T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AZALMIŞ OVER REZERVİ VE NEDENİ TANIMLANMAMIŞ İNFERTİLİTE HASTALARINDA EMBRİYO MEDİUM SIVISINDAKİ OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN EMBRİYO GELİŞİM AŞAMALARI VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Salih KOLSUZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AZALMIŞ OVER REZERVİ VE NEDENİ TANIMLANMAMIŞ İNFERTİLİTE HASTALARINDA EMBRİYO MEDİUM SIVISINDAKİ OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN EMBRİYO GELİŞİM AŞAMALARI VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Salih KOLSUZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2376 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Salih KOLSUZ'a ait 'Azalmış over rezervi ve nedeni tanımlanmamış infertilite hastalarında embriyo medium sıvısındaki oksidatif stres parametrelerinin embriyo gelişim aşamaları ve gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı — Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye — Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye — Prof. Dr. Nadi KESKİN
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../..... Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım, Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ'e, kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na,, Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e , Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a,, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Prof. Dr. Tufan ÖGE'ye,, Dr. Öğretim Üyesi Elçin TELLİ, Kütahya Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nadi KESKİN'e , başta hemşire Halime AKYÜREK olmak üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı Üreme Sağlığı Merkezi tüm çalışanlarına teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2376 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir

ÖZET

Kolsuz, S. Azalmış over rezervi ve nedeni tanımlanmamış infertilite hastalarında embriyo medium sıvısındaki oksidatif stres parametrelerinin embriyo gelişim aşamaları ve gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite gruplarında IVF tedavisi uygulanan hastaların kan ve embriyo medium sıvısında oksidatif stres parametrelerini her iki grupta karşılaştırmalı olarak çalışarak oksidatif stres düzeyinin gebelik başarısı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Aralık 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında kliniğimizde IVF protolüne alınan 33 tanımlanmamış, 16 azalmış over rezervi toplamda 49 hastanın menstrüel siklusun 2. ve 3. Günlerinde alınan kanda bazal hormon değerleri, tam kan sayımı(CBC), glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin, koenzim Q10 düzeyleri çalışıldı. Tam kan sayımında inflamatuar belirteçler (MPV, PLT,PLR, NLR) hesaplandı. Embriyo oluşumundan transfer gününe kadar geçen süreçte embriyonun muhafaza edildiği medium sıvısından glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin, koenzim Q10 düzeyleri çalışıldı. Sonuç olarak gebelik elde edilen hastaların kan melatonin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite grubu arasında MPV değeri açısından anlamlı fark saptandı. Sonuç itibariyle bu çalışmada oksidatif stres gebelik ilişkisi elde edilen veriler doğrultusunda ilişkili bulunmuştur. Mevcut çalışma her iki çalışma grubunun birlikte değerlendirilmesi, embriyo medium sıvısıyla kan serum stres parametrelerinin çalışma gruplarıyla karşılaştırılması gelecekte yapılacak çalışmalara yön verecek niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: infertilite, in vitro fertilizasyon, embriyo medium sıvısı, oksidatif stres

ABSTRACT

Kolsuz, S. Investigation of the effects of oxidative stress parameters in plasma and embryo medium fluid on embryo development stages and pregnancy outcomes in diminished ovarian reserve and unexplained infertility. ESOGU Medical school, Department of Obstetrics and Gynecology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2022. We aimed to investigate the effects of oxidative stress level on pregnancy success by comparing the oxidative stress parameters in the blood and embryo medium fluid of the patients who underwent IVF treatment in the diminished ovarian reserve and unexplained infertility groups in both groups. Between December 2021 and July 2022, blood basal hormone values, complete blood count (CBC), glutathione reductase, glutathione peroxidase, melatonin, Coenzyme Q10 levels were studied. Inflammatory markers (MPV, PLT, PLR, NLR) were calculated in the complete blood count. Glutathione reductase, glutathione peroxidase, melatonin and coenzyme Q10 levels were studied from the medium in which the embryo was preserved, from the embryo formation to the transfer day. As a result, the blood melatonin levels of the patients who achieved pregnancy were found to be statistically significantly higher. A significant difference was found between the diminished ovarian reserve and the unexplained infertility group in terms of MPV value. As a result of this study, the oxidative stress pregnancy relation was found to be related in line with the data obtained. The current study, the evaluation of both study groups together, the comparison of embryo medium fluid and blood serum stress parameters with the study groups will guide future studies.

Key Words: infertility,in vitro fertilization,embryo medium fluid,oxidative stress

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertilitenin Tanımı	2
2.2. Kadın İnfertilitesi	4
2.2.1. Ovulasyon Bozuklukları	5
2.2.2. Endometriozis	6
2.2.3. Pelvik Adhezyon	7
2.3. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	7
2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene	7
2.3.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	8
2.3.3. Azalmış Over Rezervi	10
2.3.4. Tanımlanmamış İnfertilite	11
2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri	11
2.4.1. İn Vitro Fertilizasyon	12
2.4.2. İntrastoplazmik Sperm İnjeksiyonu	13
2.4.3. Gamet İntrafallopian Transfer ve Zigot İntrafallopian Transfer	13
2.5. Oksidatif stres	13
2.5.1. Melatonin	14
2.5.2. Koenzim Q10	14
2.5.3. Glutatyon	15
2.5.4. Hematolojik Parametreler (MPV, NLR, PLR)	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	17

Sayfa

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi 17
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri 17
3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı 18
3.5. Verilerin Analizi 19
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi 19
3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri 20
4. BULGULAR 21
4.1. Hastaların Sosyo-demografik Bilgileri 21
4.2. Hastaların Tam Kan Sayımı ve Bazal Hormon Değerleri Sonuçları 22
4.3. Hastaların Embriyoloji Laboratuvar Sonuçları 22
4.4. Hastaların Oksidatif Stres Parametreleri Sonuçları 23
4.5. Genel Popülasyon Gebelik Sonuçları 23
4.6. Sosyo-Demografik Bilgilerin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 24
4.7. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 24
4.8. Bazal Hormon Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 25
4.9. Embriyoloji Laboratuvar Verilerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 26
4.10. Oksidatif Stres Parametrelerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 27
4.11. Çalışma Gruplarının Gebelik Sonuçları 28
4.12. Sonuçların Biyokimyasal Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırılması 29
4.13. Sonuçların Klinik Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırılması 31
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 38
KAYNAKLAR 39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
AFC	Antral Folikül Sayısı
ALS	Absolüt Lenfosit Sayısı
ANS	Absolüt Nötrofil Sayısı
AMH	Antimüllerian Hormon
Ark.	Arkadaşları
ART	Yardımcı Üreme Teknikleri
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
ATP	Adenozin Tri Fosfat
BMI	Vücut Kitle Endeksi
CBC	Tam Kan Sayımı
CCCT	Klomifen Sitrat Challenge Test
cIVF	Geleneksel In Vitro Fertilizasyon
COH	Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon
CoQ10	Koenzim Q10
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E_2	Östrojen
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FF	Folikül Sıvısı
fL	Femtolitre
FSH	Folikül Stimülan Hormon
GIFT	Gametin Fallop Tüpü İçine Transferi
GnRH	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GPx	Glutatyon
GR	Glutatyon Redüktazve
GSH	Glutatyon
H_2O2	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropini

ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IU	İnternasyonal Ünite
IU/L	İnternasyonel Ünite / Litre
IVF	In Vitro Fertilizasyon
LH	Lüteinizan Hormon
Mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MPV	Ortalama Platelet Hacmi
Ng/mL	Nanogram/mililitre
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
OHSS	Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	Oosit Toplama İşlemi
Pg/ml	Pikogram/mililitre
PID	Pelvik İnflamatuar Hastalık
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PLR	Platelet Lenfosit Oranı
PLT	Platelet
POF	Prematür Ovaryen Yetmezlik
PRL	Prolaktin
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ZIFT	Zigotun Fallop Tüpü İçine Transferi

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İnfertilite nedenleri	3
2.2. Rotterdam kriterleri	5
2.3. POSEIDON kriterleri	10
4.1. Sosyo-demografik özellikler	21
4.2. Tam kan sayımı bazal hormon değerleri	22
4.3. Embriyoloji verileri	23
4.4. Oksidatif stres parametreleri	23
4.5. Gebelik verileri	24
4.6. Sosyo-demografik verilerin çalışma gruplarına göre karşılaştırması	24
4.7. Tam kan sayımı değerlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırması	25
4.8. Bazal hormon değerlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması	26
4.9. Embriyoloji laboratuvar verilerinin çalışma gruplarına göre Karşılaştırılması	27
4.10. Oksidatif stres parametrelerinin çalışma gruplarına göre Karşılaştırılması	28
4.11. Çalışma gruplarının gebelik sonuçlarının karşılaştırması	29
4.12. Araştırma verilerinin biyokimyasal gebelik durrumuna göre Karşılaştırması	30
4.13. Araştırma verilerinin klinik gebelik durumuna göre karşılaştırılması	31

1.GİRİŞ

İnfertilite 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır(1). Dünya Sağlık Örgütüne göre infertilitede etyolojik dağılım; %37 kadın faktörü kaynaklı, % 8 inde erkek faktör kaynaklı ve , %35 her iki partner kaynaklı olarak gösterildi. Kadın fertilitesi ortalama olarak 25-30 yaş aralığında azalmaya başlar ve spontan gebelik olasılığı çoğu toplumda 40-41 yaşlarında sona erer(2). İnfertil çiftlere sunulan tedavi alternatiflerinin arasında, yüksek başarı oranları ile yardımcı üreme teknikleri (ART) önemli bir yer tutmaktadır. Genel olarak, in vitro fertilizasyon (IVF), overlerden oositlerin toplanması, laboratuvarda in vitro oositlerin fertilizasyonu ve uterusa embriyoların transferi aşamalarını içerir. Bazı IVF işlemleri spermin direkt oositin içine enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir (Mikroenjeksiyon). IVF/Mikroenjeksiyon tedavisinde, klinik gebelik başarısı, tanıya bağlı olarak, %30-%40 seviyesinde düşük başarı oranları göstermektedir(3).

Embriyoların transfer gününe saklandığı medium sıvısında embriyonun mitoz bölünme safhasında embriyo kalitesini korumak ve transfer gününe kadar sağlıklı embriyoyu muhafaza etmek için önemli bir mikroortamdır. Embriyo medium sıvısındaki oksidan-antioksidan dengesi embriyo kalitesini belirlemede önemli rol oynadığı düşünülmektedir(4).

Son yıllarda infertilite patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü popüler araştırma konularından birisi haline gelmiş durumdadır. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan maddelerin kanda ve embriyo medium sıvısında varlığı infertilite etyolojisi açısından anlamlı hale gelmiş durumdadır(5).

Çalışmadaki amacımız kan ve embriyo medium sıvısında oksidatif stres parametrelerinin gebelik başarısı üzerine etkilerini ve klinik pratikte antioksidan replasmanının gebelik başarısını arttırmada kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır(1). Otuz beş yaş üstü kadınlarda ise infertilite süresi 6 ay ile sınırlandırılır(6). Dünya çapında çiftlerin %8-12 sini etkilediği tahmin edilmektedir. İnfertilite Dünya sağlık örgütü tarafından küresel halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir(7). Tüm vakaların ancak %20-30'u erkek faktörü ile açıklanabilmektedir(8). Kadın fertilitesi ortalama olarak 25-30 yaş aralığında azalmaya başlar ve spontan gebelik olasılığı çoğu toplumda 40-41 yaşlarında sona erer(2). Hastalığa bağlı infertilite tek cinsi etkileyebileceği gibi her iki cinste de görülebilir. Her iki cinsi etkileyen infertilite sebepleri; hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, silier fonksiyon bozuklukları, kistik fibrozis, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar olarak sıralanabilir(9).

