı birikimi hipoksik strese sebep olarak (Kim, Tchernyshyov et al. 2006) (Wong, Kuchnio et al. 2013) uterus epitelyal hücre proliferasyonunun indüklenmesine (Bazzano, Sarrible et al. 2018) ve bu da over ve uterus gibi üreme dokularının morfolojik yapısında değişikliğe neden olmaktadır (Liu, Pu et al. 2020). Ek olarak bazı çalışmalarda obez kadınların normal kadınlara kıyasla daha kalın endometriyuma sahip olduğu gösterilmektedir (Epplein, Reed et al. 2008) (Heller, Mosquera et al. 2011) (Viola, Gouveia et al. 2008).

Diyetle obezite sağlanan fareler ile yapılan bir çalışma da endometriyal stromal hücrelerin implantasyon kısımlarında ve hormonal stimülasyona yanıtta azalma yaşandığı görülmektedir (Broughton, Moley et al. 2017). Donör oositinden üretilen embriyoların verildiği obez kadınlar incelendiğinde normal kontrol denekleri ile kıyaslandığında implantasyon oranlarında hiçbir fark olmadığı görülmüş ve bu da araştırmacıların obezitenin endometriyum üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varmalarına yol açmıştır (Styne-Gross, Elkind-Hirsch et al. 2005) (Wattanakumtornkul, Damario et al. 2003).

Obezite ovulasyonu 3 farklı şekilde bozmaktadır; periferde androjenlerin östrojenlere aromatize olmasında artış, serbest E2 ile testosteron düzeylerinin artışına sebep olan sex hormone binding globulin (SHBG) seviyelerinde azalma ve over stroma dokusunda androjen sentezinin indüklenmesiyle insülin seviyesinde artma (İnan 2011). Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, insülin gibi androjenlerin üretimini de artırarak over fonksiyonunu etkilemektedir. Oligo/anovülasyon infertilitenin birincil nedeni gibi görünse de implantasyon oranlarının azalması, azalmış oosit kalitesi ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir (Guh, Zhang et al. 2009).

Günümüzde artan yağlı yiyecek tüketimi ile gelişen obezite Polikistik over sendromu oluşumundaki en büyük sebeplerden biridir (Golay, Bobbioni et al. 1997). PKOS, reproduktif dönemdeki kadınlarda sıkça görülen ve infertilite tedavisi sürecinde başlıca karşılaşılan endokrin bir bozukluktur, tipik olarak obezite ve insülin direnci ile

karakterizedir (Macut, Tziomalos et al. 2016). PKOS kadınların yaklaşık %5'ini etkiler ve olguların yaklaşık yarısında obezite sorunu vardır. Fakat obezitenin PKOS için predispozan bir faktör mü yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu halen tartışılmaktadır. Bir çok olguda menstrüel siklusta bozulmalar başlamadan önce VKİ'de belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Menstrual disfonksiyon, infertilite, hirsutizm ve kronik anovülasyon PKOS için belirli tanı kriterlerindendir ve obezite bir tanı kriteri olmasa da hastaların %80 inde PKOS prevalansını artıran bir komorbiditedir (Guh, Zhang et al. 2009). . PKOS'ta genellikle karın duvarında ve visceral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olarak kendini gösteren android tipi obezitenin PKOS semptomlarını daha da kötüleştirdiği bilinmektedir (MELEKOĞLU 2014). Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, insülin gibi androjenlerin üretimini artırarak over fonksiyonunu etkiler. PCOS ve obezite arasındaki bilinen ilişki, glukoz hemostazı üzerinde zararlı bir sinerjistik etkiye sahiptir ve hem hiperandrojenizmi hem de anovülasyonu şiddetlendirebilmektedir (Balen, obstetrics et al. 2004). Oligo/anovülasyon infertilitenin birincil nedeni gibi görünse de implantasyon oranlarının azalması, azalmış oosit kalitesi ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir.

PKOS'lu 600 kişilik kadın grubu ile yapılan bir çalışmada, PKOS tanısı olanlarda NAFLD prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Macut, Tziomalos et al. 2016). Obezite PKOS gelişimine yol açarken, hiperandrojenemi de obeziteyi artırmaktadır. Bu sayede obezite ile PKOS arasında bir paradoks oluşmaktadır (İnan 2011). Hiperandrojenemi ile insülin direnci arasındaki ilişki hastaların NAFLD gelişimi açısından risk teşkil ettiğini göstermektedir. PKOS ve NAFLD ilişkisine yönelik yapılan pek çok araştırmada benzer sonuçlar görülmüştür.

