T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

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

Dr. Ece AKCA SALIK

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 PLAZMA FOLİKÜL SIVISINDAKİ OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN EMBRİYO GELİŞİM AŞAMALARI VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ece AKCA SALIK

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-2022-2327 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ece AKCA SALIK'a ait 'Azalmış over rezervi ve nedeni tanımlanmamış infertilite hastalarında plazma folikül 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 ÖZDEMİR
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. Öğrt. Üyesi Elçin TELLİ'ye, 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 çalışanlarına teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2327 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

Akca Salık, E. Azalmış over rezervi ve nedeni tanımlanmamış infertilite hastalarında plazma ve folikül 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 nedenli In Vitro Fertilizasyon (IVF) tedavisi uygulanan hastaların kan ve folikül sıvılarında glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin, koenzim Q10 değerlerinin; ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi inflamatuar parametrelerin gebelik sonuçları üzerine etkilerini ve iki grubun oksidatif stres durumlarını karşılaştırmayı amaçladık. Aralık 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında kliniğimizde IVF protokolüne alınan 49 hastanın menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde alınan kanda tam kan sayımı (CBC), hormon profili, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 değerleri çalışıldı. Ayrıca OPU günü folikül sıvısında glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 değerleri çalışıldı. Sonuç olarak; MPV değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Gebelik elde edilen hastaların kan melatonin seviyeleri anlamlı derecede yüksekti. Diğer oksidatif stres parametreleri için çalışma grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Elde edilen verilerle oksidatif stresin gebelik sonuçlarını etkileyen bir durum olduğu hipotezi desteklenmiştir. Çalışmamızın, hem kan hem folikül sıvısını aynı olgu grubunda değerlendiren bir çalışma olması nedenli literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak ileri dönemlerde daha büyük örneklem grupları ile bu çalışmaların desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, in vitro fertilizasyon, folikül sıvısı, oksidatif stres

ABSTRACT

Akca Salık, E. Investigation of the effects of oxidative stress parameters in plasma and follicular 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 compare the effects of inflammatory parameters such as mean platelet volume (MPV), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR); glutathione reductase, glutathione peroxidase, melatonin, coenzyme Q10 values in blood and follicular fluid of patients who underwent In Vitro Fertilization (IVF) treatment for diminished ovarian reserve and unexplained infertility. We conducted the study between December 2021 and July 2022; complete blood count (CBC), hormone profile, glutathione reductase, glutathione peroxidase, melatonin and coenzyme Q10 levels were performed on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle of 49 patients who underwent IVF treatment in our clinic. In addition, glutathione reductase, glutathione peroxidase, melatonin and coenzyme Q10 values were studied in the follicular fluid that were taken on the oocyte pick-up. Consequently; there was a statistically significant result between the two groups in terms of MPV value. The blood melatonin levels of the patients who became pregnant were significantly elevated. There was no significant difference between study groups for other oxidative stress parameters. Results supported the hypothesis that oxidative stress is an important factor that might affect cycle and pregnancy outcomes. It was thought that our study will contribute to the literature since it was a study that evaluates both blood and follicular fluid in the same case group. However, further studies are needed to confirm these data.

Key Words: Infertility, in vitro fertilization, follicular fluid, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilitenin Tanımı	3
2.2. Kadın İnfertilite Nedenleri	5
2.2.1. Ovulasyon Bozuklukları	6
2.2.2. Endometriozis	8
2.2.3. Pelvik ve Tubal Adezyon	8
2.2.4. Konjenital Uterin Anomaliler	9
2.2.5. Tanımlanmamış İnfertilite	9
2.3. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	10
2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene	11
2.3.2. Ovulatuar Fonksiyonun Değerlendirilmesi	11
2.3.3. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	12
2.4. Azalmış Over Rezervi	14
2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri	15
2.5.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)	15
2.5.2. İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)	19
2.5.3. Gamet İntrafallopian Transfer ve Zigot İntrafallopian Transfer	20
2.6. Oksidatif Stres	20
2.6.1. Glutatyon	22
2.6.2. Melatonin	22
2.6.3. Koenzim Q10 (CoQ10)	23