İnfertilite nedenleri dünya sağlık örgütünün yaptığı sınıflamaya göre genel olarak 3 başlık altında toplanabilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. İnfertilite nedenleri

İnfertilite Nedenleri
Kadın İnfertilite Nedenleri **1.Over Kaynaklı Nedenler** **-Ovülasyon Bozuklukları** **-Azalmış Over Rezervi** **-Over Kistleri**
Erkek İnfertilite Nedenleri **Endokrin ve Sistemik Hastalıklar** **-Konjenital Hastalıklar** **-Edinilmiş Hastalıklar** **-Sistemik Hastalıklar** **Spermatogenezdeki Primer Testiküler Defektler** **-İdiopatik Disspermatogenez** **-Genetik Disspermatogenez** **-Konjenital ve Gelişimsel Hastalıklar** **-Edinilmiş Hastalıklar** **Sperm Transportundaki Defektler** **-Epididimis Kaynaklı Bozukluklar** **-Vas deferens Kaynaklı Bozukluklar** **-Ejakulatuvar Kanal Bozuklukları** ***Açıklanamayan Nedenler***

Tablo 2.1. "Devamı" İnfertilite nedenleri

Erkek İnfertilite Nedenleri
Endokrin ve Sistemik Hastalıklar
-Konjenital Hastalıklar
-Edinilmiş Hastalıklar
-Sistemik Hastalıklar
Spermatogenezdeki Primer Testiküler Defektler
-İdiopatik Disspermatogenez
-Genetik Disspermatogenez
-Konjenital ve Gelişimsel Hastalıklar
-Edinilmiş Hastalıklar
. Sperm Transportundaki Defektler
-Epididimis Kaynaklı Bozukluklar
-Vas deferens Kaynaklı Bozukluklar
-Ejakulatuvar Kanal Bozuklukları
Açıklanamayan Nedenler

2.2. Kadın İnfertilitesi

Dünya Sağlık Örgütüne göre infertilitede etyolojik dağılım; %37 kadın faktörü kaynaklı, % 8 inde erkek faktör kaynaklı ve , %35 her iki partner kaynaklı olarak gösterildi. Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri ise ;

- Ovülasyon bozuklukları (%25)
- Endometriosis (%15)
- Pelvik adezyon (%12)
- Diğer tubal-uterin anomaliler (%11)
- Tubal blokaj (%11)
- Hiperprolaktinemi %4 olarak sıralandı.

2.2.1. Ovulasyon Bozuklukları

Kadın infertilitesinin yaklaşık %25'ini oluşturur.Anovulatuar sikluslarla ve adet düzensizliğiyle kendini gösterir(1). Dünya Sağlık Örgütünün sınıflanmasına göre anovülasyon dört ana başlık altında toplanmıştır.

1. Hipogonadotropik hipogonadal anovülasyon: örn. hipotalamik amenore
2. Normogonadotropik normoöstrojenik anovülasyon: örn. polikistik over sendromu (PKOS)
3. Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovülasyon: örn. prematür ovaryen yetmezlik
4. Hiperprolaktinemik anovülasyon: örn. pitüiter adenom

Hipotalamik amenore veya fonksiyonal hipotalamik amenore; yeme bozuklukları ve aşırı egzersizin neden olduğu, hipotalamik GnRH sekresyonunun azaldığı bir hastalıktır(10). Aşırı egzersizin neden olduğu artmış kortizol seviyeleri GnRH supresyonuna neden olur(11). Azalmış GnRH pulsatif salınımı, hipofizin anterior lobundan azalmış FSH, LH gibi gonadotropik hormonların salınımının azalmasına neden olur.Gonadotropik hormonların yokluğunda anormal folikül gelişimi, anovülasyon ve düşük östrojen seviyeleri görülür(10).

Normogonadotropik normoöstrojenik anovülasyonun en sık sebebi PKOS'tur. PKOS tüm anovulatuvar siklusların %80-85 inden sorumludur ve fertil kadınların %8 ini etkiler(12). PKOS tespitinde 2003 yılı Rotterdam Kriterleri kullanılır ve aşağıdaki maddelerden en az ikisinin bulunması gereklidir(12).

Tablo2.2. Rotterdam Kriterleri

Rotterdam Kriterleri 2003
*Oligo-anovulasyon
*Klinik veya Biyokimyasal Hiperandrojenizm
*Polikistik overler

Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon; En sık örneği prematüre ovaryen yetmezliktir.

Prematüre over yetmezliği (POF), genellikle amenore, hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite ile başvuran 40 yaşından küçük kadınları tanımlamak için kullanılan bir terimdir(13). Sayı olarak gestasyonun 20. haftasındaki fetusta 6 milyondan fazla folikül bulunur. Yenidoğan döneminde yaklaşık 1 milyon, puberte başlangıcında ise 400 bindir(14). Folikül sayısında azalma yaşam boyunca devam eder ve otuzlu yaşların ortasında hızlanmaya başlar(14).Oosit kalitesi çevresel faktörlerden de etkilenmektedir.Bilinen en büyük risk faktörü sigaradır.Sigaara içenlerde yaklaşık %30 40 yaş altıda menopoz görülür(15). POF'ta en sık sebep olarak karşımıza Turner sendromu (45, X0) çıkmaktadır(14).

Hiperprolaktinemik anovulasyon; Hiperprolaktinemi GnRH düzeyini baskılayarak düşük LH ekspresyonuna sebebiyet vermektedir. LH seviyesindeki baskılanma ovulasyonun gerçekleşmesini engeller, sonuç itibariyle anovulasyon ve oligo-amenore görülür. Prolaktin seviyesinin 25-50 ng/mL seviyesinin üzerinde seyretmesi, progesteron ekspresyonunu baskılayarak luteal fazda kısalmaya yol açar, 100 ng/mL düzeyinin üzerindeki prolaktin değerlerinde pituiter adenomlar akla gelmelidir. örn.: Prolaktinoma, yüksek prolaktin düzeyleri ovaryen yetmezlikle birlikte amenoreye neden olur(16).

2.2.2. Endometriozis

Endometriozis klasik olarak pelvik periton, yumurtalıklar ve rektovajinal septum başta olmak üzere endometrium dışı odaklarda endometriyal bezler ve stroma varlığı olarak tanımlanır. Reprodüktif dönemdeki kadınların %6-10'unu etkileyen endometriozis klinik bulguları arasında dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı, düzensiz uterin kanama ve/veya infertilite yer alır(17). Ağrı, infertilite veya her ikisini birden yaşayan kadınlarda bu durumun prevalansı %35-50 kadar yüksektir. Endometriozis, her bir hasta için önemli yaşam kalitesi sorunları oluşturan, güçten düşürücü bir durumdur(18). ASRM nin sınıflamasına göre minimal hastalıktan ciddi hastalığa doğru olmak üzere endometriosis dört sınıfa ayrılır .Bir ve ikinci evrede, prostaglandin ve sitokin ekspresyonu artması nedenli, makrofaj ve naturel killer

hücrelerinin artışının neden olduğu inflamasyon sebepli infertiliteye yol açtığı düşünülmektedir(19). Ortaya çıkan bu İnflamatuar süreç tuba ve overlerde fonksiyon kaybına yol açarak infertiliye neden olmaktadır(20). Üç ve dördüncü evrede pelvik anatomide defekt ortaya çıkaran kitle formları ve tubaları da içeren yaygın pelvik adhezyonlar görülmekte olup bu da tubal motiliteyi bozarak, oosit salınmasını ve sperm motilitesini engelleyip infertiliteye neden olur(21). Ayrıca ileri derecedeki endometrioziste inflamatuar süreçlere bağlı over rezervinin de olumsuz etkilendiği düşünülmektedir.(20).

2.2.3. Pelvik Adhezyon

Pelvik bölgede geçirilmiş enfeksiyonlar ve cerrahi girişimler adhezyonlara yol açabilir. En önemli enfektif neden pelvik inflamatuar hastalıktır(PID).PID'nin en sık etkeni chlamydia trachomatistir. PID tubal adhezyona neden olabilmektedir(22). Yapılan çalışmalarda geçirilen PID atağı sayısı arttıkça gebelik şansının azaldığı gözlenmiştir(23).

Oluşan adhezyonlara bağlı olarak tuba uterinalarda obstrüksiyona sekonder tuba içerisindeki fizyolojik sıvının drenajının bozulması, buna sekonder sıvının tuba içerisinde birikmesi hidrosalpenks olarak karşımıza çıkmaktadır,bu sıvı içerisindeki toksinler ve prostoglandinlerin endometriuma retrograd kaçışı sonucu implantasyonu engelleyerek infertiliteye yol açar(24).

2.3. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirilmesi 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilmemesi sonrasında başlanmalıdır(1).

2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

İlk etapta infertilite süresi, daha öncesinde ilgili duruma yönelik herhangi bir tedavi alıp almadığı sorulmalıdır. Cerrahi öykü ,obstetrik öykü, PID öyküsü, koitus sıklığı sorulmalıdır. Galaktore, hirşuitizm, disparoni gibi nonspesifik semptomlar

sistemik hastalıklar açısından iyi değerlendirilmelidir. Aile öyküsünde erken menopoz, infertilite olup olmaması da önem arz etmektedir(25).

Fizik muayenede ise obezite ovulasyon ilişkisi nedenli BMI hesaplanmalı(26), kan basıncı ölçülmeli, tirod bezi değerlendirilmeli, androjen salınımı zemininde virilizasyon bulguları değerlendirilmeli, pelvik muayenede ise anatomik anormallikler, enfeksiyon bulgusu, adneksiyel kitle varlığı ,uterusun şekil ve mobilitesi değerlendirilmelidir(25).

2.3.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervi overin herhangi bir dönemde folikül sayısı ve kalitesini ifade etmektedir. Over rezervi üzerinde yapılan belirlemeler overe uygulanan eksojen gonadotropin uygulamasına verilecek yanıt hakkında fikir verir(27).

Antral Folikül Sayımı: Erken foliküler faz boyunca (siklusun 2-4.günleri arası) transvajinal ultrason ile değerlendirme esnasında sayılan toplam antral folikül sayısını ifade eder. Adet gören bir kadının overlerinde yaklaşık 20-150 folikül vardır fakat hepsi görülebilir değildir. Overdeki antral folikül sayısı kalan primordiyal foliküllerle doğru orantılıdır. Yaş ilerledikçe primordiyal foliküller azaldıkça antral folikül sayısı da azalır. O yüzden bilateral overlerdeki toplam antral folikül sayısı over rezervinin birgöstergesi olarak faydalı bir ölçümdür. Antral folikül, 2-10 mm veya en uzun iki boyutlu ortalama çapı 3-8 mm olan foliküldür. Azalmış over rezervi, zayıf over yanıtı içinde prediktör olabilir(28).

Gün 2-3 FSH ve E_2: Folikül stimülan hormon ön hipofiz bezinden üretilen bir glikoprotein hormonudur.Menstrüel siklusun 2-3.gününde FSH ölçülmesinin mantığı şudur; over rezervi normal olan bir kadından salınan inhibin-B, FSH üzerindeki negatif feedback etkisiyle düşük FSH seviyelerine neden olur. Bu yüzden azalmış over rezervi olan olgularda yüksek FSH seviyeleri izlenir. Yaklaşık 10 mIU/mL nin altındaki FSH değerleri iyi bir over rezervi göstergesidir(8). Östradiol, teka ve granüloza hücreleri arasındaki interaksiyon sonucu androjenlerin aromatizasyonu sonucu oluşmaktadır. Preovülatuvar folikül sıvısında, granüloza hücre popülasyonuna ve androjen

aromatizasyon kapasitesine bağlı olarak en yüksek östradiol seviyeleri bulunur. Ancak kandaki bazal östradiol seviyeleri over rezerv göstergesi olarak kullanılmamalıdır. Sadece bazal FSH değerlerinin doğruluğunu teyit etmek için kullanılabilir(29).