PKOS hastalarının en karakteristik özelliklerinden birisi 5-8 mm çapında fazlaca antral folikül yapılarının görülmesidir. Çalışmamızda da deney grubu hayvanların over dokularının histopatolojik değerlendirmelerinde çok sayıda folikül varlığı ile karakterize polikistik over sendromu bulgusuna rastlanılmıştır.

Obezite aynı zamanda AMH değerinin beklenenden düşük ölçülmesine de sebep olabilmektedir (Shaw, Stanczyk et al. 2011).

Over rezervinin en kritik belirteci olan AMH ölçümünü gerçekleştirebilmek üzere sakrifikasyon öncesinde alınan kardiyak kan örneklerinde deney grubunda AMH seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.



6. SONUÇ

Biz çalışmamızda obezite modeliyle karaciğer yağlanması oluşturulan dişi ratlarda karaciğer yağlanmasının over rezervine etkisini değerlendirmek istedik.

Oluşturduğumuz kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de ağırlık ölçümlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$), deney grubundaki artışın verdiğimiz yüksek yağlı diyet sebebiyle kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu ($p<0.001$) gördük. Yaptığımız deney sonunda hem kontrol grubu hem de karaciğer yağlanması elde ettiğimiz deney grubu Sprague Dawley dişi ratlarının çoğunda patolojik olarak PKOS varlığı tespit ettik. Karaciğer yağlanması elde ettiğimiz deney grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri ile karaciğer yağlanması gelişmeyen kontrol grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri kıyaslandığında deney grubu ratlarında AMH seviyeleri daha düşük sonuçlandı fakat ne AMH ne de FSH seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($P<0,05$ olanlar anlamlı olarak değerlendirildi).

Elde ettiğimiz tüm bu veriler sonucunda biz karaciğer yağlanmasının over rezervi üzerine anlamlı bir etkisini gözlemlemedik. Bu zamana kadar karaciğer yağlanmasının doğrudan over rezervi üzerine etkileri ile alakalı çok fazla çalışma söz konusu olmamıştır. Kesin ve yeterli sonuçlar için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

(2007). "Ovaryumun Şematik Yapısı."

(2015). "Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing." Obstet Gynecol **125**(1): 268-273.

(2019). "Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği." (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu): 27-45.

Adams, L. A., et al. (2005). "The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study." **129**(1): 113-121.

Aflatoonian, A., et al. (2009). "Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2–6 mm)." **26**(6): 319-325.

Alam, S., et al. (2016). "Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease." **7**(2): 211.

Alviggi, C., et al. (2018). "Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review." **109**(4): 644-664.

Andronesu, C. I., et al. (2018). "Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications." **11**(1): 20.

Arica, G. (2020). "Düşük over rezervli hasta grubunda AMH serum düzeyi normogramının çıkarılması ve IVF sonucu klinik gebelik ile ilişkisinin değerlendirilmesi."

Auersperg, N., et al. (2001). "Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology." **22**(2): 255-288.

Ayhan, A., et al. (2008). "Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi."

Azziz, R., et al. (2016). "Polycystic ovary syndrome." 2(1): 1-18.

Balen, A. J. B. p., et al. (2004). "The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology." 18(5): 685-706.

Bancsi, L. F., et al. (2002). "Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve." 77(2): 328-336.

Baskind, N. E., et al. (2016). "Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome." 37: 80-97.

Bazzano, M. V., et al. (2018). "Obesity alters the uterine environment before pregnancy." 62: 181-191.

Bebek, B. C. J. A. P. Y. (2006). "çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları." 2065-2086.

Beineke, M. J. B. (2008). "Anti Mullerian Hormone (AMH) is an indicator of ovarian functional reserve." 2: 1-4.

Belani, M., et al. (2018). "Differential insulin and steroidogenic signaling in insulin resistant and non-insulin resistant human luteinized granulosa cells—A study in PCOS patients." 178: 283-292.