Sayfa

2.6.4. Ortalama Platelet Hacmi (MPV) 24
2.6.5. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR) 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı 26
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi 26
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri 26
3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı 27
3.5. Verilerin Analizi 28
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi 28
3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri 29
4. BULGULAR 30
4.1. Hastaların Sosyo-Demografik Bilgileri 30
4.2. Hastaların Tam Kan Sayımı Değerleri Sonuçları 31
4.3. Hastaların Kandaki Hormon Değerleri Sonuçları 31
4.4. Hastaların Embriyoloji Laboratuvarı Sonuçları 32
4.5. Hastaların Oksidatif Stres Parametreleri Sonuçları 32
4.6. Genel Popülasyon Gebelik Sonuçları 33
4.7. Sosyo-Demografik Bilgilerin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 33
4.8. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 34
4.9. Bazal Hormon Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 35
4.10. Embriyoloji Laboratuvar Verilerinin Çalışma gruplarına Göre Karşılaştırılması 36
4.11. Oksidatif Stres Parametrelerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 37
4.12. Gebelik Durumlarının Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması 38
4.13. Sonuçların hCG Pozitifliği Durumu ile Karşılaştırılması 39
4.14. Sonuçların Klinik Gebelik Durumu ile Karşılaştırılması 40
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 49
KAYNAKLAR 50

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 Redüktaz
GSH	Glutatyon
GST	Glutatyon-S-Transferaz
H_2O2	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini

hMG	İnsan Menopozal Gonadotropini
HPO	Hipotalamik Hipofiz Over aksı
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IU	İnternasyonal Ünite
IU/L	İnternasyonel Ünite / Litre
IVF	In Vitro Fertilizasyon
LH	Lüteinizan Hormon
LPS	Luteal Faz Desteği
Mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MPV	Ortalama Platelet Hacmi
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotidfosfat
Nc-IVF	DoğalSiklus In Vitro Fertilizasyon
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
PVPP	Polivinil Polipirolidon
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SUZI	Subzonal İnseminasyon
TGF-B	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta

TSH	Tiroid Stimülan Hormon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ZIFT	Zigotun Fallop Tüpü İçine Transferi

ŞEKİLLER

Sayfa

2.5. OPU işlemi sonrası oosit görünümü 17

2.5. Embriyo gelişim aşamaları 18

TABLOLAR

Sayfa

2.1. İnfertilite nedenleri 4
4.1. Sosyo-demografik özellikler 30
4.2. Tam kan sayımı değerleri 31
4.3. Bazal hormon değerleri 31
4.4. Embriyoloji verileri 32
4.5. Oksidatif stres parametreleri 32
4.6. Genel popülasyonun gebelik sonuçları 33
4.7. Dosyo-demografik verilerin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması 33
4.8. Tam kan sayımı değerlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırması 34
4.9. Bazal hormon değerlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması 35
4.10. Embriyoloji laboratuvar verilerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması 36
4.11. Oksidatif stres parametrelerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması 37
4.12. Çalışma gruplarının gebelik oranları karşılaştırılması 38
4.13. Araştırma verilerinin biyokimyasal gebelik durumuna göre karşılaştırılması 39
4.14. Araştırma verilerinin klinik gebelik durumuna karşılaştırılması 41

1. GİRİŞ

İnfertilite, 12 ay veya daha uzun süre düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır (1). Dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (2). Herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan normal çiftlerin %57'si ilk 3 ay içinde , %72'si 6 ay içinde, %85'i 1 yıl içinde, %93'ü 2 yıl içinde gebe kalabilmektedir (3). İnfertilite vakalarının %33-41'inin sadece kadın faktörüne bağlı olduğu, sorunun %25-39'unun erkek faktörü olduğu ve %9-39'unun hem erkek hem de kadın faktörlerinin birleşiminden kaynaklandığı bildirilmektedir (1). İnfertilite tedavi seçenekleri arasında, farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi - çoğunlukla endoskopi ve yardımcı üreme teknikleri (ART) bulunur (4). Yardımcı üreme teknolojileri, oositlerin vücut dışında doğrudan manipülasyonunu içeren tüm teknikleri kapsar. ART'nin ilk ve hala en yaygın şekli in vitro fertilizasyondur (IVF), ancak diğer ilgili teknikler de ART alanına girer. IVF, ekzojen gonadotropinlerle overlerin uyarımı ile başlayan, ardından transvajinal ultrasonografi rehberliğinde overlerden oositlerin alınması, laboratuvarda fertilizasyon, embriyo kültürü ve embriyoların uterusa transservikal transferi ile devam eden yüksek düzeyde koordineli bir adım dizisini içerir (3).

Oositin mikroçevresi, oosit kalitesi için önemli bir faktördür. Oosit olgunlaşma sürecini foliküler sıvıda tamamlar, bu nedenle foliküler sıvısının biyokimyasal özellikleri oosit ve sonraki embriyo kalitesinde kritik bir rol oynamaktadır (5). Oositin biyokimyasal mikroortamını oluşturan folikül sıvısındaki hormonlar ve çeşitli maddeler oositin olgunlaşması ve kalitesi üzerinde doğrudan etkiye sahiptir (6).