Antimüllerian Hormon: AMH,FSH'a duyarlılık kazanana kadar preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Folikülogenezde FSH bağımlı evreye gelene kadar salgılanmaya devam eder. İntrafoliküler konsantrasyonları ölçen bir çalışmada ise folikül çapı arttıkça konsantrasyonlarında azalma göstermektedir ve 8 mm civarında keskin bir azalma olmaktadır(30). Folikül çapı arttıkça östradiol salınımıartar ve buna paralel olarak AMH azalır. Östradiol ile AMH arasında negatif feedback mekanizma mevcuttur. Bunun nedeni östradiolün AMH'ın promoter bölgesine bağlanmasıdır(8). Küçük antral foliküllerin sayısı kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. AMH, yaş ilerledikçe düşerek menapoza yakın serum düzeyi neredeyse sıfırlanır. 1 ng/mL nin altındaki değerler düşük oosit kalitesi ve sayısını gösterir ve IVF sonucu düşük yanıtın, embriyo kalitesinin ve düşük gebelik oranları açısından kullanışlı olabilir(31).

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT): Klomifen sitrat etkisini vücuttaki tüm östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterir. Klomifen sitratın östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatler alırken, uzamış bir periyodda haftaları bulabilir. Böylece nukleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller(32). Bununla birlikte hipotalamus – hipofiz sisteminde östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkması,dolayısıyla hipofizden FSH ve LH salınımında artış izlenir. CCCT testi klomifen sitrat uygulamadan önce bazal FSH ölçümünü ve siklusun 5-9. günleri arasında günde 2 kez 50 mg klomifen sitrat uygulanması sonrası 10.gün FSH seviyelerinin ölçülmesini içerir. Klomifen sitrat sonrası gelişen foliküllerden salınan E2 ve inhibin-B nin FSH ı baskılaması beklenir. Ancak yüksek seyreden FSH değerleri azalmış over rezervi açısından uyarıcı olsa da bazal FSH değerleri azalmış over rezervi açısından daha değerlidir(33).

2.3.3. Azalmış Over Rezervi

Azalmış over rezervi kesin bir tanımı olmamakla beraber uygulanan eksojen gonadotropin tedavisine rağmen kötü IVF başarısı ile karakterize tablodur(34). Tanımı ile kesin bir bilgi mevcut olmaması nedenli bu tabloyu prematüre ovaryen yetmezlikten ve düşük ovaryen yanıttan ayırt etmek gerekir.

Prematüre ovaryen yetmezlik 40 yaş altında over fonksiyonlarının durması şeklinde ifade edilebilir.Prematüre ovaryen yetmezlikte en az 4 aylık amenore periyodu,yüksek serum FSH seviyesi(>40 IU/L) ve düşük östrojen seviyesi gözlenir(13).

Düşük ovaryen yanıtta ise 40 yaş üstü olan hastalarda uygulanan tedavi sonrası 3 ve altında oosit elde edilmesi,antral folikül sayısının 5'in altında olması ya da AMH değerinin 0.5 ng/mL altında olması göze çarpar.Azalmış over rezervi ile farkına bakılacak olursa düşük ovaryen yanıt diyebilmek için hastaya en az bir siklus ovaryen hiperstimülasyon denenmiş olmalıdır(35).

Yardımcı üreme yöntemi uygulanan ve düşük yanıt beklenen kadınların gruplandırıldığı POSEIDON (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**nduvidualize**D** **O**ocyte **N**umber) çalışması konuya bir çok açıdan açıklık getirmiştir.Poseıdon çalışması AMH, antral folikül sayısı, yaş ve daha önceki sikluslarda toplanan oosit sayısına göre kadınları gruplamış, bu kriterlere göre düşük prognoz gösteren hastalarda uygulanan tedavi sonrası toplanan oosit sayısı ve embriyo sayısı düşük gözlenmiştir(36).

Tablo 2.3. POSEIDON kriterleri

POSEIDON Grup 1 <35 yaş Ovaryen rezerv parametreleri yeterli (AFC ≥5 ,AMH ≥ 1,2 ng/mL) Beklenmeyen kötü veya suboptimal ovaryen yanıt (Standart COH sonrası subgrup 1a <4 oosit subgrup 1b < 4-9 oosit)	**POSEIDON Grup 2** ≥35 yaş Ovaryen rezerv parametreleri yeterli (AFC ≥5 , AMH ≥1,2 ng/mL) Beklenmeyen kötü veya suboptimal ovaryen yanıt (Standart COH sonrası subgrup 2a <4 oosit subgrup 2b < 4-9 oosit)
POESIDON Grup 3 <35 yaş Hiperstimülasyon öncesi ovaryen parametreleri kötü (AFC<5 ,AMH< 1,2 ng/mL)	**POESIDON Grup 4** ≥35 yaş Hiperstimülasyon öncesi ovaryen parametreleri kötü (AFC<5 ,AMH< 1,2 ng/mL)

Özetle azalmış over rezervi için yaş, AMH, FSH, antral folikül sayımı önemli parametrelerdir, ancak burada sorun bu parametereler için yaşa göre kesin bir eşik değer olmamasıdır. Yine de AMH ve antral folikül sayımı azalmış over rezervini tespit etmede en değerli parametreler olarak göze çarpmaktadır(28).

Sonuç itibariyle azalmış over rezervi olarak değerlendirilen kadınlarda buna yönelik spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. AMH, FSH, antral folikül sayımı göz önünde bulundurularak konuya ilişkin uluslararası bir konsensus oluşturulması önem arz etmektedir(36).

2.3.4 Tanımlanmamış İnfertilite

Tanmlanmamış infertilite allta yatan bir ovulatuar bozukluk, tubal faktör, semen analizinde anormallik saptanmaksızın bir yılı aşkın süredir korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin elde edilememesidir(37).

İnfertil çiftlerin yaklaşık %30'unda vardır. Açıklanamayan infertiliteye sahip kişilere IUI veya IVF tedavisi önerilebilir. IUI, IVF'e nazaran daha ucuz ve daha az invazivdir. IVF ise gebelik başarısı oranı daha yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır(38).

Gebe kalmak için bariz bir engel olmadığında, bu çiftlerin birçoğunun tedavi olmaksızın gebelik elde etme şansı yüksektir(40).

Tanımlanmamış infertilite temelde bir dışlama tanısıdır. Her iki tüpte geçiş olup olmadığını tespit etmek için histerosalpingografi ya da laparoskopik tubal geçiş kontrolü yapılır. Her iki tüpte oklüzyon olmadığını tespit ettikten sonra hastanın partnerinin semen analizi normal olması halinde ve ovulasyon bozukluğu olmadığı görüldükten sonra tanımlanmamış infertiliteden bahsedilebilir(38). Tanımlanmamış infertilite tanısı konduktan sonra tedavi için zamanlı cinsel ilişki , ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI,IVF tedavileri uygulanabilir(8).

2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri

İnfertilite nedenine göre uygulanabilecek farklı teknikler olsa da günümüzde sık yapılan iki uygulama IUI (intrauterin inseminasyon) ve IVF’tir.

2.4.1. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)

IVF ilk kez tubal faktör nedenli uygulanan bir hastada başarıya ulaşmıştır. Bu uygulamada ovülasyon döneminde oosit toplama işlemi laparotomi ile gerçekleşmiştir. 1983 yılında laparoskopik OPU gerçekleştirildi, yine 1983'te transvajinal usg ile OPU tanımlanmış ve uygulanmıştır.

IVF özellikle tubal faktör olan hastalarda etkili bir yöntemdir. Bunun yanında endometriozis, azalmış over rezervi, tanımlanmamış infertilitede de IVF uygulanabilir. Gebeliğin kontrendike olduğu tüm durumlarda IVF de kontrendikedir(1).

Tedavide bir çok indüksiyon modeli mevcuttur. GnRH agonist protokolde stimülasyon öncesi agonist uygulanarak down regülasyon gerçekleşir. Tedaviye genellikle oral kontraseptifler de eklenir. Ovaryen aktivite baskılandıktan sonra gonadotropinlerle folikülegenez aktiflenir. Her siklus kendi içinde özeldir ,tedavi protokolü ,ilaç dozu ,uygulama süresi her hastada ve siklusta değişkenlik gösterebilir.

GnRH antagonist protokolde temel prensip oluşacak LH piklerini önlemektir. Agonist protokole karşı gebelik başarısı açısından belirgin fark gözlenmemiş olması ve daha maliyetli olmasına karşın uygulanan enjeksiyon sayısının az olması protokolün avantajıdır.

Ovülasyon indüksiyonu boyunca takipler sırasında overler transvajinal ultrasonografi ile görüntülenir ve serum östrojen düzeyleri ölçülür. Klinik parametreler ve foliküller yeterli olgunluğu gösterdiğinde LH salınımını taklit etmek ve oositin mayoz safhalarında ilerlemesini sağlamak için HCG uygulanır. Bazı IVF programlarında OHSS açısından riskli hastalarda final oosit matürasyonu GnRH agonistleri ile sağlanmaktadır. Yaklaşık 36 saat sonra, hasta foliküler aspirasyon işlemine alınır (OPU). Ultrasonografi eşliğinde çoğunlukla transvajinal olarak yapılan bu işlemde genellikle medikal sedasyon altında uygulanır. Rejyonal analjezi kullanılmamaktadır çünkükullanılan lokal anestezik maddenin foliküler sıvıya geçerek pH ı düşürdüğü ve oositinfertilizasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Oositin yakındaki laboratuvar teknisyenleri tarafından eşzamanlı olarak tanımlanması, hekimi folikül aspirasyon işlemi açısından yönlendirir(41).

2.4.2. İntrastoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI)

ICSI işlemi sperm sayısının ,motilitesinin, kalitesinin düşük olduğu erkek faktörde endikedir. Ayrıca ICSI ejekülatında sperm olmayan erkek hastalarda da fertilite şansı sağlar. Ancak bunun azospermi sonrası kalıtımsal olarak gelecek nesillerde infertiliteye neden olabileceği unutulmamalıdır. ICSI aşamalarında OPU işleminden 5 saat sonra her oosite 1 sperm enjekte edilir. Sperm enjekte edilmeden önce seminal plazmadan temizlenir ve medium sıvısında saklanır. Bu medium sıvısı spermin mikropipetle alınmasını ve spermin yavaşlamasını sağlar(42).

2.4.3. Gamet Intrafallopian Transfer (GIFT) ve Zigot Intrafallopian Transfer (ZIFT)

Gamet intrafallop transferi (GIFT), oosit ve spermin doğrudan fallop tüpüne yerleştirildiği ve IVF'in gerçekleşmesine izin veren bir yardımcı üreme tekniğidir. GIFT kullanılarak tedavi edilen hastalara rutin overyan stimülasyon uygulandı ve oosit alımı laparoskopi veya minilaparotomi ile yapılır. GIFT, en az bir fallop tüpünün açıklığını ve spermin yeterli düzeyde olmasını gerektirmektedir. Genel anestezi altında cerrahi ile ilişkili ek riskler ortaya çıkmıştır(43).

