

In Vitro Fertilizasyon (IVF) Yapılan Polikistik Over Sendromlu Kadınların Gebelik Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Pregnancy Complications in Women with Polycystic Ovarian Syndrome Who Have Undergone In Vitro Fertilization (IVF)

© Berna Şermin Kılıç¹, © Hakan Seyisoğlu², © Nil Atakul¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı polikistik over sendromlu (PKOS) kadınların gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve preeklampsi başta olmak üzere gebelik komplikasyonlarını normal gebe kadınlarda gelişen komplikasyonlar ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: PKOS'un gebelik komplikasyonları üzerine etkisini araştırmak için 2002 ile 2011 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi'nde "intra cytoplasmic sperm injection" yöntemi kullanılarak gebe kalan, aynı yaş ve vücut kütle indeksine sahip PKOS tanısı olan gebe kadınlarla PKOS tanılı olmayan normal gebe kadınların gebelik komplikasyonları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu gebelik komplikasyonlarına göre karşılaştırıldığında erken gebelik kaybı ve GDM istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,013$). Erken gebelik kaybı ve GDM ile yaş, vücut kütle indeksi, gebelik sırasındaki kilo alımı, açlık glukoz, açlık insülin ve Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) değeri etkileşimi Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Erken gebelik kaybı için gebelik sırasındaki kilo alımı negatif korelasyon gösterirken, GDM için yaş, açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR'nin pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Erken gebelik kaybı için $p=0,001$; GDM için sırasıyla $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,001$).

Sonuç: PKOS'da erken gebelik kaybı ve GDM sıklığı fazladır. PKOS'lu gebelerin erken gebelik kayıpları hastaların kan şekere regülasyon parametrelerinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, GDM, Preeklampsi, Erken Gebelik Kaybı, Gebelik Komplikasyonları

Abstract

Objectives: The aim of the study is to compare the pregnancy complications including particularly gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia of women having polycystic ovarian syndrome (PCOS), with normal pregnancy complications.

Materials and Methods: To investigate the impact of PCOS on pregnancy complications, we retrospectively compared the pregnant patients (diagnosed with PCOS) with normal pregnant patients who became pregnant using the intra cytoplasmic sperm injection method, having same age and body mass index, at İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, In Vitro Fertilization Unit between 2002 and 2011.

Results: When the patients diagnosed with PCOS and control group were compared in terms of the pregnancy complications, early pregnancy loss and GDM were found to be statistically significant. (respectively $p=0.005$, $p=0.013$). The interaction between early pregnancy loss and gestational diabetes with age, body mass index, gestational weight gain, fasting glucose, fasting insulin and Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) values were investigated with the Spearman correlation analysis. While the gestational weight gain was negatively correlated with early pregnancy loss; age, fasting glucose, fasting insulin and HOMA-IR were positively correlated with gestational diabetes ($p=0.001$ for early pregnancy loss; $p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.005$, $p=0.001$ respectively for GDM).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Berna Şermin Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 636 89 47 E-posta: berna_doctor@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0103-0709

Geliş Tarihi/Received: 30.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2021

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Early pregnancy loss and GDM are seen more often in polycystic ovary syndrome. Early pregnancy loss of pregnant women with PCOS was found to be high independent of the blood sugar regulation parameters of the patients.

Key Words: Polycystic Ovarian Syndrome, GDM, Preeclampsia, Early Pregnancy Loss, Pregnancy Complications

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), oligo veya anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlerle karakterize, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-15'inde görülen yaygın ve karmaşık bir endokrinopatidir (1,2). İnsülin direnci ve obezite gibi diğer endokrin bozukluklar PKOS patogenezinde önemli rol oynar (3,4). Bu endokrin hastalıklar aynı zamanda metabolik sendromu, gebelik kaybını ve geç gebelik komplikasyonlarını tetikleyen bilinen risk faktörleridir ve bu da PKOS'un yaşam boyu etkileri olan kronik bir hastalık olduğunu gösterir (5).