Oksidatif stres, reaktif oksijen veya nitrojen türleri (ROS/RNS) üretimi arasındaki dengesizliğin ve/veya antioksidan savunma sistemlerindeki azalmanın neden olduğu bir durumdur. Serumdaki ve foliküler sıvıdaki (FF) oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki denge kaybının, DNA ve hücre zarı hasarına bağlı olarak anormal oosit gelişiminden sorumlu olduğu ve daha sonra oosit kalitesinin düşmesine ve aynı zamanda oosit kalitesinin değişmesine neden olduğu öne sürülmüştür (7). Oksidatif stres, gelişmekte olan oositlerin granüloza hücrelerinde apopitozla ilişkili mikroRNA'ların ekspresyonunu modüle eden DNA hasarının sürekli bir nedenidir (5). Folikül sıvısında daha yüksek glutatyon peroksidaz seviyeleri, yüksek kaliteli bir embriyo üretme şansının artmasıyla ilişkilendirilmştir

(8). Melatonin'in reaktif oksijen radikallerini temizleyerek ve çeşitli endojen antioksidan enzimleri doğrudan aktive ederek oksidatif stresi nötralize ettiği bildirilmiştir. Koenzim Q10 (CoQ10), hücre büyümesinde ve enerji metabolizmasında kritik bir role sahiptir. Oogenez ve oosit maturasyonu sırasındaki en önemli faktörlerden biri enerji tüketimidir. Bu nedenle, koenzim Q10'un in vitro üretilmiş embriyoların gelişimini, hücre proliferasyonunu ve ATP içeriğini iyileştirdiği rapor edilmiştir. Koenzim Q10 takviyesi kullanımının anöploidide azalmaya ve gebelik oranlarında artışa neden olduğu, over rezervi azalmış hastalarda antral folikül sayısını ve over yanıtını artırdığı bildirilmiştir (5). Oosit gelişiminde artan reaktif oksijen radikalleri ve azalmış antioksidan düzeyleri etkili olsa da embriyo kalitesi ve döllenme oranları ile ilgili kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu nedenle folikül sıvısından bakılan bu markerlar IVF başarısını tahmin etmek için kullanılabilir.

Çalışmadaki amacımız azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite tanısı konmuş IVF tedavisi uygulanacak hastaların plazma ve folikül sıvısındaki oksidatif stres parametreleri ile ilişkili inflamatuar bazı belirteçler ile antioksidan seviyelerini karşılaştırarak elde edilen oosit sayısı ve gebelik başarısı üzerine etkisi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite, en az 1 yıl süreyle düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik elde edilememesi durumudur. Dünya çapında çiftlerin %10-15'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı 1 yıl içinde, çoğu 6 ay içinde gebe kalır (3). İnfertilite, primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Primer infertilite, daha önce gebelik oluşmamasını tanımlar. Sekonder infertilitede en az bir kez gebe kalma öyküsü vardır ancak yeni gebelik oluşmaz (9).

Kadın fertilitesi ortalama olarak 25-30 yaş aralığında azalmaya başlar ve spontan gebelik olasılığı çoğu toplumda 40-41 yaşlarında sona erer (10,11). 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 (12). Prematür ovaryen yetmezlik, polikistik over sendromu, endometriosis, leiomyoma uteri ve endometrial polipler kadın infertilitesinde majör rol oynamaktadır (13,14). Erkek infertilitesi ise testiküler ve post-testiküler durumlara bağlı gelişmektedir. Semenin yaş ilerledikçe miktar ve kalite olarak azalması sıkça gözlenen bir durumdur. Bu duruma etki yapan diğer önemli bir faktörün endokrin bozukluğa yol açan kimyasal olduğu düşünülmektedir (15,16).

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
2.Tubal Nedenler
-Tubal Obstrüksiyon
-Tubal Cerrahi
-Pelvik Adezyon
3.Uterus Kaynaklı Nedenler
-Leiomyoma Uteri
-İntrauterin Adezyonlar
-Uterin Anomaliler
-Servikal Nedenler
4.İmmun Nedenler
-Antifosfolipid Antikor Sendromu(AFAS)
-AFAS ilişkisiz antikorlar
-Çölyak Hastalığı
5.Genetik 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 İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin başlıca nedenleri arasında ovulatuar disfonksiyon (%20-40), tubal ve peritoneal patoloji (%30-40); uterin patolojiler nispeten nadirdir ve geri kalanı büyük ölçüde açıklanamayan nedenlerdir (3,16). Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri ise ;

- Ovulasyon bozuklukları (%25)
- Endometriosis (%15)
- Pelvik adezyon (%12)
- Tubal blokaj (%11)
- Diğer tubal-uterin anomaliler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7) şeklinde sıralanabilir (17).