1980'lerin sonlarında zigot intrafallopian transferi (ZIFT) olarak bilinen bir prosedür tanıtılmıştır. ZIFT, oositlerin laparoskopik veya transvajinal olarak alınıp, döllenip ve laparoskopik olarak doğrudan fallop tüpüne transfer edilmesi işlemidir. IVF olanaklarının fazlasıyla arttığı çağımızda GIFT ve ZIFT uygulamaları oldukça azalmıştır(3).

2.5. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen ürünleri (ROS) hücresel düzeyde mitokondrilerde üretilir. Sonrasında oksidatif stres hasarının önlemesi için oluşan serbest radikallerin (FR) yıkılması gerekir(5). Rutin hücre döngüsünde , mitokondrilerde üretilen ROS antioksidanlar tarafından temizlenir. Mitokondriyal disfonksiyon gerçekleşmesi halinde ortaya çıkan oksidatif stres (OS), kromozomal anomalileri, fertilizasyon başarısızlıklarının veya oosit/embriyo defektinde rol aldığı düşünülmektedir(41).

Mikroçevrede artan ROS oosit gelişimini, sperm kalitesini, fertilizasyonu, embriyo oluşumunu, embriyo gelişimini etkileyerek fertilizasyonu etkilediği düşünülmektedir(42). OS embriyonun erken gelişimi döneminde mitoz hızını ve implantasyon başarısını etkiler. Oosit ve sperm birleşmesi sonrası fertilizasyon gerçekleşse bile artan ROS düzeyi implantasyonun başarı şansını düşürmekle birlikte artan apoptoz embriyonun parçalanmasına ,endometriumun gerekli desteği sağlayamamasına yol açabilir, tüm bunların sonucunda fertilizasyon gerçekleşse bile abortus, plasental anomali, konjenital genetik anomaliler görülebilir(45).

2.5.1. Melatonin

Melatonin santral sinir sisteminden 3. Ventrikülün posteriorunda epifiz bezinden siklik salınan bir indolamin hormondur. Melatonin vücutta mitokondrilerden üretilen ROS'ları temizlemek üzere güçlü bir antioksidan etkinliğe sahiptir. Oositlerin oksidatif stresini ve apoptozunu azaltmak ve melatonin tedavisi yoluyla mitokondriyal fonksiyonu teşvik etmenin oosit olgunlaşmasını, fertilizasyon oranını ve blastosist oluşum hızını iyileştirdiği gösterilmiştir. IVF sikluslarında hastaların stres düzeylerinin tespitinde melatonin düşük izlenen hastaların oosit gelişiminde problemler ve gelişen oositlerden oluşan embriyonların mitoz bölünme safhalarında sorunlar izlenmiştir. Melatonin replasmanı yapılan hastalarda oosit gelişiminin ve embriyo oluşumunun ve hatta gebelik başarısının arttığı gözlenmiştir(46).

2.5.2. Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10) lipit peroksidasyonunu ve DNA oksidasyonunu önleyen etkili bir antioksidan ve ayrıca adenozin trifosfat (ATP) sentezi yoluyla vücudun enerji üretim döngüsünü güçlendiren biyoenerjetik bir molekül olarak görev yapan lipitte çözünür bir kinondur(47). CoQ10'un antioksidan özelliği, onu hücredeki oksidatif durum dengesinin önemli bir düzenleyici unsuru haline getirir. Bu nedenle, yetersiz CoQ10 seviyeleri, daha düşük ATP üretimi, artan oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve bununla birlikte mitokondriyal işlev bozukluğuna neden

olabilir. Üreme sağlığında, CoQ10 takviyesi, mitokondrinin optimal oosit olgunluğunu sağlamadaki rolüyle potansiyel bir terapötik seçenek oluşturabilir(48).

CoQ10'un oral takviyesi, azalmış over rezervli veya PCOS'lu kadınlar arasında fark olmaksızın klinik gebelik oranını artırdığı görülmüştür. CoQ10 takviyesinin kümülüs hücrelerinin apoptozunu azaltabileceği ve bunun sonucunda oosit miktarı ve kalitesinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir(49).

CoQ10 infertil hastalarda takviye olarak tercih edilmesine rağmen, CoQ10'un embriyo kalitesi ve insanlarda gebelik oranları üzerindeki kesin yararlı etkileri olduğuna dair kanıtlar eksiktir. IVF uygulanan kadınlarda ek olarak CoQ10 kullanımı destekleyici olabilir(50).

2.5.3. Glutatyon

Glutatyon genel metabolizmada prooksidan antioksidan dengesini sağlamada önemli bir modülatördür. Mitokondride üretilen serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmada önemli rol oynar(51). Glutatyon enzim ailesi glutatyon peroksidaz (GPx) ,glutatyon redüktaz içerir. GPx hücre içerisinde peroksitleri parçalamak için görev yapar. Hücre içerisinde GPX konsantrasyonunun düşmesi halinde bu görevi yerine getiremez ve hücrede hidrojen peroksit (H2O2) düzeyi giderek artar ve bu durum oksidatif strese yol açar(52). Oksitlenmiş glutatyonun rejenerasyonu, glutatyon redüktaz tarafından gerçekleştirilir. Glutatyon redüktaz aktivitesinin, IVF'e düşük yanıt veren kadınlarda, yüksek yanıt verenlere göre daha düşük olup bunun da over yanıtını olumsuz etkilediği bulunmuştur(8). Glutatyon, YÜT sırasında oosit aktivasyonu, preimplantasyon, embriyolarının olgunlaşması ve gelişiminde rol oynar(52).

2.5.4. Hematolojik Parametreler (MPV,NLR,PLR)

Total kan ürünü elemanları ve bunların oranları (Nötrofil, Platelet, NLR, PLR,) son zamanlarda kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Nötrofiller, miyeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi doku yıkımı serbest bırakma enzimleri tarafından aktive edilir. İnflamatuar reaksiyon sırasında dolaşımdaki

lökositlerin oranı değişir. Nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. Son zamanlarda sistemik inflamasyonun belirlenmesinde tam kan paramatreleri ile kolayca hesaplanabilen yeni biyolojik belirteçler kullanılarak inflamasyonun belirlenmesi kolaylaştırılmaya çalışılmıştır. Bu değerlerden birisi nötrofil-lenfosit oranı(NLR)dir. Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir değerdir. Tam kan parametreleri ile hesaplandığı için maliyet oluşturmayan bir belirteçtir. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Buna bağlı olarak stres ve inflamasyon göstergesi olarak nötrofil lenfosit oranı birçok durumda kullanılabilmektedir(53). Platelet-lenfosit oranı (PLR) rutin tam kanda bakılan platelet sayısının, lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır. Kronik inflamatuar süreçlerde megakaryosit serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Buna bağlı olarak enfektif ve inflamatuar süreçlerde PLR değerinde artış izlenmektedir(54). PLR rutin bakılan tam kan parametrelerinden elde edilen ucuz bir biyobelirteç olması nedeni ile yakın tarihte birçok çalışmada kullanılmıştır. PLR değerinin birçok kardiyovasküler hastalık ve malignitede prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(54).

Literatürde, NLR ve PLR'nin kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetes mellitus, hipertansiyon, hepatik siroz, ailesel Akdeniz ateşi ve malignitelerde prognostik öneme sahip olduğu öne sürülmüştür(55). Diyabetin ve kardiyovasküler hastalıkların oksidatif serbest oksijen radikallerini arttırdığı buna bağlı oksidatif stresin artmasına yol açtığı bilinmektedir(56). Ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçümü ise, periferik kandaki trombositlerin büyüklüğüne dayanmaktadır. Trombosit aktivasyonunun kolayca bulunabilen bir belirtecidir ve protrombotik ve proinflamatuar marker olarak kullanılmaktadır(57). Trombosit hacmi arttıkça trombositlerin aktivasyonu da artar. MPV yüksek olan trombositler daha aktif olarak çalışmaktadır(58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma, Aralık 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde IVF tedavisi planlanan hastalarda etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları,kan serum ve embriyo medium kültür sıvısından çalışılan parametreler yardımı ile "prospektif" olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların sosyo demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veri tabanından elde edildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışma evreni, Aralık 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde tanımlanmamış infertilite nedenli 33, azalmış over rezervi nedenli 16, IVF tedavisi görmüş toplamda 49 hastadan oluşmaktadır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma, prospektif bir kohort çalışmadır.

Aralık 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezine çocuk istemi nedeni ile başvuran ve tanımlanmamış infertilite ve azalmış over rezervi nedenli IVF tedavisi uygulanan hastaların genel jinekolojik anamnezleri klinik sistemi ve hasta dosyaları üzerinden çıkarıldı. Olguların yaş, gebelik sorgulamaları, infertilite süresi kaydedildi.

Hastaların IVF için kliniğe başvurularında rutin olarak çalışılan menstrüel siklusun 2. ya da 3. gününde kanda bakılan hormon profili (TSH, FSH, E_2, prolaktin, progesteron) ve tam kan sayımı (CBC) tetkikleri çalışıldı. Bu rutin parametreler

çalışıldıktan sonra tıbbi imhaya gidecek olan kan tüpleri glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 düzeyleri çalışılmak üzere ayrıldı.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (COH) için gonadotropinlerin başlangıç dozu, yaş, serum AMH, serum FSH ve vücut kitle indeksine göre belirlendi. Gereken olgularda gonadotropin dozları, COH izlemi sırasında transvajinal ultrasonografi ve kan serum estradiol düzeyine göre düzenlendi.

Tubal faktör ve erkek faktör nedenli IVF planlanan hastalar ve sistemik hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Oosit toplama işlemi tamamlandıktan sonra 0. Günde oosit denüdasyon işlemi yapıldı oositler mikroskopta çıplak olarak gözlendi ve M2 oositler seçildi. M2 oositlere ICSI işlemi yapıldıktan sonra 1 gün beklenip 1. gün fertilize olan oositler sayıldı fertilizasyon oranı belirlendi.2. gün fertilize olan oositlerin içerisinden mitoz hızına bakılarak embriyo oluşumu gözlendi, fertilize olan oositlerin içinden oluşan embriyo sayısına bakılarak klivaj oranı belirlendi. Embriyo oluşturulduktan sonra embriyo transferi günü embriyoların saklandığı medium kültür sıvısından embriyolar transfer edildikten sonra geride kalan medium sıvılarından glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 düzeyleri çalışılmak üzere bu örnekler toplandı. Medium sıvısının 0.1 cc gelmesi nedenli yeterli materyal düzeyine ulaşmak için serum fizyolojik ile 2 cc'ye sulandırıldı, değerlerin dilüsyon seviyesi hesaplandı. Veriler elde edildikten sonra laboratuvar ölçümleri ile birlikte analizi yapılarak karşılaştırıldı.

IVF tedavisi sonucunda embriyo transferinden 14 gün sonra hastaların kan serum HCG düzeyleri ölçüldü. HCG > 5 mlU/mL saptanan hastalar HCG pozitif olarak kabul edildi. HCG pozitifliğini takiben yapılan ultrason değerlendirmesinde intrauterin fetal kalp atımı izlenen hastalar ise klinik gebelik pozitif olarak değerlendirildi.

3.4 . Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Laboratuvar verilerinin toplanması aşamasında IVF uygulanacak hastalarda rutin olarak yapılan menstruel siklusun 2. veya 3. gününde kanda hormon profili ve CBC çalışıldı. Sonrasında tıbbı imhaya gidecek olan kan örnekleri oda sıcaklığında 3000g devirde 20dk santrifüj edildi. Elde edilen 2cc materyal Eppendorf tüplere alınarak -20 ^{0}C'da

saklandı. COH yapılan hastalardan uygun zamanda oosit toplama işlemi gerçekleştikten sonra embriyo oluşum sonrası embriyonun saklandığı medium kültür sıvısından embriyo transferi yapılacağı gün 0.1 cc numune alınıp materyal yeterliliği sağlamak adına serum fizyolojik ile 2 cc'ye sulandırılıp eppendorf tüplere alınarak -20 ^{0}C'da muhafaza edildi.