PKOS, fizyopatolojisinde esas problem insülin direnci ve buna sekonder gelişen hiperinsülinizmdir. İnsülin direnci, PKOS'daki tip 2 diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı gibi uzun dönem komplikasyonların gelişiminden sorumlu asıl mekanizmadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışma obeziteden bağımsız olarak tüm PKOS'lu kadınların oksidatif strese ve yüksek C-reaktif protein düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Ancak hiperinsülinemi ve insülin direnci sadece obez kadınlarda görülmüş ve bu kadınların kardiyovasküler hastalıklar ve düşük dereceli enflamasyon geliştirme açısından yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir (6). Gebelik, insülin direnci gelişimi açısından PKOS gibi bir risk faktörüdür. Gebelerde gebeliğin 24. haftasından itibaren, özellikle plasentadan salınan hormonların artışına bağlı olarak gebe olmayan normal kadınlara göre insülin direnci artışı görülmekte ve bu gebelerin bir kısmında da gestasyonel DM (GDM) izlenmektedir. Buna paralel olacak şekilde pregestasyonel GDM'si olan gebelerde gebelikte birlikte diyabet tablosu çoğunlukla ağırlaşmakta ve insülin ihtiyacı artmaktadır (7). Gebeliğin ikinci yarısında önceden hipertansiyonu olmayan kadında trofoblastik yetersiz invazyona sekonder hipertansiyon gelişebilmektedir. Pregestasyonel hipertansiyonu olan hastalarda aynı diyabette olduğu gibi gebelik tabloyu ağırlaştırabilmektedir. Preeklampsi asıl olarak yetersiz trofoblastik invazyona sekonder gelişmesine rağmen insülin direnci de fizyopatolojide önemli gözükmektedir (8).

PKOS'lu kadınlar gebe kaldıklarında var olan insülin direnci nedeniyle GDM ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarıyla daha çok karşılaşmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bununla ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Homojen, tek merkezli, çok sayıda hastadan oluşan PKOS'lu gebelerde gebelik komplikasyonları ile kan şekeri parametreleri [açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*)] ile korelasyon sağlanarak literatüre yeni ve özgün verilerle katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için 2002 ile 2011 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'nde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemi kullanılarak gebe kalan kadınların tüp bebek dosyalarına ulaşıldı. Gebelik komplikasyonlarını arttırabilecek hipertansiyon, diyabet, kollajen ve vasküler doku hastalıkları, sigara kullanma ve çoğul gebelik öyküsü olanlar çalışma dışı tutuldu.

Aşağıdaki kriterlerden iki veya üçünü karşılayan hastalara Rotterdam kriterlerine göre, PKOS tanısı konmuştur (2): (1) oligo-veya amenore; (2) biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm; (3) transvajinal ultrasonografi taramasında polikistik overlerin görülmesi. Oligomenore, 8 siklus/yıldan az veya menstrüel aralık >35 gün olarak tanımlanırken, amenore, son 6 veya daha fazla ay içinde adet görmemesi olarak tanımlandı. Klinik hiperandrojenizm, Ferriman-Galwey skorunun 6'dan (9) fazla olmasıyla tanımlanırken, biyokimyasal hiperandrojenizm, toplam testosteronun (T) 0,481 ng/mL veya daha fazla olması olarak tanımlandı. Polikistik over morfolojisi, 2-9 mm çapında 12 folikül ve/veya ultrasonografi taramasında her yumurtalıkta >10 mL artan yumurtalık hacmi olarak tanımlandı (10). Tüm hasta ve kontrollerin tiroid fonksiyonları, açlık kan şekeri, prolaktin (PRL), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), androstenedion, total ve serbest T (sT) düzeylerine bakılarak, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve androjen salgılayan tümörler, klasik olmayan adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, tip 2 DM veya kardiyovasküler hastalığı olan hastaların gebelikleri hariç tutulmuştur. Çalışma kriterlerine uyan PKOS tanısı almış 186 olgu çalışma grubuna ve PKOS tanısı almamış 187 olgu ise kontrol grubuna alınmıştır. Çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayının (tarih: 22.06.2012, karar no: 3221) alınmasını takiben yürütülmüştür. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na göre yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif olduğu için hastalardan yazılı onam alınmamıştır.