2.2.1. Ovulasyon Bozuklukları

Ovulasyon bozuklukları, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre üç kategoride sınıflandırılan infertilitenin önde gelen nedenidir.

Grup I ovulasyon bozuklukları, hipogonadotropik hipogonadizme yol açan hipotalamik yetmezliği kapsar ve ovulasyon bozukluklarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Hipogonadotropik hipogonadizm, panhipopitüitarizm, otoimmün veya enfeksiyöz hipofizit, hipofiz adenomları ve histiyositozu içerir.

Grup II bozukluklar, polikistik over sendromu (PKOS), anormal vücut kitle indeksi (BMI) ve endokrinopatilerin neden olduğu ovulasyon bozukluklarının %85'ini oluşturan hipotalamik-hipofiz-over (HPO) ekseninin işlev bozukluğunu içerir.

Grup III, hipergonadotropik hipoöstrojenik anovülasyon: örn. prematür ovaryen yetmezlik; genetik, iyatrojenik ve edinsel nedenler dahil olmak üzere, prematür over yetmezliğine neden olan çoklu karmaşık etiyolojileri içerir (18,19).

Hipogonadotropik hipogonadizm birden fazla etiyolojiye sahiptir ve ovulasyon bozuklukları, düşük endojen gonadotropin seviyeleri ve hipotalamik hipofiz yetmezliğinin neden olduğu östrojen eksikliği ile karakterizedir. Konjenital form olan Kallmann sendromu tüm vakaların yaklaşık %40-60'ını oluşturur. Sekonder hipogonadotropik hipogonadizm genellikle düşük BMI olan kadınlarda düşük östrojen seviyeleri ile fonksiyonel amenore ile karakterizedir (20).

PKOS, normogonadotropik normoöstrojenik anovülasyonun en sık sebebidir, dünyada üreme çağındaki kadınların 8-13% 'unu etkilemektedir (21). PKOS tanısını koymak için Rotterdam kriterlerini kullanır. Tanı koymak için üçünden ikisi gereklidir:

- Oligo ve/veya anovülasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri (≥4-6 Modifiye Ferriman-Gallwey skoru)
- Ultrasonografide polikistik over morfolojisi (antral folikül sayısı (AFC) eşiğinin ≥20 olması) (22,23).

PKOS'un neredeyse tüm nedenleri, fonksiyonel over hiperandrojenizminden kaynaklanmaktadır. Over hormonal düzensizliği, pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını değiştirir, potansiyel olarak LH, folikül uyarıcı hormon

(FSH) biyosentezi ve salgılanmasına karşı artar. LH, over androjen üretimini uyarır, FSH'nin nispi azalması, granüloza hücreleri içinde yeterli aromataz aktivitesinin uyarılmasını önler, androjenin estradiol'e dönüşümünü azaltır (24).

Prematür ovaryen yetmezlik (POF), 40 yaşından önce oligo/amenore ve hipergonadotropik hipogonadizm ile kendini gösterir (25). Kadınlar, doğumda yaklaşık 7 milyon ila 1 milyonluk bir folikül sayısından intrauterin yaşam sırasında azalan sınırlı bir folikül havuzuyla doğarlar. Çocukluk döneminde iniş devam eder, menarş çağında yaklaşık 400.000 folikül kalır. Son olarak menopozda overlerde sadece 1000'den az folikül bulunur (26).

POF, kadın infertilitesinin önemli bir nedenidir. Bu durum, menstrüasyonun erken durması ve 40 yaşından önce yüksek FSH seviyeleri ile karakterizedir. Primer amenore ile birlikte peri-pubertal dönemde ortaya çıkabilir veya daha sonra ortaya çıkabilir (sekonder amenore). 40 yaşın altındaki kadınların yaklaşık %1'ini etkileyen oldukça heterojen bir hastalıktır. POF'un altında yatan ovaryen patolojileri açıklamak için birkaç mekanizma önerilmiştir; folikül rezervinin anormal oluşumu veya hızlı tükenmesi, artan foliküler atrezi, bozulmuş dominant folikül alımı, foliküler olgunlaşma bloğu, vb. inhibin B, anti-Müllerian hormon ve östrojen seviyelerinde azalma ve gonadotropin seviyelerinde artış. POF'un farklı etiyolojileri tanımlanmıştır: Kemoterapi veya radyoterapi, viral, otoimmün veya genetik olabilir (27). Primer ovaryen yetmezliğin en sık sebebi seks kromozomlarının monozomisi (45,X0) sonucu olan Turner Sendromudur (28).