Laboratuvar verilerinin toplanıp tamamlanmasının ardından tüm materyallerin Human Coenzyme Q10 (CoQ10) ELISA kit, Human Glutathione peroxidase (GSH-Px) ELISA kit, Human Glutathione reductase ELISA kit, Human Melatonin ELISA kit ile ölçümleri yapıldı. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler ayıklanarak veri tabanına aktarılmış ve sonrasında ".sav" (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Hasta kayıtlarına ait veriler hasta dosyalarından ve klinik veritabanından elde edilmiştir.Araştırmada toplanan verilerin analiz edilebilmesi için, IBM SPSS 26 paket programı kullanılmıştır.

Hastalar ve araştırma değişkenleri hakkında genel bilgileri öğrenebilmek amacıyla frekans analizi yapılmıştır. Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır.Normal dağılıma sahip verilerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız örneklem T-Testi kullanılırken, normal dağılıma veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler için de, Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Araştırma raporu oluşturulurken, anlamlılık düzeyi için %95 güven aralığı kullanılmıştır.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, hasta verilerine erişilmiş, laboratuvar verilerinin analizleri yapılmış ve sonuçlar rapor haline getirilmiştir. Araştırma, prospektif bir özellik taşıması bakımından ilgili destek Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel

Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2376 no'lu proje kapsamında sağlanmıştır. Çalışmada ek bir tetkik istenmemiştir. Çalışmada planlanan bütçe desteği haricinde herhangi bir kuruma ek yük getirecek bir işlem uygulanmamıştır.

3.7.Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.09.2021 tarih ve 24 nolu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış vehastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi'ne çocuk istemi nedenli başvuran azalmış over rezervi nedenli ve tanımlanmamış infertilite nedenli IVF tedavisi planlanan toplamda 49 hasta üzerinde gerçekleşmiştir. Tubal faktör ve erkek faktör nedenli IVF tedavisi planlanan hastalar ve sistemik hastalığı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar ile azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite olmak üzere iki çalışma grubu oluşturulmuştur. İki grubun demografik verileri, menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde alınan kanda FSH,E2,prolaktin,AMH değerleri, CBC'de yer alan MPV, CBC verileriyle oranlanan PLR, NLR değerleri , kanda ve embriyo medium kültür sıvısında glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 düzeyleri hesaplanıp karşılaştırılmıştır.

4.1. Hastaların Sosyo-Demografik Bilgileri

Hastaların sosyo-demografik özelliklerini belirlemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sosyo-Demografik Özellikler

Sosyo-Demografik Özellikler	**Ortalama± S.S.**	**Min. - Maks.**
Yaş (yıl)	32,39 ± 4,49	23 - 40
Gravida	0,35 ± 0,60	0 - 2
Parite	0,10 ± 0,31	0 - 1
Abortus	0,24 ± 0,56	0 - 2
Yaşayan	0,10 ± 0,31	0 - 1
İnfertilite Süresi(yıl)	4,72 ± 3,03	0,5 - 14

Hastaların yaş ortalaması 32.9, infertilite sürelerinin de genel popülasyona bakıldığında ortalamasının 4,72 yıl olduğu bulunmuştur.

4.2. Hastaların Tam Kan Sayımı ve Bazal Hormon Değerleri Sonuçları

Hastaların tam kan sayımı ve menstrüel siklusun 2.,3. Gününde bakılan bazal hormon değerleri incelendiğinde elde edilen genel sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tam Kan Sayımı ve Bazal Hormon Değerleri

Tam Kan Sayım ve bazal hormon Değerleri	$Ortalama$ **± S.S.**	**Min. - Maks.**
Hb (g/dl)	13,08 ± 1,45	10,2 - 16
MPV (fL)	10,68 ± 1,03	8,6 - 13,4
ANS (/ml)	4492,04 ± 1492,45	1120 - 8100
ALS (/ml)	2468,16 ± 814,92	1050 - 4550
NLR	1,90 ± 0,76	0,40 - 3,60
PLR	122,15 ± 39,2	57,4 - 217,8
PLT (/ml)	284877,55± 88506,03	134000 – 545000
FSH (mIU/ml)	7,74 ± 2,98	2 - 20
E2 (pg/ml)	38,1 ± 15,54	5 - 85
Prolaktin (ng/ml)	23,76 ± 14,05	1 - 36
AMH (ng/ml)	4,71 ± 4,99	0,02 - 19

Hastaların hematolojik parametre ortalamalarında anormal bulgu saptanmamış olup, bazal hormon değerlerine bakıldığında en düşük AMH değeri 0.02 ng/mL bulunmuş ve bu değerin azalmış over rezervli olguya ait olduğu bilinmektedir.

4.3. Hastaların Embriyoloji Laboratuvar Sonuçları

Hastaların oosit toplama işlemi sonrası elde edilen oosit sayısı ve sonrasında takip edilen verilerin genel analiz sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Embriyoloji Verileri

Embriyoloji Verileri	$Ortalama$ **± S.S.**	**Min.-Maks.**
Oosit Sayısı	8,47 ± 7,51	0 - 36
M2 Oosit Sayısı	6,02 ± 6,14	0 - 36
Fertilizasyon Oranı (%)	94,94 ± 20,44	0 - 100
Klivaj Oranı (%)	95,22 ± 20,43	0 - 100

4.4. Hastaların Oksidatif Stres Parametreleri Sonuçları

Hastaların kandan ve embriyo medium sıvısından elde edilen oksidatif stres parametreleri olarak antioksidan belirteçler ile ilgili genel popülasyonun analiz sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo4. 4. Oksidatif Stres Parametreleri

Stres Parametreleri		$Ortalama$ **± S.S.**	**Min.-Maks.**
Kan	Melatonin (ng/L)	305,11 ± 136,47	52,04 – 640,1
	GR(ng/mL)	39,92 ± 20,33	16,65 – 92,79
	GPx(U/mL)	215,22 ± 90,5	58,65 – 384,03
	Koenzim Q10(ng/mL)	217,47 ± 42,31	123,84 – 278,74
Medium	Melatonin(ng/L)	7884,47 ± 2346,77	0 – 10507,06
Sıvısı	GR(ng/mL)	1172,07 ± 232,44	59,1 – 1547,98
	GPx(U/mL)	4161,3 ± 2529,41	267,95 – 10843,46
	Koenzim Q10(ng/mL)	2441,11 ± 895,96	187,27 – 4158,54

Medium sıvısında ölçülen antioksidan düzeyinin kan antioksidan düzeylerinden belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin medium sıvısının hazırlanırken kullanılan materyallerin antioksidan etkinliğinin olabileceği düşünülmektedir.

4.5. Genel Popülasyon Gebelik Sonuçları

Hastaların gebelik sonuçlarını değerlendirme için yapılan analiz sonuçları Tablo 4.5'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gebelik Verileri

Gebelik Bilgileri		**n**	**%**
HCG	Pozitif	17	34,7
	Negatif	32	65,3
Klinik Gebelik	Var	12	24,5
	Yok	37	75,5

4.6. Sosyo-Demografik Bilgilerin Çalışma Gruplarına göre Karşılaştırılması

Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin, çalışma grupları arasında farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sosyo-Demografik Verilerin Çalışma Gruplarına göre Karşılaştırması

Sosyo-Demografik Özellikler	**Tanımlanmamış İnfertilite (n=33)**	**Azalmış Over Rezervi (n=16)**	**p**
	$Ortalama$ ± **S.S.**	$Ortalama$ ± **S.S.**	
Yaş(yıl)	31,76 ± 4,33	33,69 ± 4,67	,160*
	Medyan (Min-Maks)	**Medyan (Min-Maks)**	
Gravida	0,33 (0-2)	0,37 (0-2)	,871**
Parite	0,12 (0-1)	0,06 (0-1)	,529**
Abortus	0,21 (0-2)	0,31 (0-2)	,849**
Yaşayan	0,12 (0-1)	0,06 (0-1)	,529**
İnfertilite Süresi(yıl)	4 (0,5-14,0)	4,5 (1,5-13,0)	,724**

p<,05; *T-Testi; **Mann Whitney-U Testi

Azalmış over rezervi grubunun yaş ortalamasının tanımlanmamış infertilite grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir, ancak bu farklılık istatistiksel bir farklılık oluşturmamıştır. İnfertilite süreleri açısından da azalmış over rezervi grubunda süre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel farklılığa ulaşmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

4.7. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastalarda bakılan tam kan sayımı parametrelerinin ve bunlara göre elde edilen

oranların çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmasına ait yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4. 7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırması

Tam Kan Sayımı Değerleri	**Tanımlanmamış İnfertilite (n=33)**	**Azalmış Over Rezervi (n=16)**	**p**
	$Ortalama$ **± S.S.**	$Ortalama$ **± S.S.**	
Hb (g/dl)	13,29 ± 1,47	12,66 ± 1,36	,160
MPV (fL)	10,46 ± 0,96	11,14 ± 1,06	**,031**
ANS (/ml)	4739,7 ± 1484,2	3981,3 ± 1419,4	,096
ALS (/ml)	2557,3 ± 682,8	2284,4 ± 1039,8	,276
NLR	1,87 ± 0,64	1,97 ± 0,97	,648
PLR	124,29 ± 34,4	117,72 ± 48,6	,588
PLT (/ml)	308333,3 ± 89275,4	236500 ± 66007,1	**,006**

p<,05; T-Testi

Tanımlanmamış infertilite grubundaki ortalama MPV değerinin 10,46 fL. azalmış over rezervinde ise 11,14 fL şeklinde hesaplanmış olup buna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.($p<0,05$). PLT değerlerinde de istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup tanımlanmamış infertilite grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır.($p<0,05$) Her iki grubun PLT değeri ortalaması normal sınırlardadır.

Tam kan sayımında değerlendirilen diğer parametrelerin ise çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

4.8. Bazal Hormon Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların menstruel siklusun 2. veya 3. günü bakılan bazal hormon değerlerinin çalışma grupları arasında yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.8'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Bazal Hormon Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Kandaki Hormon Değerleri	**Tanımlanmamış İnfertilite (n=33)**	**Azalmış Over Rezervi (n=16)**	**p**
	$Ortalama$ **± S.S.**	$Ortalama$ **± S.S.**	
E_2 (pg/ml)	40,42 ± 13,56	33,31 ± 18,56	,135*
	Medyan (Min-Maks)	**Medyan (Min-Maks)**	
FSH (mIU/ml)	6,7 (4,3-13)	8,15 (2-20)	,172**
Prolaktin (ng/ml)	24 (1-60)	21,5 (5-58)	,983**
AMH (ng/ml)	4,7 (1,7-19)	0,55 (0,02-1,8)	**,001****

*T-Testi; **Mann Whitney-U Testi

Hastaların bazal hormon değerleri arasında AMH dışında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Tanımlanmamış infertilite grubundaki AMH değerinin 4,7 ng/mL, azalmış over rezervi grubunda 0,55 ng/mL hesaplanmış olup buna göre tanımlanmamış infertilite grubunda azalmış over rezervine göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da azalmış over rezervi grubunda beklenen bir sonuçtur.