Ben-Chetrit, A., et al. (1996). "Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone in luteinizing hormone-depleted women: examination of the two cell, two gonadotropin theory." 65(4): 711-717.

BESLER, A. G. D. (2009). "Deneysel Polikistik Over Sıçan Modelinde Doku Değişikliklerinin Endokrin ve Metabolik Açıdan Değerlendirilmesi " (Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı).

Bhide, P., et al. (2016). "Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome." **37**: 38-45.

Bozdog, G., et al. (2016). "The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." **31**(12): 2841-2855.

Broekmans, F., et al. (2006). "A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome." **12**(6): 685-718.

Broekmans, F., et al. (2009). "Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences." **30**(5): 465-493.

Broekmans, F. J., et al. (2010). "The antral follicle count: practical recommendations for better standardization." **94**(3): 1044-1051.

Broughton, D. E., et al. (2017). "Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact." **107**(4): 840-847.

Browning, J. D. and J. D. J. T. J. o. c. i. Horton (2004). "Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury." **114**(2): 147-152.

Brunt, E. M., et al. (2002). "Pathology of steatohepatitis." **16**(5): 691-707.

Brunt, E. M., et al. (1999). "Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions." **94**(9): 2467-2474.

Brunt, E. M. (2004). Nonalcoholic steatohepatitis. Seminars in liver disease, Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New

Bukovsky, A., et al. (2004). "Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries." 2(1): 1-30.

Buzzetti, E., et al. (2016). "The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)." 65(8): 1038-1048.

Carmina, E., et al. (1992). "Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?" 167(6): 1807-1812.

Comstock, I. A., et al. (2017). "Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis." 107(3): 740-748. e742.

Cora, M. C., et al. (2015). "Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears." 43(6): 776-793.

Cossigny, D. A., et al. (2012). "The effects of FSH and activin A on follicle development in vitro." 143(2): 221.

DAĞ, M. (2017). "Hipoksiya ve Obezite Olgusunda Bazı Anjiogenik Faktörlerin Sıçan Dokularında Araştırılması." 48.

Day, C. J. S. a. t. o. t. h. (1998). "james OF." 842-845.

Demir K, N. Y. K. H. J. Ç. G. G. (2004). "Etyoloji ve patogenez." 90-94.

Dewailly, D., et al. (2014). "The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women." **20**(3): 370-385.

Diamanti-Kandarakis, E. and A. J. E. r. Dunaif (2012). "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications." **33**(6): 981-1030.

Dionne, C., et al. (2007). "Obesity and time to pregnancy." **22**: 414-420.

Duru, N. K., et al. (2008). "Anti Müllerian Hormon düzeylerinin invitro fertilizasyonda kullanımı." **39**(1): 27-31.

Ekstedt, M., et al. (2006). "Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes." **44**(4): 865-873.

Ekşi, O. (2020). "Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direncinin hastalık progresyonuna etkisinin histopatolojik, fibroscan ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi." (Gastroenteroloji).

Elmore, S. A. (2016). Book Review: Atlas of Histology of the Juvenile Rat, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.

Encyclopædia Britannica, I. (2012). "Rahim | Tanım, İşlev ve Anatomi."

Epplein, M., et al. (2008). "Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history." **168**(6): 563-570.

Erdoğan, D., et al. (1996). "Özel histoloji." 179-186.

Erkoçak, A. (1984). "Özel histoloji: dolaşım lenfatik iç salgı üriner genital ve sinir sistemleri." Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi.

Escobar-Morreale, H. F. J. N. R. E. (2018). "Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment." **14**(5): 270-284.

Eşrefoğlu, P. D. M. (2016). "Özel Histoloji."

Fabbrini, E., et al. (2010). "Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications." **51**(2): 679-689.

Fauser, B. J. F. and sterility (2004). "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome." **81**(1): 19-25.

Fawcett, D. and R. J. B. Jensch (2002). "Bloom & Fawcett's Concise Histology. Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, Chapter 6." 87-99.

Fenkci, İ. V. (2012). Üreme sağlığı ve üremeye yardımcı tedaviler, İstanbul Tıp Kitabevi.

Ferraioli, G. and L. B. S. J. W. j. o. g. Monteiro (2019). "Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis." **25**(40): 6053.

Ferraretti, A., et al. (2011). "ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria." **26**(7): 1616-1624.