Prolaktin (PRL), kadının üreme fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyen ön hipofiz hormonudur. Kan PRL düzeylerinin anormal yükselmesi durumlarında sıklıkla ovulasyon bozukluğu, luteal faz eksikliği ve infertiliteye yol açan kronik anovülasyon mevcuttur. Ayrıca infertil olan kadınlarda hiperprolaktinemi prevalansı %9-17 arasında değişmektedir (29). Prolaktin seviyelerinin 25-50 ng/mL aralığında seyretmesi, korpus luteumdan progesteron salınımı azaltarak luteal fazı kısaltır. 100 ng/mL ve üzerindeki değerler en sık prolaktinoma gibi pituiter adenomlarda görülür ve ovaryen yetmezlik ileamenoreye sebep olur (30).

2.2.2. Endometriosis

Endometriozis, endometriyal dokunun anormal bir şekilde uterus dışında yer aldığı bir üreme bozukluğudur. Endometriozis üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkiler ve bu durumdakilerin %30 ila %50'si iki ana klinik semptom olan kronik pelvik ağrı ve/veya infertiliteden muzdariptir (31). Hastalığın prevalansı infertil kadınlarda yaklaşık %30-40, fertil popülasyona (%10-15) göre çok daha yüksektir (32).

Endometriozis histopatolojisine ve anatomik yerleşimine göre üç alt tipte sınıflandırılabilir: Yüzeyel endometriozis, derin infiltre endometriozis ve ovaryen endometriotik kistler (endometriomalar). Bugüne kadar tek bir sınıflandırma sistemi endometriozisi yeterince sınıflandıramamıştır. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) sınıflandırması en yaygın kullanılanıdır ve hekimlerin endometriozisin ciddiyetini hastalara basit terimlerle açıklamalarında faydalıdır (33).

Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki bozulmuş folikülogenezi, ovulatuar disfonksiyonu, zayıf oosit kalitesini, luteal faz kusurlarını ve anormal embriyogenezi içerir (34). Bir ve ikinci evrede, prostaglandin ve sitokin üretimi artar, makrofaj ve naturel killer hücrelerinin artışının neden olduğu artmış inflamasyon nedeniyle infertiliteye neden olur (35). İnflamasyon ovaryen ve tubal fonksiyonu etkileyerek defektif folikül formasyonu, fertilizasyon ve implantasyona yol açar (34). Üç ve dördüncü evrede ise endometriomalar veya yaygın pelvik adezyonlar nedeniyle pelvik anatomi bozulmuştur bu da tubal motiliteyi, oosit salınmasını ve sperm motilitesini bozarak infertiliteye neden olur (36).

2.2.3. Pelvik ve Tubal Adezyonlar

Tubal faktörler infertilitenin yaklaşık dörtte birini oluşturur ve önemli bir oranda geçirilmiş pelvik inflamatuar hastalık (PID) ile bağlantılıdır (37). Çoğu tubal faktör infertilitesi vakası, her ikisi de çoğunlukla önceki veya kalıcı enfeksiyonların neden olduğu salpenjit, fallop tüplerinin epitel yüzeylerinin enfeksiyonu ve ardından pelvik-peritoneal adezyonlardan kaynaklanır. Bir kadının yaşadığı PID epizodlarının sayısı, infertilite riski ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte, Tubal faktör infertilitesi olan kadınların çoğunda klinik olarak teşhis edilen akut PID öyküsü yoktur, bunun

yerine üst genital sistem enfeksiyonunun bir sonucu olarak asemptomatik veya minimal semptomatik salpenjit gelişir. Bu enfeksiyonların, özellikle klinik olarak belirgin PID'nin yokluğunda ortaya çıkanların etkisinin incelenmesi, Tubal faktör infertilitesini anlamak için kritik öneme sahiptir. *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae'nin* özellikle tubal inflamasyona neden olarak infertilite ile ilişkili olduğu kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir (38).

Hidrosalpinks, infundibulumun obstrüksiyonu sonucu ampullar lümende sıvı birikmesidir. Üreme çağındaki kadınlar arasında yaygın bir durumdur, ART ve azalan gebelik oranları ile ilişkilidir. Hidrosalpinkste bulunan sıvının, 24 saatlik inkübasyonun ardından sperm motilitesini ve hareketli spermatozoa hızını azaltabileceği görülmektedir. Birçok retrospektif çalışma, hidrosalpinks varlığında IVF'nin sonucunun bozulduğunu göstermiştir. Uterin kavitede sıvı bulunması gibi bazı durumlar endometriyal reseptivite üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabilir. Hidrosalpinks varlığında gebelik elde etme olasılığının yarıya düştüğü, abortus insidansının ise iki katına çıktığını gösterilmiştir. IVF'den önce hidrosalpinksin cerrahi eksizyonu, gebelik oranlarını arttırır (39).