4.9. Embriyoloji Laboratuvar Verilerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların embriyoloji laboratuvarında elde edilen verilerinin çalışma grupları arasında farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Embriyoloji Laboratuvar Verilerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Embriyoloji Verileri	**Tanımlanmamış İnfertilite (n=33)**	**Azalmış Over Rezervi (n=16)**	**p**
	Medyan (Min-Maks)	**Medyan (Min-Maks)**	
Oosit Sayısı	8 (3-36)	3,5 (0-10)	**,001**
M2 Oosit Sayısı	6 (1-36)	2 (0-6)	**,001**
Fertilizasyon Oranı (%)	100 (85-100)	100 (0-100)	,054
Klivaj Oranı (%)	100 (66-100)	100 (0-100)	,182
Mann Whitney-U Testi			

Çalışma grupları arasında beklendiği üzere oosit sayısı ve M2 oosit sayısı azalmış over rezervi grubunda daha az bulunmuştur. Azalmış over rezervi grubunda ortalama oosit sayısı 3.5 tanımlanmamış infertilite grubunda ortalama oosit sayısı 8 olarak bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.($p<0,05$)

Embriyo gelişim süreçlerinde takip edilen fertilizasyon ve klivaj oranları açısından ise her iki grup arasında sonuçlar benzerdir.($p>0,05$)

4.10. Oksidatif Stres Parametrelerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların kan ve embriyo medium sıvılarından elde edilen oksidatif stres parametrelerinin, çalışma gruplarına göre karşılaştırılması için yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Oksidatif Stres Parametrelerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Oksidatif Stres Parametreleri		**Tanımlanmamış İnfertilite (n=33)**	**Azalmış Over Rezervi (n=16)**	**p**
		Ortalama ± **S.S.**	*Ortalama* ± **S.S.**	
Kan	Koenzim Q10(ng/mL)	220,06 ± 44,37	212,14 ± 38,51	,545*
Medium Sıvısı	Koenzim Q10(ng/mL)	2516,21 ± 987,99	2275,91 ± 649,0	,395*
		Medyan (Min-Maks)	**Medyan (Min-Maks)**	
Kan	Melatonin(ng/L)	282,9 (62,3-640,1)	258,24 (52,04-613,25)	,156**
	GR(ng/mL)	33,86 (18,3-84,05)	31,46 (16,65-92,79)	,371**
	GPx (U/mL)	184,14 (58,7-367,8)	242,73 (126,9-384,0)	,543**
Medium Sıvısı	Melatonin(ng/L)	8365,6 (470,8-10507,1)	8337,1 (0-9860,4)	,201**
	GR (ng/mL)	1188,2 (59,1-1486,5)	1227,9 (717,8-1547,9)	,722**
	GPx (U/mL)	2937,22 (267,9-10843,5)	3061,5 (2241,4-10474,3)	,648**

*T-Testi; **Mann Whitney-U Testi

Antioksidan olarak bilinen koenzim Q10 ve melatonin düzeyleri hem kanda hem de embriyo medium sıvısında tanımlanmamış infertilite grubunda azalmış over rezervi grubunda istatistiksek açıdan anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur.

Glutatyon peroksidaz ise azalmış over rezervi grubunda hem kanda hem de embriyo medium sıvısında daha yükse saptanmıştır. Glutatyon redüktaz düzeyine bakılacak olursa kanda tanımlanmamış infertilite grubunda daha yüksek, embriyo medium sıvısında azalmış over rezervi grubunda daha yüksek bulumuştur.

Tüm bu sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.($p>0,05$)

4.11. Çalışma Gruplarının Gebelik sonuçları

Çalışma gruplarının gebelik sonuçları ile ilgili yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Çalışma Gruplarının Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırması

Gebelik Bilgileri		**Tanımlanmamış İnfertilite (n=33)**	**Azalmış Over Rezervi (n=16)**	**p**
		n / %	**n / %**	
HCG	Pozitif	14 / 42,4	3 / 18,8	,103
	Negatif	19 / 57,6	13 / 81,3	
Klinik Gebelik	Var	9 / 27,3	3 / 18,8	,515
	Yok	24 / 72,7	13 / 81,3	
*Ki-KareT-Testi				

Çalışma gruplarında gebelik sonuçlarına yönelik yapılan analizde gebelik başarısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Azalmış over rezervi grubunda klinik gebelik ve HCG pozitifliği açısından tanımlanmamış infertilite grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum zaten beklenen bir sonuçtur.

4.12. Sonuçların Biyokimyasal Gebelik Durumuna göre Karşılaştırılması

Çalışmada elde edilmiş olan verilerin Biyokimyasal Gebelik Durumuna göre yapılan karşılaştırma analiz sonuçları Tablo 4.12'te gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Araştırma Verilerinin Biyokimyasal Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırılması

Araştırma Verileri	**HCG**		**p**
	Pozitif (n=17)	**Negatif (n=32)**	
	$Ortalama$ **± S.S.**	$Ortalama$ **± S.S.**	
Yaş (yıl)	30,94 ± 4,46	33,16 ± 4,38	,101*
MPV (Fl)	10,46 ± 1,18	10,80 ± 0,95	,284*
NLR	1,66 ± 0,56	2,03 ± 0,82	,102*
PLR	113,87 ± 43,2	126,54 ± 36,8	,286*
Kan CoQ10 (ng/ml)	225,57 ± 34,84	213,17 ± 45,72	,334*
Medium Koenzim Q10(ng/Ml)	2498,88 ± 934,21	2409,43 ± 888,39	,745*
	Medyan (Min-Maks)	**Medyan (Min-Maks)**	
FSH (mIU/ML)	6,4 (4,5-13)	7,35 (2-20)	,256**
AMH (ng/ml)	3,1 (0,3-18)	2,8 (0,02-19)	,355**
Kan Melatonin (ng/L)	307,42 (194,3-640,1)	262,0 (52,04-506,3)	**,050****
Kan GR (ng/ml)	33,33 (18,45-92,79)	33,42 (16,7-73,2)	,193**
Kan GPx (U/ml)	203,39 (82,88-367,8)	218,48 (58,7-384,0)	,563**
Medium Melatonin(ng/L)	8996,6 (470,8-10507,1)	8331,2 (0-9860,4)	,444**
Medium GR(ng/mL)	1218,0 (59,1-1476,5)	1180,6 (717,8-1547,9)	,821**
Medium GPx(U/mL)	3061,5 (267,9-10843,5)	2963,1 (1881,1-10622,7)	,940**
Oosit Sayısı	9 (2-27)	5 (0-36)	**,025****
M2 Oosit Sayısı	6 (2-20)	4 (0-36)	**,014****

*T-Testi; **Mann Whitney-U Testi

Çalışma grubundaki HCG pozitif olan hastaların kan melatonin değerinin 307,42 ng/L , HCG negatif olan hastaların kan melatonin değeri ise 262 ng/L şeklinde bulunmuş olup buna göre melatonin düzeyi HCG pozitif hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Kan melatonin değerleri arasındaki bu farklılık, istatiksel olarak sınırda da olsa bir anlamlılığa sahiptir.

Ayrıca medium glutatyon peroksidaz ve medium melatonin değerleri biyokimyasal gebelik tespit edilemeyen hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur. Bu da aslında antioksidan seviyelerin düşük olan hastalarda gebelik oluşma durumunun daha az olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bulduğumuz bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. HCG pozitif olan hastaların oosit ve M2 oosit sayılarının (9-6), HCG negatif olan hastalarınkine (5-4) göre daha fazla olduğu

görülmektedir. Beklenen bir sonuç olan bu durum ile ilgili de oosit ve M2 oosit sayıları arasındaki bu farklılıkların, istatiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

HCG pozitif ve negatif olan hastalarda yaş, hemogram parametreleri , bazal hormon düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi. Ancak inflamatuar süreçlerde artan MPV, PLR, NLR değerleri mevcut çalışmadaki genel popülasyonda HCG negatif olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Daha geniş çalışma gruplarında daha anlamlı farklar bulunabilir.

4.13. Sonuçların Klinik Gebelik durumu ile Karşılaştırması

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin klinik gebelik oluşup oluşmama durumuna göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Araştırma Verilerinin Klinik Gebelik Durumuna göre Karşılaştırması

Araştırma Verileri	**Klinik Gebelik**		**p**
	Var (n=12)	**Yok (n=37)**	
	Ortalama± S.S.	**Ortalama± S.S..**	
Yaş(yıl)	31,17 ± 4,37	32,78 ± 4,52	,283*
MPV (fL)	10,58 ± 1,31	10,72 ± 0,95	,680*
NLR	1,55 ± 0,57	2,02 ± 0,78	,064*
PLR	107,53 ± 41,99	126,89 ± 37,63	,139*
Kan CoQ10 (ng/ml)	220,83 ± 33,83	216,38 ± 45,08	,755*
Medium Koenzim Q10(ng/mL)	2649,75 ± 705,85	2371,57 ± 949,47	,357*
	Medyan (Min-Maks)	**Medyan (Min-Maks)**	
FSH (mIU/ml)	6,65 (4,5-13)	7,3 (2-20)	,633**
AMH (ng/ml)	2,25 (0,3-16,5)	3,1 (0,02-19)	,963**
Kan Melatonin (ng/L)	311,36 (194,3-640,1)	263,35 (52,0-610-5)	,131**
Kan GR (ng/ml)	34,33 (26,2-92,8)	32,98 (16,7-73,9)	,077**
Kan GPx (U/ml)	214,89 (94,68-322,75)	218,3 (58,7-384,0)	,834**
Medium Melatonin(ng/L)	9012,98 (1142,5-10163,9)	8324,9 (0,0-10507,1)	,263**
Medium GR (ng/mL)	1228,68 (881,4-1476,5)	1182,1 (59,1-1547,9)	,703**
Medium GPx (U/mL)	2931,0 (1645,1-5495,9)	3092,5 (267,9-10843,5)	,617**
Oosit Sayısı	9 (2-26)	5 (0-36)	,169**
M2 Oosit Sayısı	6 (0-14)	4 (0-36)	,101**

*T-Testi; **Mann Whitney-U Testi

Klinik gebelik elde edilen olgularda hemogram parametrelerinden MPV, PLR, NLR gebelik elde edilemeyen gruba göre daha düşük düzeyde saptanmış olup bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Proinflamatuar marker olan bu parametrelerin gebelik başarısını etkileyebileceği daha geniş çalışma gruplarında gösterilebilir.

Medium sıvısındaki GR düzeyleri klinik gebeliği var olan hasta grubunda daha yüksek çıkması GR'ın antioksidan kapasitesinin yeterli olabileceğini, öte yandan GPx düzeyinin klinik gebeliği var olan grupta daha düşük çıkması akla GPx'in kuvvetli bir antioksidan olamayabileceğini getirmelidir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite gruplarında kan ve embriyo medium sıvısında oksidatif stres parametreleri çalışılmış ve gebelik oranı daha yüksek olan tanımlanmamış infertilite grubunda azalmış over rezervi grubuna göre antioksidan düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Stres infertilite ilişkisi uzun zamandır geniş kapsamlı çalışmalara konu olmaktadır ve bu konuda çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir.2004 yılında Volgsten ve ark. yardımcı üreme tekniğiyle tedavi görecek olan 4000 kadına yaptıkları majör depresyon skalasına göre prevelansı yüksek saptamışlardır(59). .Bu bakımdan stres ile infertilite arasında organik bir bağ olduğu görülmektedir.