Hastaların kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların [Vücut ağırlığı (kg)/ boy (m²)] formülüne göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Bütün hastaların gebe kalmadan önceki dosyalarından laboratuvar bulguları olarak folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), tiroid stimulan hormon, serbest T3, serbest T4, PRL, 17-OHP, DHEAS, T, sT düzeyleri ile ayrıca olası insülin direncini göstermek için yapılan

testlerin (açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR) sonuçları araştırılıp kaydedildi. Olguların insülin direnci HOMA-IR yöntemi ile belirlendi. HOMA-IR hesaplanması açlık insülin (micruU/mL) x açlık kan şekeri (mg/dL)/405 şeklinde yapıldı. HOMA-IR>2,5 insülin direnci olarak kabul edildi. Hiperandrojeneminin laboratuvar tanısı için serum TT ve DHEAS seviyelerine bakıldı ve TT>80 ng/dL ve DHEAS >350 ng/dL değerler yüksek olarak kabul edildi. Hastaların yapılan testler sırasında sabah aç iken herhangi bir medikal tedavi almadan önceki kan basınçları ve nabızları kaydedildi.

Ayrıca gebe dosyalarından erken gebelik kaybı (12 hafta altında spontan düşük), preterm doğum (37. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesi), GDM, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı), dekolman plasenta ve ölü doğum gibi gebelik komplikasyonları araştırılıp kaydedildi. Bu komplikasyonların PKOS'lu gebelerde yaş, VKİ, kan şekere regülasyon parametreleri (açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR) ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı. Böylece PKOS'lu gebelikleri takip eden klinisyenlere oluşabilecek gebelik komplikasyonları göz önüne alınarak ön bilgi verilmesi amaçlandı.

GDM; 24. gebelik haftasında 50 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) de açlık glukoz düzeyinin 90'ın 1. saat glukoz düzeyinin 140'in üzerinde olan gebelere 100 gr OGTT uygulanması ve bu testte üç saatlik venöz kan glukoz ölçümlerinden açlık 95 mg/dL, 1. saat 180 mg/dL, 2. saat 155 mg/dL, 3. saat 140 mg/dL eşik değerleri alındığında iki değer eşik değerin üzerinde olması olarak,

Gebelik hipertansiyonu; proteinüri olmaksızın 20. gebelik haftasından sonra olan arteriyel kan basıncındaki yükseklik (en az 6 saat ara ile iki kez ölçülen TA \geq 140/90 mmHg) olarak,

Preeklampsi; 20. gebelik haftasından sonra olan arteriyel kan basıncındaki yükseklik (en az 6 saat ara ile iki kez ölçülen TA \geq 140/90 mmHg) ve 24 saatlik idrarda artmış protein atılımı (\geq 300 mg/24 saat veya adiptik ile \geq +1 proteinüri) olarak,

HELLP sendromu, hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize ağır preeklampsinin bir formu olarak,

Gestasyonel yaşa göre 95. persantilin üzerinde olan fetuslar makrozomik, gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan yenidoğanlar intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olarak,

Plasenta dekolmanı fetusun doğumundan önce, desidia basalis içine olan kanama sonucunda plasentanın uterusu implante olduğu alandan tam ya da kısmi ayrılması olarak,

Ölü doğum 24. gebelik haftasından terme kadar olan süreçte intrauterin fetal ölüm olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 17 (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Değişkenleri karşılaştırırken parametrik değerler için Student's t-testi uygulanırken, non-parametric değerlere ki-kare testi uygulandı. Gebelik komplikasyonları üzerine grupların etkisini değerlendirmek için odds oranı (OR) hesaplandı. Ayrıca gebelik komplikasyonları ile yaş, VKİ, açlık insülin, açlık glukozu, insülin direnci, gebelik sırasında kilo alımı karşılaştırılırken Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P<0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Menstrüel siklus açısından değerlendirildiğinde PKOS'lu hastalarda kontrol hastalarına göre oligomenore (p=0,001) daha sık izlendi. Bununla uyumlu olarak PKOS'lu hastalarda intermenstrüel süre kontrol hastalarına göre daha uzun saptandı (sırasıyla 44,4 \pm 15,7 gün, 30,2 \pm 6,8 gün, p=0,001) (Tablo 1).