2.2.4. Konjenital Uterin Anomaliler

Konjenital uterin malformasyonlar kadınların %10'unda görülür ve karın ağrısı, infertilite ve gebelik komplikasyonlarına (tekrarlayan abortuslar) neden olabilir, ancak bu durum pek çoğunda asemptomatiktir (40).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE/ESGE) sınıflandırma sistemi, teşhis ve tedavileri için kılavuzların geliştirilmesi için bir başlangıç noktası olarak kullanılabilir (41).

2.2.5. Tanımlanmamış İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, ovulasyon, tubal açıklık ve standart semen analizini içeren standart infertilite araştırmalarının, doğal yollardan gebe kalmaya engel olabilecek mutlak bir nedeni ortaya çıkaramamasından sonra yapılan bir dışlama teşhisidir (42). Tanımlanmamış infertilite tanısı, ovulasyonu saptamak için serum progesteronun değerlendirilmesini, erkek infertilitesinin dışlanması için spermyogram

incelemesini ve tubal açıklığı saptamak için histerosalpingografi veya laparoskopi yapılamsını gerektirir. Geçici tanımlanmamış infertil olan birçok çift, menstruel siklus başına %2-4 oranında gelecekte spontan gebelik şansına sahip olabilir (43). İnfertil çiftlerin yaklaşık %30'unda tanımlanmamış infertilite vardır.

Açıklanamayan infertilitenin yönetimine yönelik klinik kılavuzlar, daha invaziv olanlara geçmeden önce en az invaziv müdahaleyle başlamayı önerir. Klinik uygulamada, spontan takipten zamanlı cinsel ilişkiye, ovaryen stimülasyona (gonadotropinler, aromataz inhibitörleri veya anti-östrojenler ile) ve IUI'a kadar geniş bir yelpazede klinik yönetim yaklaşımları mevcuttur (44). Açıklanamayan infertiliteye sahip kişilere intrauterin inseminasyon (IUI) veya IVF gibi doğurganlık tedavileri önerilebilir. IUI, IVF'e kıyasla döngü başına daha az invaziv ve daha ucuz bir tedavi seçeneğidir, ancak insanların aynı oranda gebe kalma şansını elde etmek için daha fazla IUI döngüsünden geçmesi gerekebilir (45).

Açıklanamayan infertilitenin klinik yönetimi, ovaryen stimülasyon , intrauterin inseminasyon (IUI) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) olan veya olmayan IVF dahil olmak üzere aktif tedavilerin yanı sıra beklenti yönetimini içerir. Gebe kalmak için bariz bir engel olmadığında, bu çiftlerin birçoğunun tedavi olmaksızın gebelik elde etme şansı yüksektir (44).

2.3. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan bir çifte daha ileri klinik değerlendirme önerilmelidir (46). İnfertilite değerlendirmesi genellikle 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl korunmasız cinsel ilişkiden sonra, 35 yaş ve üzeri kadınlarda ise 6 ay korunmasız cinsel ilişkiden sonra başlatılır (47). Partnerlerden herhangi birinin bilinen bir infertilite nedeni varsa, değerlendirmenin daha erken yapılması önerilmektedir. Örneğin, amenore, salpenjektomi öyküsü, azalmış over rezervi, azospermi veya subfertilite için predispozan faktörler (45).

Her iki partner de subfertilitenin araştırılması ve tedavisinden etkilendiğinden, konsültasyonda çiftlerin birlikte gözden geçirilmesi tercih edilir (46).

2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Her iki partner için de önceki gebelik öyküsünü, her iki eşin yaşını, 'gebe kalmaya çalışma' süresini, cinsel ilişki sıklığını, ilaç öyküsünü, alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımını içerir. Kadın partnerdeki öykü ayrıca adet düzenini içermelidir. Hiperandrojenizm semptomları (örneğin, hirsutizm, akne) sorgulanmalıdır, insülin direncine neden olan kilo alımı ve aile öyküsü PKOS olasılığını artırabilir. Ani bir şiddetli hiperandrojenizm başlangıcı, androjen salgılayan bir tümörü düşündürmelidir. Hipotalamik amenore (HA), düşük vücut ağırlığı, psikolojik stres, aşırı egzersiz ve genetik yatkınlığın bir kombinasyonundan kaynaklanır. Baş ağrısı öyküsü, Oligo/amenore ile kombinasyon halinde galaktore veya görme alanı bozukluğu, hipofiz patolojisine bağlı olarak yükselmiş bir prolaktin seviyesini gösterebilir. Disparoni, dismenore veya pelvik ağrı endometriozisi gösterebilir (46).