Festi, D., et al. (2013). "the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non-invasive methods." **37**(4): 392-400.

Filicori, M. J. F. and Sterility (1999). "The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction." **71**(3): 405-414.

Frattarelli, J. L., et al. (2003). "A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles." **80**(2): 350-355.

Freeman, E. W., et al. (2012). "Contribution of the rate of change of antimüllerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women." **98**(5): 1254-1259. e1252.

Golay, A., et al. (1997). "The role of dietary fat in obesity." **21**: S2-11.

Goran, M. I., et al. (2003). "Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents." **88**(4): 1417-1427.

Gören, B. and T. J. T. K. J. M. S. Fen (2005). "Non-alcoholic fatty liver disease: review." **25**(84): 1-850.

GÖRGÜLÜ, E. (2019). "Hepatosteatozu (alkolik olmayan karaciğer yağlanması) olan obez adölesanlarda oksidatif stresin retina üzerine etkilerinin değerlendirilmesi." (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları): 17.

GÖRGÜLÜ, E. (2019). "Hepatosteatozu (alkolik olmayan karaciğer yağlanması) olan obez adölesanlarda oksidatif stresin retina üzerine etkilerinin değerlendirilmesi." (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları): 22.

Guh, D. P., et al. (2009). "The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis." **9**(1): 1-20.

Guigon, C. J. and S. J. B. o. r. Magre (2006). "Contribution of germ cells to the differentiation and maturation of the ovary: insights from models of germ cell depletion." **74**(3): 450-458.

Gümüşkaya, F. (2021). "PKOS Modeli Oluşturulmuş Sıçanlar Üzerinde Tannik Asit ve Mirisetinin Etkisinin İncelenmesi." (Histoloji ve Embriyoloji = Histology and Embryology): 37,38.

Güngör, H. and P. J. G. G. Türker (2016). "Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve tıbbi beslenme." **20**(3): 297-304.

Hazout, A., et al. (2004). "Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol." **82**(5): 1323-1329.

Helke, K. (2018). Book Review: Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.

Heller, D. S., et al. (2011). "Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding." **56**(3-4): 110-112.

Hoffman, B. L. (2016). Williams Gynecology, THIRDEDITION, McGraw-Hill Education.

Hurt, K., et al. (2013). "Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. 4."

Iliodromiti, S., et al. (2015). "Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response." **21**(6): 698-710.

İnan, C. (2011). "Over rezervinin polikistik over sendromlu ve premenopozal hastalarda anti müllerian hormon ile belirlenmesi." (Kadın Hastalıkları ve Doğum): 25,26.

Iwase, A., et al. (2010). "Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve." **94**(7): 2846-2849.

Jayaprakasan, K., et al. (2012). "Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women." **98**(3): 657-663.

John M. Inadomi, R. B., Joo Ha Hwang, Cynthia Ko (2022). "Yamada's Handbook of Gastroenterology." (Karaciğerin Genetik ve Metabolik Hastalıkları): 383, 390.

Kahyaoğlu, S. J. H. Y. İ. V. F. (2019). "Over Rezerv Testleri." 26.

Kase, N. J. A. s. D. and M. o. O. Disorders (2013). "The normal human ovary part I: Reproductive and endocrine functions." 1.

Keleşoğlu, D. F. M. (2010). "OBEZ ÇOCUKLARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ."

Kenigsberg, S., et al. (2009). "Gene expression microarray profiles of cumulus cells in lean and overweight-obese polycystic ovary syndrome patients." **15**(2): 89-103.

Kevenaar, M. E., et al. (2007). "A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity." **22**(9): 2382-2388.

Kim, J.-w., et al. (2006). "HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia." **3**(3): 177-185.

Kirpich, I. A., et al. (2015). "Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease." **48**(13-14): 923-930.

Kleiner, D. E., et al. (2005). "Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease." **41**(6): 1313-1321.

Kumar, R., et al. (2017). "Non-alcoholic fatty liver disease in lean subjects: characteristics and implications." **5**(3): 216.

Lass, A. J. H. R. (2001). "Assessment of ovarian reserve—is there a role for ovarian biopsy?" **16**(6): 1055-1057.

Licciardi, F. L., et al. (1995). "Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization." **64**(5): 991-994.

Lin, Y.-H., et al. (2011). "Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome." **96**(1): 230-235.