Hiperandrojenemi klinik bulguları açısından değerlendirildiğinde PKOS'lu hastalarda kontrol hastalarına göre akne (p=0,001), hirsütizm (p=0,001), alopesi (p=0,001) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. PKOS'lu hastalarda FGS skoru hirsütizmin objektif bulgusu olarak daha yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 1).

LH (sırasıyla 5,6 \pm 4,1 Miu/mL; 4,9 \pm 3,1 Miu/mL; p=0,041), LH/FSH oranı (sırasıyla 1,01 \pm 0,67; 0,75 \pm 0,47; p=0,001), 17 alfa hidroksiprogesteron (sırasıyla 1,3 \pm 0,4 ng/mL; 0,77 \pm 0,8 ng/mL; p=0,001), total T (sırasıyla 114 \pm 24,7 ng/mL; 55 \pm 28,7 ng/mL; p=0,001), sT (sırasıyla 2,5 \pm 1,1 ng/mL; 1,88 \pm 0,6 ng/mL; p=0,001), androstenedion (sırasıyla 3,2 \pm 0,9 ng/mL; 2,6 \pm 0,53 ng/mL; p=0,001), DHEAS düzeyleri (sırasıyla 319 \pm 61,9 ng/mL; 301 \pm 78,9 ng/mL; p=0,001) PKOS'lu hasta grubunda, FSH (sırasıyla 5,7 \pm 1,9 Miu/mL; 6,8 \pm 2,8 Miu/mL; p=0,001) düzeyleri ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1).

PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu erken gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırıldığında PKOS'lu grupta erken gebelik kaybı riskinin [OR 2.694; %95 güven aralığı (GA) 1.329-5.459, p=0,005] ve riskinin daha yüksek olduğu (OR 2,087; %95 GA 1,16-3,77, p=0,013) saptandı (Tablo 2). Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi PKOS'lu hasta grubunda daha sık izlenmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve PKOS'lu grupta anlamlı risk artışı bulunmadı. Doğum şekilleri açısından bakıldığında PKOS'lu hasta grubunda normal spontan doğum oranı (OR 2.159; %95 GA 1.921-2.427; p=0,005), kontrol grubunda ise sezaryen oranı (OR 0,463; %95 GA 0,412-0,521; p=0,005) daha yüksek izlendi.

Erken gebelik kaybı ve GDM ile yaş, VKİ, gebelik sırasındaki kilo alımı, açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ile

arasında spearman korelasyon analizi yapıldığında gebelik sırasındaki kilo alımı erken gebelik kaybı açısından negatif anlamlı korelasyon gösterirken ($r=-0,495$, $p=0,001$), açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR gestasyonel diyabet ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla $r=0,210$, $p=0,001$; $r=0,044$, $p=0,005$; $r=0,160$, $p=0,001$) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda ICSI yöntemi ile gebe kalan PKOS'lu olan ve olmayan hastalar gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 1: PKOS ve kontrol grubunda temel biyokimyasal ve klinik özellikler