PKOS veya obezite ile ilişkili hipogonadizm olasılığını değerlendirmek için BMI değerlendirilmelidir. Her iki partnerde de sekonder seks karakterlerinin varlığı değerlendirilmelidir. Modifiye Ferriman Gallwey skoru ile değerlendirilen hirşutizm dahil olmak üzere hiperandrojenizmin özellikleri, ve kadınlarda pelvik muayene yapılmalıdır (46).

2.3.2. Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi

İnfertilitenin başlıca nedenleri arasında olan ovulatuar disfonksiyon kadın infertilitesinin %20-40'ından sorumludur (17).

Anovülasyonla uyumlu klinik öykü daha fazla değerlendirme gerektirir. Kilo değişiklikleri, stresörler, sıcak basması, görme bozukluğu, galaktore veya klinik hiperandrojenizm öyküsü, anovülasyonun nedenini belirlemede yardımcı olabilir.
Anovülasyon genellikle oligo-amenore ile birliktedir. Oligomenore veya amenore araştırması, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin konsantrasyonlarına ek olarak folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon ve östradiol (E_2) içermelidir (48).

Mid-luteal progesteron ölçümü ile ovulasyon olup olmadığı değerlendirilebilir. Serum progesteron seviyeleri bir sonraki beklenen mensin il gününden yaklaşık 1 hafta

önce ölçülmelidir. Tipik 28 günlük bir siklusta bu süre 21. güne denk gelmektedir. 3 ng/ml nin üzerindeki değerler genellikle ovülasyonun gerçekleştiğini göstermektedir (49).

2.3.3. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

İnfertil kadınların değerlendirilmesinin bir parçası olarak over rezerv testleri kullanılmaktadır. Azalan over rezervi, otuzlu yaşların ortalarından sonlarına ve bazen daha erken dönemlerde kadınlarda görülen ve azalan foliküler havuzu ve oosit kalitesini yansıtan bir fenomendir. Over rezerv testleri, bir kadının kalan foliküler havuzunun dolaylı bir tahminini sağlar (50).

Gün 2-3 FSH ve E_2 : FSH seviyeleri, stimülasyona over tepkisini değerlendirmek için en yaygın kullanılan over rezerv testleridir (50). Genellikle 35-40 yaşlarında ortaya çıkan bazal FSH değerindeki yükselme, kadınlarda saptanabilen over yaşlanmasının ilk belirtisidir. FSH düzeyi over rezervinin dolaylı bir göstergesidir ve inhibin-B ve E_2 'in hipofiz üzerindeki olumsuz geribildirim etkilerini yansıtır. Folikül tükenmesi nedeniyle kan FSH seviyelerinde bir artış meydana gelir (51). Kötü bir yanıtı belirlemek için evrensel olarak kabul edilmiş bir sınır değer yoktur. Yaklaşık 10 mIU/mL nin altındaki FSH değerleri iyi bir over rezervi göstergesidir. Anormal bazal FSH seviyelerini tanımlamak için 25 IU/L'ye kadar eşik değerlerinde geniş bir aralık kullanılmıştır (50).

Azalmış over rezervi taramasında FSH ve E_2'nin kombinasyonu, her iki testin tek başına uygulanmasından daha duyarlı görünmektedir. Ancak bazal E_2 seviyesinin over rezerv testi olarak değeri çok azdır ve rutin kullanımı önerilmemektedir (51). Azalmış over rezervli hastalardaki prematür foliküllerden salgılanan yüksek E_2 seviyeleri FSH'ı baskılayarak azalmış over rezervini gizleyebilir. Erken foliküler fazda FSH seviyeleri normal ancak E_2 seviyeleri yüksek (60-80 pg/mL) hastalarda yüksek siklus iptal oranları ve düşük gebelik oranları görülebilmektedir (52).

Antral Folikül Sayımı (AFC): Klasik olarak, bir kadının AFC'si overlerdeki 2-9 mm arasında ölçülen foliküllerinin toplam sayısıdır, ancak birçok çalışma 10 mm'ye kadar ve 10 mm dahil olmak üzere folikülleri sayar (53). AFC ultrason ile yapılır. AFC yapılırken ölçülen küçük antral folikül havuzu, AMH salgılayanla aynı olduğundan ve

overlerdeki toplam primordial folikül sayısıyla orantılı olduğundan, AFC ve AMH yüksek oranda ilişkilidir ve oosit sayısını yansıtmada benzer değerler gösterir (54).