Liu, J.-P. and H. J. R. Li (2010). "Telomerase in the ovary." **140**(2): 215-222.

Liu, W., et al. (2020). "Intermittent hypobaric hypoxia causes deleterious effects on the reproductive system in female rats." **130**: 110511.

Lonardo, A., et al. (2017). "AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions." **49**(5): 471-483.

Löw, P., et al. (2016). Atlas of animal anatomy and histology, Springer.

Macut, D., et al. (2016). "Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome." **31**(6): 1347-1353.

Marchesini, G., et al. (2003). "Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome." **37**(4): 917-923.

Matteoni, C. A., et al. (1999). "Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity." **116**(6): 1413-1419.

Mazza, A., et al. (2011). "The role of metformin in the management of NAFLD." **2012**.

McGee, E. A. and A. J. J. E. r. Hsueh (2000). "Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles." **21**(2): 200-214.

MELEKOĞLU, D. E. (2014). "Polikistik Over Sendromu Olan Kadınların Diyet Glisemik İndeksi ve Yüğü İle Obezite Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi." (Beslenme Bilimleri Programı): 14. Melo, A. S., et al. (2015). "Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice." **70**: 765-769.

Moore, K. and T. J. D. H. v. Y. M. Persaud (2009). "The Developing Human. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi." **8**: 14-53.

Mottin, C. C., et al. (2004). "The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients." **14**(5): 635-637.

Murray, R., et al. (2004). "Harper Biyokimya. 25. baskı."

Mutlu, M. F. and A. J. J. o. t. T. G. G. A. Erdem (2012). "Evaluation of ovarian reserve in infertile patients." **13**(3): 196.

Mülazımoğlu, S. B., et al. "Ratlarda Reprodüktif Sistem." **40**(2).

Neuschwander-Tetri, B. A. J. B. m. (2017). "Non-alcoholic fatty liver disease." **15**(1): 1-6.

Nishida, T., et al. (2006). "Reinstatement of" germinal epithelium" of the ovary." **4**(1): 1-2.

Oktem, O. and B. J. H. r. Urman (2010). "Understanding follicle growth in vivo." 25(12): 2944-2954.

Oneta, C. M. J. S. M. W. (2002). "Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations." 132(3536).

Ortiz-Lopez, C., et al. (2012). "Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)." 35(4): 873-878.

Öner, Z. (2011). Endometriosis' te implantasyon değişikliklerinin immünohistokimyasal analizi, İnönü Üniversitesi.

Öz, Ö. E. (2019). Non-alkolik karaciğer yağlanması ve homa indeks ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması, Sakarya Üniversitesi.

Pacchiarotti, A., et al. (2014). "Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis." 172: 62-64.

Palmentieri, B., et al. (2006). "The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis." 38(7): 485-489.

Palomba, S., et al. (2017). "Oocyte competence in women with polycystic ovary syndrome." 28(3): 186-198.

Pasquali, R., et al. (2006). "The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome." 113(10): 1148-1159.

Pellegatta, F., et al. (2003). "Different short-and long-term effects of resveratrol on nuclear factor- κ B phosphorylation and nuclear appearance in human endothelial cells." 77(5): 1220-1228.

Perumpail, B. J., et al. (2017). "Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease." **23**(47): 8263.

Pigny, P., et al. (2006). "Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome." **91**(3): 941-945.

Polyzos, S. A., et al. (2019). "Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics." **92**: 82-97.

Prevention, U. S. D. o. H. a. H. S. C. f. D. C. a. (2011). "2009 Assisted Reproductive Technology Success Rates National Summary and Fertility Clinic Reports." (2009 ART Success Rates Reports).

Ramezani Tehrani, F., et al. (2014). "The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran." **12**(1): 1-6.

Rao, M. S. and J. K. Reddy (2001). Peroxisomal β -oxidation and steatohepatitis. Seminars in liver disease, Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New

Reuss, M. L., et al. (1996). "Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography." **174**(2): 624-627.

Rojas, J., et al. (2014). "Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth." **2014**.

Ross, M. H. and W. Pawlina (2011). Histology a text and atlas 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Ross, M. H. K. G. I. P. W. (2003). Histology : a text and atlas : with cell and molecular biology. Philadelphia, PA, Lippincott Williams Wilkins.