	PKOS (n=186)	Kontrol (n=187)	p-değeri
Yaş (yıl)	31,3±4,5	31,5±4,3	NS
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	26,4±4,5	26,5±3,8	NS
Bel kalça oranı	0,83±0,17	0,84±0,14	NS
Ferriman gallwey skoru	8,8±6,4	3,7±1,4	0,001*
Kalp hızı (Atım/dk)	80±15	81±14	NS
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120±20	121±18	NS
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70±9	69±9,5	NS
FSH (Miu/mL)	5,7±1,9	6,8±2,8	0,001*
LH (Miu/mL)	5,6±4,1	4,9±3,1	0,041*
LH/ FSH oranı	1,01±0,67	0,75±0,47	0,001*
E2 (pg/mL)	43,9±30	52,4±54	NS
Prolaktin (ng/mL)	16,5±6,5	17,6±8,2	NS
TSH	1,8±1	1,7±0,9	NS
Serbest T3	2,9±0,33	2,8±0,33	NS
Total testesteron (ng/mL)	114±24,7	55±28,7	0,001*
Serbest testesteron (ng/mL)	2,5±1,1	1,88±0,6	0,001*
17 hidroksiprogesteron	1,3±0,4	0,77±0,8	0,001*
Androstenedion (ng/mL)	3,2±0,9	2,6±0,53	0,001*
DHEASO4 (ng/mL)	319±61,9	301±78,9	0,001*
HOMA-IR	2,7±1,46	1,4±0,47	0,001*

Student's t-test/ki-kare testi/* $p<0,05$

NS: Anlamlı değil, $p>0,05$

FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, E2: Estradiol, TSH: Tiroid stimulan hormon, PRL: Prolaktin, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, T: Testosteron, sT: Serbest testosteron, HOMA-IR: Homeostasis model assessment, PKOS: Polikistik over sendromu

Tablo 2: PKOS ve kontrol grubundaki gebelik komplikasyonlarının insidansı için risk oranı

	Kontrol (n/N)	PKOS (n/N)	Risk oranı (95% GA)	p-değeri
Erken gebelik kaybı	12/187	29/186	2.694 (1.329-5.459)	0,005*
Preterm doğum	25/187	30/186	1.239 (0,679-2.263)	0,484
Preeklampsi	8/187	11/186	1.450 (0,527-3.988)	0,470
Gestasyonel hipertansiyon	4/187	5/186	1.110 (0,273-4.516)	0,884
HELLP	1/187	1/186	1.108 (0,069-17.868)	0,942
Dekolman plesanta	0/187	1/186	0,473 (0,422-0,530)	0,292
GDM	23/187	41/186	2.087 (1.156-3.767)	0,013*
Makrozomi	7/187	12/186	1.622 (0,602-4.368)	0,335
IUGR	3/187	4/186	1.110 (0,221-5.579)	0,899
Vajinal doğum	1/187	8/186	2.159 (1.921-2.427)	0,005
Sezaryenle doğum	186/187	177/186	0,463 (0,412-0,521)	0,005
Ölü doğum	1/187	4/186	3.368 (0,347-32.712)	0,267

HELLP: Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, IUGR: İntrauterin gelişme geriliği GA: Güven aralığı, PKOS: Polikistik over sendromu

PKOS grubunda erken gebelik kaybı ve GDM açısından kontrol grubuna göre risk artışı saptanmıştır. Ancak bu komplikasyonları PKOS dışında başka parametreler de etkileyebilir. PKOS'lu kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında erken gebelik kaybı riskinin artmış olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Mevcut veriler çelişkili sonuçlar gösterse de, 2012'deki PKOS konsensüsüne göre erken gebelik kaybının karşılaştırılabilir olduğu öne sürülmüştür (11). Bir meta-analiz, PKOS'lu kadınlar ile in vitro fertilizasyon uygulanmayan kadınlar arasında erken gebelik kaybında bir fark olmadığını göstermiştir (12). Liu ve ark.'nın (13) yaptığı çalışma ve Avustralya'da yapılan büyük bir araştırmada (12), erken gebelik kaybının PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre daha sık olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, PKOS kaynaklı düşüğün hiperandrojenizm ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini, bu da normal mitokondriyal fonksiyonu ve homeostazı bozabileceğini ve bunun sonucunda uterustaki oksidatif ve antioksidatif stres yanıtları arasında bir dengesizliğin olabileceğini göstermiştir (14). Bizim çalışmamızda aksine bu parametrelerle erken gebelik kaybı artışı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Glueck ve ark. (15) yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) aktivitesinin, açıklanamayan tekrarlayan düşüklere olan kadınlarda tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğunu ve ayrıca VKİ'den bağımsız olarak PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Biz çalışmamızda gebelik sırasındaki kilo alımının erken gebelik kaybı açısından negatif anlamlı korelasyon gösterdiğini bulduk fakat bu negatif korelasyonu dikkate almamak gerekir çünkü gebelik sırasındaki kilo alımı özellikle 2. ve 3. trimesterde olmaktadır, erken gebelik kaybı ise 1. trimesterde olmaktadır. PAI-1 aktivitesinin, muhtemelen plasenta yatağında artan tromboz yoluyla plasental yetmezliğe yol açan fibrinoliz bozukluğuna bağlı olarak düşük için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (15). Bazı çalışmalarda PKOS'a yüksek androjen seviyelerinin endometriyal fonksiyon üzerinde zararlı bir etkiye neden olarak erken gebelik kaybına neden olabileceği gösterilmiştir. Yazarlar yüksek androjen düzeylerinin östrojeni antagonize ettiğini ve bunun endometriyal gelişimi ve implantasyonu olumsuz etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (16). Cermik ve ark. (17) PKOS'da yüksek testosteronun, HOXA10 geninin sayısını ve aktivitesini azaltarak uterin reseptiviteyi ve