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve koruyucu antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stresin kadın infertilitesine yol açtığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türleri, fizyolojik süreçlerde anahtar sinyal molekülleri olarak hareket edebilir, ancak aşırı kontrolsüz düzeyler fertilizasyonu olumsuz etkileyebilir. ROS, hücresel fonksiyonları modüle edebilir ve oksidatif stres (OS) intrasellüler ortamı bozarak mitokondriyal defekt zemininde apoptoza yol açabilir veya hücrenin hayatta kalmasını tehlikeye atabilir. Bu defekt oosit gelişimi ,embriyo gelişimi ,embriyo mitoz sürecinin her basamağında olumsuzluk yaratarak karşımıza çıkabilir. Bu durumda normal koşullar altında, antioksidanlar, ROS üretimine karşı hareket ederek, mevcut serbest radikalleri temizler ve hücre yapılarında ROS'un neden olduğu hasarın onarımını teşvik eder, Oyewopo ve ark. yapmış olduğu çalışmada anti oksidan bir madde olan glutatyon düzeyi infertil kadınlarda infertilite endikasyonu ayrılmaksızın çalışılmış ve infertil kadınlarda glutatyon düzeyi düşük saptanmış(60). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite olmak üzere iki grup karşılaştırılmalı olarak kan serum ve embriyo medium sıvısında glutatyon düzeyi ölçülmüş glutatyon peroksidaz düzeyi kanda ve medium sıvısında tanımlanmamış infertilite grubunda azalmış over rezervi grubuna göre yüksek saptanmış ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamız azalmış over rezervinde oksidatif stresin rolü olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada kısıtlılık çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı olarak düşünülebilir.

Azalmış over rezervi kesin bir tanımı olmamakla beraber uygulanan eksojen gonadotropin tedavisine rağmen kötü IVF başarısı ile karakterize tablodur(61). Bunun öngörmede kullanılan yöntemlerin başında AMH düzeyi ,antral folikül sayısı ve eksojen gonadotropine kötü yanıt gelmektedir. Bizim çalışmamızda da azalmış over rezervi olarak değerlendirilen grupta AMH düzeyleri tanımlanmamış infertilite grubundan daha düşük saptanmış olup OPU sonrası toplanan oosit sayısı embriyo transferi sonrası klinik gebelik oranı da tanımlanmamış infertilite grubuna göre daha düşük düzeyde bulunmuştur.

IVF sikluslarında hastaların stres düzeylerinin tespitinde melatonin düşük izlenen hastaların oosit gelişiminde problemler ve gelişen oositlerden oluşan embriyoların mitoz bölünme safhalarında sorunlar izlenmiştir. Melatonin replasmanı yapılan hastalarda oosit gelişiminin ve embriyo oluşumunun ve hatta gebelik başarısının arttığı gözlenmiştir. Guo ve ark. fareler üzerinde yaptığı çalışmada melatoninin metafaz II (MII) oositlerin stres kaynaklı mayotik kusurları üzerindeki etkilerini araştırmak için bir fare kronik kısıtlama stresi modelini kullanmışlar. Burada, melatonin takviyesinin, in vivo otofajiyi düzenleyerek kronik stres kaynaklı yüksek ROS seviyesini, iğ anormalliklerini, kromatin yanlış hizalamasını ve mitokondri arızasını iyileştirebileceğini ortaya koymuşlardır(46). Bizim çalışmamızda da kan serum ve embriyo medium sıvısında çalışılan melatonin düzeyi tanımlanmamış infertilite grubunda azalmış over rezervi grubuna göre daha yüksek saptanmış. İstatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da bu farklılık antioksidan düzeylerinin azalmasına bağlı over rezervinin etkilendiğini ve antioksidan replasmanı yapılan bireylerde embriyo kalitesinin artabileceğini akla getirmiştir.

Koenzim Q10 antioksidan özelliği, onu hücredeki oksidatif durum dengesinin önemli bir düzenleyici unsuru haline getirir. Bu nedenle, yetersiz CoQ10 seviyeleri, daha düşük ATP üretimi, artan oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve bununla birlikte mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olabilir. Bu mitokondriyal bozukluk oosit gelişimi, embriyo oluşum ve gelişim aşamalarında mitoz ve özellikle mayoz 2 evresinde oksidatif strese bağlı hasar oluşturabilir. Burstein ve ark. farelerde yapılan bir çalışmada gonadotropinle hiperstimülasyondan önceki 18 haftalık bir süre için CoQ10, resveratrol ve R-ALA'nın elde edilen oosit sayısı ve oosit mitokondriyal fonksiyonu üzerindeki etkisini karşılaştırdılar. Çalışmaları, CoQ10 tedavisinin elde

edilen oosit sayısını önemli ölçüde arttırdığını, oosit mitokondriyal fonksiyonunu iyileştirdiğini ve yaşlı farelerde ROS seviyelerini genç hayvanlardaki oositlerinkine benzer seviyelere indirdiğini gösterdi(49). Bizim çalışmamızda ise azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite endikasyonlu IVF hasta grubunda kan serum ve embriyo medium sıvısında CoQ10 çalışıldı ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç olmasa da tanımlanmamış infertilite olgularında azalmış over rezervli olgulara nazaran antioksidan bir madde olan CoQ10 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında oksidatif stresin over rezervini olumsuz etkilediğini, embriyo kalitesini ve gebelik başarısını olumsuz etkilediği sonucuna varılabilir. Bu hasta gruplarında CoQ10 takviyesi yapılması halinde gebelik başarısı şansını artırabiliriz.

Oksidatif stres infertilite ilişkisi uzun zamandır araştırılan bir konu olmakla beraber bilinen oksidan-antioksidan parametreler hakkında çok fazla çalışma mevcut olup hematolojik parametrelerin (PLT, PLR, NLR, MPV) de inflamatuar süreçlerde rol aldığı bilinmesi üzerine oksidatif strese maruz kalan kadınlarda bu proinflamatuar belirteçlerin de artışı ile ilgili yeni çalışmalar mevcuttur.

Son zamanlarda sistemik inflamasyonun belirlenmesinde tam kan paramatreleri ile kolayca hesaplanabilen yeni biyolojik belirteçler kullanılarak inflamasyonun belirlenmesi kolaylaştırılmaya çalışılmıştır. Bu değerlerden birisi nötrofil-lenfosit oranı(NLR)dir. Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir değerdir. Tam kan parametreleri ile hesaplandığı için maliyet oluşturmayan bir belirteçtir. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Buna bağlı olarak stres ve inflamasyon göstergesi olarak nötrofil lenfosit oranı birçok durumda kullanılabilmektedir(62). Ma ve ark. yapmış olduğu çalışmada preterm doğumu öngörmede hematolojik bir parametre olan NLR hesaplanmış ve yüksek saptandığı hastalarda preterm doğum gerçekleşme sıklığı daha fazla bulunmuş(63). Sistemik inflamasyonu belirlemede kullanılan bir diğer parametre ise platelet-lendosit oranı (PLR)dır. Burada temel mekanizma platelet düzeyinin artarak tromboza eğilimin artacağı ve inflamatuar sürecin hızlanacağı buna bağlı implantasyon başarısının düşeceği öngörülmektedir. Tola ve ark. yapmış olduğu retrospektif çalışmada PLR düzeyi ve gebelik başarısı arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuş , bu da akla PLR yüksekliğinin tromboza yatkınlığın artması ve

inflamatuar sürecin hızlanmasının implantasyonu olumsuz etkileyebileceğini getirmektedir(64). Bizim çalışmamızda ise tam kan sayımında hesaplanan NLR değeri azalmış over rezervli olgularda tanımlanmamış infertilite olgularına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu veri istatistiksel olarak anlamsız olsa da azalmış over rezervi, oksidatif stres ve inflamatuar süreç arasındaki ilişkiyi göz önüne sermiştir. Çalışmamızın küçük örneklem grubu olması nedenli istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması durumu, daha büyük örneklem gruplarında daha anlamlı sonuçlar elde etmenin mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik inflamatuar süreçlerde megakaryosit serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Buna bağlı olarak enfektif ve inflamatuar süreçlerde PLR değerinde artış izlenmektedir (54). Erdinç ve ark. çalışmasında retrospektif olarak yapılan IVF tedavisi almış hastalarda gebelik gerçekleşmemiş ve klinik gebelik sonrası abortus ile sonuçlanan hasta grubunda PLR yüksek saptanmıştır(65). Bizim çalışmamızda ise beklenenin aksine tanımlanmamış infertilite olgularında azalmış over rezervli olgulara göre PLR değeri daha yüksek saptanmış. Bu da akla tanımlanmamış infertilite etyolojisinde organik sebep olmasa da oksidatif stresin bu duruma yol açabileceğini getirmekte, ancak daha geniş kapsamlı çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçümü ise, periferik kandaki trombositlerin büyüklüğüne dayanmaktadır. Trombosit aktivasyonunun kolayca bulunabilen bir belirtecidir ve protrombotik ve proinflamatuar marker olarak kullanılmaktadır. Trombosit hacmi arttıkça trombositlerin aktivasyonu da artar. MPV yüksek olan trombositler daha aktif olarak çalışmaktadır. MPV'nin de proinflamatuar süreçlerde artışı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur(66). Somuk ve ark. yapmış olduğu çalışmada efüzyonlu otitis mediası 51 hastada ve kontrol grubu olarak seçilmiş 54 kişide MPV düzeyi saptanmış otitis mediası olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPV düzeyi yüksek bulunmuş(67). Bozan ve ark. yaptığı çalışmada ise ankilozan spondiliti olan olgularda kulak tutulumu ve işitme kaybı olan hastalarda MPV değerini daha yüksek saptamışlardır(66). Peker ve ark. yapmış olduğu çalışmada polikistik over sendromlu kadınlarda klomifen sitrata yanıtın değerlendirmesinde MPV düzeyinin yanıtı öngörmede kullanılabileceği ile ilgili bir çalışma yapılmış olup istatistiksel

olarak anlamlı fark çıkmasa da MPV yüksek saptanan polikistik over sendromlu olguların klomifen sitrata dirençli olduğu gözlendi(68). Bizim çalışmamızda da MPV düzeyinin azalmış over rezervi grubunda daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tümüyle çalışmayı ele alacak olursak çalışmanın prospektif bir çalışma olması,hem kanda hem de embriyo medium sıvısında stres faktörlerinin çalışılması , iki farklı infertilite grubunu karşılaştırarak stres faktör düzeyini saptaması çalışmanın güçlü yanlarını oluşturmakla beraber çalışmanın tek merkezde gerçekleşmesi, yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılamaması, hastaların geniş yaş grubu ve uygulanan IVF protollerinin farklı oluşu da çalışmanın kısıtlılığı olarak gözükmekte.

Yine de çalışılan oksidan-antioksidan parametrelerin kan serum ve embriyo medium sıvılarındaki düzeylerini kantitatif değerlerle gösterilmesi gelecekte bu konuda yapılacak çalışmaların önünü açabilecek nitelikte olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite grubunda oksidatif stres parametrelerini değerlendirdik, her iki grup arasında çarpıcı farklar ortaya koyduk.

Çalışmamızda farklı infertilite etyolojilerinde oksidatif stresin gebelik başarısına doğrudan etkili olduğu , azalmış over rezervi ile oksidatif stresin direkt ilişkisi daha yeni çalışmaların önünü açacağı ,daha geniş örneklem grupları oluşturulması halinde ileriki dönemlerde IVF tedavisinde anti oksidan replasman tedavisinin yerinin olabileceği düşünlmektedir.