Sadler, T. J. B., Palme Yayıncılık İstanbul (2007). "Langman's Medikal Embriyolojisi (Çev. AC Başaklar, K Sönmez) 7." 1-20.

Sakamoto, A., et al. (2013). "Comparison of the impact of changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum gamma-glutamyltransferase levels." **20**(2): 142-151.

Satapathy, S. K. and A. J. Sanyal (2015). Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Seminars in liver disease, Thieme Medical Publishers.

Sberna, A., et al. (2018). **35**(3): 368-375.

Schreuder, T. C., et al. (2008). "Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment." **14**(16): 2474.

Schwimmer, J. B., et al. (2009). "Heritability of nonalcoholic fatty liver disease." **136**(5): 1585-1592.

Scott, R. T., et al. (1990). "The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock." **33**(3): 551-562.

Shaw, C. M., et al. (2011). "Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women." **95**(8): 2718-2721.

Sheka, A. C., et al. (2020). "Nonalcoholic steatohepatitis: a review." **323**(12): 1175-1183.

Sheth, S. and F. J. A. I. M. Gordon (1997). "chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis." **126**(2): 137-145.

Silvestris, E., et al. (2018). "Obesity as disruptor of the female fertility." **16**(1): 1-13.

Sonsuz, A. (2005). "Yağlı karaciğer hastalığında insulin direncinin önemi ve hastalığın sınıflandırılması için yeni bir model önerisi."

Speakman, J. R. and M. I. J. O. Goran (2010). "Tissue-Specificity and Ethnic Diversity in Obesity-Related Risk of Cancer May Be Explained by Variability in Insulin Response and Insulin Signaling Pathways." **18**(6): 1071-1078.

Speroff, L. and M. A. Fritz (2005). Clinical gynecologic endocrinology and infertility, lippincott Williams & wilkins.

Stål, P. J. W. J. o. G. W. (2015). "Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease-diagnostic challenge with prognostic significance." **21**(39): 11077.

Stein, I. F. J. A. J. O. G. (1935). "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries." **29**: 181-191.

Styne-Gross, A., et al. (2005). "Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation." **83**(6): 1629-1634.

Şentürk, O. J. F. (2004). "Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)." **4**: 12-20.

Şişmanoğlu, A. and B. J. T. Ü. T. v. C. D. Baysal (2017). "Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Tedavi Seçenekleri." **1**(1): 23-28.

Tal, R., et al. (2014). "Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes." **211**(1): 59. e51-59. e58.

Taylor, A. E., et al. (1997). "Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome." **82**(7): 2248-2256.

Taylor, H. S., et al. (2019). Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, Lippincott Williams & Wilkins.

Topçu, H. O., et al. (2017). "Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır." **1**: 104-111.

Tremellen, K. and J. J. H. r. Savulescu (2014). "Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis." **29**(12): 2606-2614.

Ubaldi, F., et al. (2014). "Management of poor responders in IVF: is there anything new?" **2014**.

Uzumcu, M. and R. J. R. t. Zachow (2007). "Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function." **23**(3): 337-352.

van Cappellen, G. (1998). "Ovarian follicle dynamics in the rat: regulation and flexibility."

van Disseldorp, J., et al. (2010). "Comparison of inter-and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts." **25**(1): 221-227.

Viola, A. S., et al. (2008). "Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women." **48**(2): 207-213.

Wattanakumtornkul, S., et al. (2003). "Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model." **80**(2): 336-340.

Westerbacka, J., et al. (2005). "Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects." **90**(5): 2804-2809.

Wong, B. W., et al. (2013). "Emerging novel functions of the oxygen-sensing prolyl hydroxylase domain enzymes." **38**(1): 3-11.

Xie, B.-y., et al. (2017). "TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation." **482**(4): 857-862.

Yiğit, A. A., et al. (2019). "Dişi Ratlarda Üreme Fizyolojisi." **12**(2): 163-167.

YILMAZ, P. D. Y. (2021). "Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi." 7.

Younossi, Z. M., et al. (2012). "Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States." **91**(6): 319-327.

Zegers-Hochschild, F., et al. (2017). "The international glossary on infertility and fertility care, 2017." **32**(9): 1786-1801.

Zhang, R., et al. (2017). "Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome." **86**(1): 88-96