implantasyonu azaltabileceğini öne sürmüştür. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda erken gebelik kaybı artmış olmasına rağmen bu artışla yaş, VKİ, açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR değeri arasında korelasyon saptanmamıştır. Biz de PKOS erken gebelik kayıplarının insülin direncinin yanısıra nöro-endokrin disfonksiyona bağlı olduğunu öngörmekteyiz. Bu hastalar için potansiyel tedavide LH releasing hormon analogu ile hipofiz desensitize edilerek eksojen gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu yapılabilir. Sonuç olarak, implantasyonu ve erken gebeliği çevreleyen hormonal olaylar karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılamamıştır.

GDM, PKOS'lu kadınlarda en sık tanımlanan gebelik komplikasyonudur. Erken tanı ve tedavi, ilişkili maternal ve neonatal komplikasyonların sıklığını ve şiddetini önemli ölçüde azaltabilir (18). PKOS'lu kadınlarda daha yüksek GDM oranının, gebelik sırasında önceden var olan insülin direncinin gebelik hormonlarının da etkisiyle yetersiz pankreatik β -hücre fonksiyonuna neden olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (19). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda GDM riski 2 kat, gestasyonel hipertansiyon riski %50, preeklampsi riski %30 artmış olarak bulunmuştur (20). Üç meta-analiz, PKOS'lu kadınlarda GDM riskinin üç kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (20-22). İsveç popülasyon temelli kohort çalışması, PKOS'lu 3.787 kadın ile PKOS olmayan 1.191.336 kadını karşılaştırmış ve PKOS'lu kadınlarda GDM'nin 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (23). Liu ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlar ve kontroller arasında GDM riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Siassakos ve Wardle (24) PKOS'un mekanizmasının insülin aktivasyonu ile ilişkili olarak gebelik komplikasyonları üzerinde ters etkileri olduğunu yorumlasalar da çalışmalarla bunu yeterince kanıtlayamamışlardır. Biz çalışmamızda GDM ile açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR değerleri arasında yüksek korelasyon olduğunu gösterdik. Bunun nedeni de Siassakos ve Wardle'nin (24) belirttiği gibi PKOS'un insülin aktivasyonu üzerine etkisi olabileceğini düşündük.