Çalışmamızda MPV değerinin prooksidan parametrelerle korele , antioksidan parametrelerle ters orantılı bir ilişkisi olması MPV'nin oksidatif stres düzeyini öngörmede maliyeti düşük, ulaşılabilir bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma ilerleyen dönemde bu konuda daha da geniş kapsamlı çalışmaların önünü açacak nitelikte bir çalışma olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda HCG pozitif olarak değerlendirilen hastalarda kanda melatonin düzeyi anlamlı yüksek saptanması ileriye dönük IVF tedavisine antioksidan replasmanı verilebileceği, hatta embriyo medium sıvısında HCG pozitif saptanan hastalarda da antioksidan düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptanması medium sıvısına antioksidan eklenmesini de akla getirmektedir. Tüm bu bilgiler ve çalışmanın genel prensiplerinde daha geniş örneklem gruplarında daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 06 Temmuz 2021;326(1):65-76.

2. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle - PubMed [İnternet]. [a.yer 02 Ağustos 2022]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11980771/

3. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL, vd. Forty years of IVF. Fertil Steril. 15 Temmuz 2018;110(2):185-324.e5.

4. Guo Y, Sun J, Bu S, Li B, Zhang Q, Wang Q, vd. Melatonin protects against chronic stress-induced oxidative meiotic defects in mice MII oocytes by regulating SIRT1. Cell Cycle. 19(13):1677-95.

5. Jamil M, Debbarh H, Aboulmaouahib S, Aniq Filali O, Mounaji K, Zarqaoui M, vd. Reactive oxygen species in reproduction: harmful, essential or both? Zygote Camb Engl. Ağustos 2020;28(4):255-69.

6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. Ocak 2013;99(1):63.

7. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol RBE. 26 Nisan 2015;13:37.

8. Taylor HS, Pal L, Seli E, Fritz MA. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ninth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 1318 s.

9. Finkelstein JS, Whitcomb RW, O'Dea LS, Longcope C, Schoenfeld DA, Crowley WF. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. J Clin Endocrinol Metab. Eylül 1991;73(3):609-20.

10. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, vd. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. Hum Reprod Oxf Engl. 01 Nisan 2021;36(6):1469-80.

11. Ackerman KE, Patel KT, Guereca G, Pierce L, Herzog DB, Misra M. Cortisol Secretory Parameters in Young Exercisers in Relation to LH Secretion and Bone Parameters. Clin Endocrinol (Oxf). Ocak 2013;78(1):114-9.

12. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 08 Haziran 2019;3:100060.

13. Jankowska K. Premature ovarian failure. Przegląd Menopauzalny Menopause Rev. Haziran 2017;16(2):51-6.

14. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. Front Cell Dev Biol. 10 Mayıs 2021;9:672890.

15. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, vd. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. Front Endocrinol. 18 Mart 2021;12:601752.

16. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, vd. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. Psychopharmacol Bull. 16 Mart 2021;51(2):131-48.

17. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am. Haziran 1997;24(2):235-58.

18. The pains of endometriosis - PubMed [İnternet]. [a.yer 03 Ağustos 2022]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947176/

19. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, vd. Endometriosis. Endocr Rev. 17 Nisan 2019;40(4):1048-79.

20. Pellicer A, Albert C, Garrido N, Navarro J, Remohí J, Simón C. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. J Reprod Fertil Suppl. 2000;55:109-19.

21. Coccia ME, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. Int J Environ Res Public Health. 19 Mayıs 2022;19(10):6162.

22. Pi R, Liu Y, Zhao X, Liu P, Qi X. Tubal infertility and pelvic adhesion increase risk of heterotopic pregnancy after in vitro fertilization. Medicine (Baltimore). 13 Kasım 2020;99(46):e23250.

23. Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol. 01 Aralık 1980;138(7 Pt 2):880-92.

24. Palagiano A, Cozzolino M, Ubaldi FM, Palagiano C, Coccia ME. Effects of Hydrosalpinx on Endometrial Implantation Failures: Evaluating Salpingectomy in Women Undergoing in vitro fertilization. Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet. Nisan 2021;43(4):304-10.

25. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. Ağustos 2012;98(2):302-7.

26. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. J Clin Endocrinol Metab. 22 Mayıs 2020;105(8):e2695-709.

27. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. Aralık 2006;12(6):685-718.

28. U-Krit W, Wadsungnoen S, Yama P, Jitjumnong J, Sangkate M, Promsao N, vd. Understanding the Ovarian Interrelationship with Low Antral Follicle Counts (AFC) in the In Vivo Bos indicus Cow Model: Unilateral and Bilateral Main AFC as Possible

Biomarkers of Ovarian Response to Hormonal Synchronisation. Biology. 29 Mart 2022;11(4):523.

29. Casarini L, Paradiso E, Lazzaretti C, D'Alessandro S, Roy N, Mascolo E, vd. Regulation of antral follicular growth by an interplay between gonadotropins and their receptors. J Assist Reprod Genet. Nisan 2022;39(4):893-904.

30. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. J Clin Endocrinol Metab. 08 Ağustos 2020;105(11):3361-73.

31. Dai S, Zhang H, Yang F, Shang W, Zeng S. Effects of IGF-1 on the Three-Dimensional Culture of Ovarian Preantral Follicles and Superovulation Rates in Mice. Biology. 29 Mayıs 2022;11(6):833.

32. Parry JP, Koch CA. Ovarian Reserve Testing. Içinde: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, vd., editörler. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 08 Ağustos 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279058/

33. Katz-Jaffe MG, Surrey ES, Minjarez DA, Gustofson RL, Stevens JM, Schoolcraft WB. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. Obstet Gynecol. Ocak 2013;121(1):71-7.

34. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, vd. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. Kasım 2009;92(5):1586-93.

35. Harris ID, Missmer SA, Hornstein MD. Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. Fertil Steril. Haziran 2010;94(1):144-8.

36. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, vd. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna

criteria to the Poseidon concept. Ther Adv Reprod Health. 31 Temmuz 2020;14:2633494120941480.

37. Ehsani M, Mohammadnia-Afrouzi M, Mirzakhani M, Esmaeilzadeh S, Shahbazi M. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. J Hum Reprod Sci. Aralık 2019;12(4):274-82.

38. Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, Eijkemans MJ, Bossuyt PM, Mochtar MH, vd. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 05 Eylül 2019;2019(9):CD012692.

39. Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, Eijkemans MJ, Bossuyt PM, Mochtar MH, vd. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 05 Eylül 2019;2019(9):CD012692.

40. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. Fertil Steril. Ocak 1983;39(1):5-21.

41. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, vd. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. Reprod Health. 19 Ocak 2021;18(1):13.

42. Haddad M, Stewart J, Xie P, Cheung S, Trout A, Keating D, vd. Thoughts on the popularity of ICSI. J Assist Reprod Genet. Ocak 2021;38(1):101-23.

43. Randall GW, Gantt PA, Gantt D, Kirk MJ, Romines N. Elevated serum progesterone values at the time of ovulation induction in luteal leuprolide acetate-down-regulated GIFT cycles are associated with decreased clinical pregnancy rates. J Assist Reprod Genet. Temmuz 1996;13(6):459-63.

44. Iborra A, Palacio JR, Martínez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman. Chem Immunol Allergy. 2005;88:150-62.

45. Takahashi M. Oxidative stress and redox regulation on in vitro development of mammalian embryos. J Reprod Dev. 2012;58(1):1-9.

46. Guo Y, Sun J, Bu S, Li B, Zhang Q, Wang Q, vd. Melatonin protects against chronic stress-induced oxidative meiotic defects in mice MII oocytes by regulating SIRT1. Cell Cycle Georget Tex. Temmuz 2020;19(13):1677-95.

47. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis DG. Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. J Assist Reprod Genet. Ekim 2020;37(10):2377-87.

48. Giannubilo SR, Orlando P, Silvestri S, Cirilli I, Marcheggiani F, Ciavattini A, vd. CoQ10 Supplementation in Patients Undergoing IVF-ET: The Relationship with Follicular Fluid Content and Oocyte Maturity. Antioxid Basel Switz. 13 Ekim 2018;7(10):E141.

49. Özcan P, Fıçıcıoğlu C, Kizilkale O, Yesiladali M, Tok OE, Ozkan F, vd. Can Coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage? J Assist Reprod Genet. Eylül 2016;33(9):1223-30.

50. Rodríguez-Varela C, Labarta E. Clinical Application of Antioxidants to Improve Human Oocyte Mitochondrial Function: A Review. Antioxid Basel Switz. 28 Kasım 2020;9(12):E1197.

51. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. JBRA Assist Reprod. 01 Mart 2018;22(1):61-6.

52. Zal F, Ahmadi P, Davari M, Khademi F, Jahromi MA, Anvar Z, vd. Glutathione-dependent enzymes in the follicular fluid of the first-retrieved oocyte and their impact on oocyte and embryos in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed. Haziran 2020;18(6):415-24.

53. Ma M, Zhu M, Zhuo B, Li L, Chen H, Xu L, vd. Use of complete blood count for predicting preterm birth in asymptomatic pregnant women: A propensity score-matched analysis. J Clin Lab Anal. 27 Mart 2020;34(8):e23313.

54. Toprak E, Bozkurt M, Dinçgez Çakmak B, Özçimen EE, Silahlı M, Ender Yumru A, vd. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of

preterm premature rupture of membranes. J Turk Ger Gynecol Assoc. 01 Eylül 2017;18(3):122-6.

55. Kara A, Guven M, Yilmaz MS, Demir D, Elden H. Are neutrophil, platelet and eosinophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width can be used for nasal polyposis? Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. Şubat 2018;275(2):409-13.

56. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. Transfus Med Rev. Nisan 2015;29(2):110-9.

57. Eryilmaz MA, Derin S. Mean Platelet Volume as a Potential Predictor of Cholesteatoma in Children. J Craniofac Surg. Eylül 2016;27(6):e575-578.

58. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. Mediators Inflamm. 2019;2019:9213074.

59. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. Dialogues Clin Neurosci. Mart 2018;20(1):41-7.

60. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. JBRA Assist Reprod. 2018;22(1):61-6.

61. Lunding SA, Pors SE, Kristensen SG, Bøtkjær JA, Ramløse M, Jeppesen JV, vd. Ovarian cortical follicle density in infertile women with low anti-Müllerian hormone. J Assist Reprod Genet. Ocak 2020;37(1):109-17.

62. Ozgu-Erdinc AS, Coskun B, Yorganci A, Hancerliogullari N, Yilmaz N, Engin-Ustun Y. The Role of Inflammatory Hematological Markers in Predicting IVF Success. JBRA Assist Reprod. 2021;25(1):71-5.

63. Ma M, Zhu M, Zhuo B, Li L, Chen H, Xu L, vd. Use of complete blood count for predicting preterm birth in asymptomatic pregnant women: A propensity score-matched analysis. J Clin Lab Anal. 27 Mart 2020;34(8):e23313.

64. Tola EN. The association between in vitro fertilization outcome and the inflammatory markers of complete blood count among nonobese unexplained infertile couples. Taiwan J Obstet Gynecol. Nisan 2018;57(2):289-94.

65. Ozgu-Erdinc AS, Coskun B, Yorganci A, Hancerliogullari N, Yilmaz N, Engin-Ustun Y. The Role of Inflammatory Hematological Markers in Predicting IVF Success. JBRA Assist Reprod. 2021;25(1):71-5.

66. Bozan N, Alpaycı M, Aslan M, Cankaya H, Kıroglu AF, Turan M, vd. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. Kasım 2016;273(11):3663-72.

67. Somuk BT, Soyalıç H, Koc S, Gürbüzler L, Doğru S, Eyibilen A. Mean platelet volume as an inflammatory marker of chronic otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Kasım 2014;78(11):1958-60.

68. Peker N, Ege S, Bademkiran MH, Aydin E, Karacor T, Obut M, vd. Can clomiphene citrate resistance be predicted by RDW-CV levels in infertile women with PCOS? Niger J Clin Pract. Kasım 2019;22(11):1463-6.