PKOS'lu kadınların, metabolik ve vasküler durumları nedeniyle gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirme riskinin daha yüksek olduğu kabul edilmektedir (25-27). Yakın zamanda yapılan bir

Tablo 3: Gebelik komplikasyonlarının olası bazı parametrelerle korelasyonunun değerlendirilmesi

	Erken gebelik kaybı		GDM	
	r	p	r	p
Yaş	-0,150	0,510	-0,224	0,005*
VKİ	0,040	0,619	-0,110	0,399
Gebelik sırasındaki kilo alımı	-0,495	0,001*	0,77	0,572
Açlık glukoz	-0,018	0,820	0,210	0,001*
Açlık insülin	-0,085	0,820	0,044	0,005*
HOMA-IR	0,086	0,262	0,160	0,001*

HOMA-IR: Homeostasis model assessment, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi

çalışmada GDM'li kadınlar arasında PKOS, preeklampsi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş ve obstetrik ve neonatal sonuçları iyileştirmek için gebelikte fazla kilo alımının, kan basıncının, kan şekeri düzeylerinin ve vücut ağırlığının dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği belirtilmiştir (26). PKOS'lu kadınlarda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi riskinin üç ila dört kat arttığını bildiren meta-analizler vardır (20-22). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda PKOS'lu gebeler ve kontrol grubunda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hiperandrojenizm, bozulmuş glukoz metabolizması ve enflamasyon PKOS'lu kadınlarda erken doğumun potansiyel nedenleri olarak kabul edilmiştir (28,29). İki meta-analiz, PKOS'lu kadınların 2 kat artmış erken doğum riskine sahip olduğunu gösterirken, başka bir meta-analiz hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (20-22). Büyük bir İsveç çalışmasında, PKOS'lu annelerden doğan bebeklerin daha erken doğduğu bildirilmiştir (23). Başka bir kohort çalışması, erken doğum riskinin arttığını doğrulamıştır (28,29). Mikola ve ark. (30) yaptıkları çalışmada preterm doğum oranını PKOS'lu gebelerde yüksek bulmuş ve bunun da çoğul gebelik ile ilgili olduğunu düşünmüşlerdir. Ovülasyon indüksiyonu ve bununla ilişkili artmış çoğul gebelik oranı PKOS'lu gebelerde erken doğum oranının yüksek olmasını açıklamaktadır. Prematüre doğum oranı ilk gebeliklerde PKOS ve kontrol grubunda farklı değildir. Biz çalışmamıza çoğul gebelikleri dahil etmedik ve diğer çalışmaların aksine PKOS'lu gebelerle kontrol grubu arasında preterm doğum açısından anlamlı fark saptamadık.

Haakova ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda çoğul gebeliğe bağlı olarak sezaryen doğum fazla bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda artmış sezaryen doğum oranı bu sendromdaki obezite sıklığı ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu gebelerde kontrol grubuna göre sezaryenle doğum oranında artış saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak da kontrol grubu ile PKOS grubunun VKİ benzer hastalardan seçilmesi gösterilebilir. Buna karşın kontrol grubumuzda sezaryen oranının daha yüksek olması dikkatimizi çekmiştir. Ama her iki grupta gebeler infertilite hastası olduğundan dolayı sezaryen oranı yüksek, normal doğum oranı düşük bulunmuştur. Bu nedenle gruplar arasında doğum şekilleri açısından fark olduğunu gösteren değerlendirmeye güvenmek doğru olmayabilir. PKOS'da normal doğumun yüksek olması sezaryen nedenleri açısından değerlendirildiğinde makrozomi, fetal distress, IUGR gibi özellikler arasında fark olmamasına rağmen doğum şekilleri arasındaki ayrılığın başka obstetrik nedenlere bağlı olabileceğini düşündük. Nitekim yapılan çalışmalarda da doğum şekli açısından PKOS'un rolü olmadığı görüşü hakimdir fakat son zamanlarda yapılan 9,1 milyon hastalı bir çalışma PKOS'un tek başına sezaryen doğumu %50 ve erken doğumu %44 oranında artırabileceğini belirtmiştir (32,33).

PKOS'da artmış gestasyonel diyabet riski olmasına rağmen olgularımızda fetal makrozomi görülmemiştir. Buna paralel olarak Mikola ve ark. (30) da yaptıkları metaanalizde PKOS'lu gebelerde makrozomi sıklığında artış olmadığını göstermiştir. Bunun nedeni olarak da gebelik boyunca yapılan dikkatli izleme ve beslenme önerilerini içeren önleyici tedbirlerin olduğunu söylemişlerdir (30). Boomsma ve ark. (8) yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınların yenidoğanlarında makrozomi insidansı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda artmış GDM riski olmasına karşın literatürün de desteklediği şekilde dikkatli izlemleri nedeniyle makrozomi sıklığında artış olmadığı kanaatindeyiz.

Kjerulf ve ark. (21) gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde anlamlı artış bulmuşlardır. Literatürün aksine bizim yaptığımız çalışmada PKOS'lu gebelerle kontrol grubu karşılaştırıldığında IUGR açısından fark saptanmadı.

Sonuç

Sonuç olarak PKOS'lu kadınlar olumsuz gebelik ve neonatal komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Bu kadınlara gebelik ve doğum sırasında bu komplikasyonların taranmasının yanısıra, gebeliklerinin sahip olabileceği ilave riskler nedeniyle daha çok dikkat edilmelidir.

PKOS'da gebelik komplikasyonlarının altında yatan nöro-endokrin ve metabolik mekanizmaları incelemek ve PKOS'dan etkilenen kadınlarda ve çocuklarında obstetrik ve neonatal riski azaltmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (tarih: 22.06.2012, karar no: 3221) onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğu için hastalardan yazılı onam alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.Ş.K., H.S., N.A., Dizayn: B.Ş.K., H.S., N.A., Veri Toplama veya İşleme: B.Ş.K., H.S., N.A., Analiz veya Yorumlama: B.Ş.K., H.S., N.A., Literatür Arama: B.Ş.K., H.S., N.A., Yazan: B.Ş.K., H.S., N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28-38.
2. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
3. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-221.
4. González F, Considine RV, Abdelhadi OA, et al. Inflammation Triggered by Saturated Fat Ingestion Is Linked to Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2152-2167.
5. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update.* 2002;8:231-241.
6. Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126:183-186.
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33:676-682.
8. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008;26:72-84.
9. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-830.
10. Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9:505-514.
11. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:13-21.
12. Joham AE, Boyle JA, Ranasinha S, et al. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Hum Reprod.* 2014;29:802-808.
13. Liu S, Mo M, Xiao S, et al. Pregnancy Outcomes of Women With Polycystic Ovary Syndrome for the First In Vitro Fertilization Treatment: A Retrospective Cohort Study With 7678 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:575337.
14. Hu M, Zhang Y, Guo X, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316:794-809.
15. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Plasminogen activator inhibitor activity: An independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1999;48:1589-1595.
16. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, et al. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril.* 1998;69:682-690.
17. Cermik D, Karaca M, Taylor HS. HoxA10 expression is repressed by progesterone in the myometrium: Differential tissue-specific regulation of HOX gene expression in the reproductive tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3387-3392.
18. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e92485.
19. Sawada M, Masuyama H, Hayata K, et al. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2015;62:1017-1023.
20. Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Hum Reprod.* 2020;35:1666-1674.
21. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:558.
22. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:56.
23. Roos N, Kieler H, Sahlin L, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d6309.
24. Siassakos D, Wardle P. Polycystic ovary syndrome and pregnancy outcome:red herring or red flag? *BJOG.* 2007;114:922-932.
25. Bahri Khomami M, Earnest A, Loxton D, et al. Predictors of hypertensive disorders in pregnancy in women with and without polycystic ovary syndrome: The Australian Longitudinal Study of Women's Health. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95:323-331.
26. Manoharan V, Wong VW. Impact of comorbid polycystic ovarian syndrome and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:484.
27. Cho LW, Randeve HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:55-63.
28. Naver KV, Grinsted J, Larsen SO, et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG.* 2014;121:575-581.
29. Thomann R, Rossinelli N, Keller U, et al. Differences in low-grade chronic inflammation and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:199-206.
30. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, et al. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:226-229.
31. Haakova L, Cibula D, Rezabek K, et al. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod.* 2003;18:1438-1441.
32. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006;113:1117-1125.
33. Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, et al. Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetric and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births. *Hum Reprod.* 2020;35:1914-1921.