Antimüllerian Hormon (AMH): AMH, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-ß) süper ailesinin bir üyesidir (55). Overlerdeki küçük antral foliküllerin bir ürünüdür ve foliküler olgunlaşmanın otokrin ve parakrin düzenleyicisi olarak işlev görür. Rezidüel foliküler havuzun boyutu, küçük antral foliküllerin miktarına bağlı olduğundan ve zamanla azaldığından, kadınlarda serum AMH seviyesi karakteristik bir yörünge izler. Reprodüktif dönem boyunca kademeli bir düşüş ve menopozda ani bir düşüş, kısa bir süre sonra tespit edilemez hale gelir. Bu nedenle AMH, azalmış over rezervi için bir tarama aracı olarak klinik olarak faydalıdır. Gonadotropinden bağımsız küçük antral foliküller tarafından üretildiğinden, ölçümlerde siklus içi ve sikluslar arası çok az değişkenlik gösterir. Genel olarak serum AMH düzeyinin < 1 ng/ml olması düşük over rezervi olarak kabul edilir (56).

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT): Klomifen, hipotalamusta östradiol tarafından negatif geri besleme inhibisyonunu engelleyen seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Normalde, artan östrojen seviyeleri GnRH pulsatilitesini azaltır, bu da negatif feed-back yoluyla daha düşük FSH seviyelerine neden olur. E_2 tarafından feed-back inhibisyonunu bloke etmek için klomifen kullanıldığında, FSH'de bir artış olur, bu da foliküler alımını arttırır ve bu nedenle klomifen, ovulasyon indüksiyonu ve süperovülasyon için kullanılabilir (53). Klomifen sitrat genellikle, siklusun 5. ila 9. günü arasında ağızdan alınan 50 mg'lık iki tablet olarak verilir (57). Klomifen sitrat sonrası gelişen foliküllerden salınan E_2 ve inhibin-B nin FSH'ı baskılaması beklenir. Yüksek kalan FSH değerleri azalmış over rezervi açısından uyarıcıdır. Ancak bazal (siklusun 3. günü ölçülen) FSH değerleri azalmış over rezervi açısından daha değerlidir (50).

İnhibin-B: Kadınlarda inhibin-B, FSH üretimini baskılamak amacıyla overlerdeki granüloza hücreleri tarafından üretilir. FSH konsantrasyonu arttıkça, inhibin-B konsantrasyonu da artar. Geçmişteki araştırmalara göre, inhibin-B ve folikülogenez arasındaki ilişki nedeniyle, inhibin-B'nin over rezervinin bir belirteci olarak kabul edilmesi düşünüldü. Bununla birlikte, birkaç çalışmada inhibin-B'nin over rezervini göstermede başarısız olduğu görülmüştür. Bu, araştırmacıları FSH'ye

yanıt olarak preantral foliküllerin granüloza hücrelerini hızla çoğaltarak ürettiği için inhibin-B'yi sadece over aktivitesinin bir belirteci olarak düşünmeye yöneltti (58).

2.4. Azalmış Over Rezervi

Düşük ovaryen yanıt, eksojen gonadotropin stimülasyonundan sonra az sayıda gelişen folikül ve düşük serum estradiol seviyeleri ile karakterize edilir ve bu da zayıf bir oosit alımı ile sonuçlanır. POR, kötü üreme sonuçlarıyla ilişkilidir (59).

ESHRE 2011 yılında detaylandırdığı fikir birliğine (Bologna kriterleri) göre, düşük ovaryen yanıtı tanımlamak için aşağıdaki üç özellikten en az ikisinin mevcut olması gerekir:

- İleri anne yaşı (≥40 yaş) veya düşük ovaryen yanıt için herhangi bir risk faktörü,
- Önceki düşük ovaryen yanıt öyküsü (stimülasyon sonrası ≤3 oosit elde edilmesi),
- Anormal over rezerv testi (AFC: 5-7 folikül veya AMH ≤ 0,5-1,1 ng/ml) (59).

Ayrıca, belirtilen bu kriterlerin yokluğunda bile maksimum stimülasyondan sonra iki düşük ovaryen yanıt epizodu, bir hastayı düşük ovaryen yanıt olarak sınıflandırmak için yeterli kabul edildi. Ancak Bologna kriterleri genç düşük ovaryen yanıt hastalarının üreme potansiyelini değerlendirmekte başarısız olmuştur. Bologna kriterlerine göre düşük ovaryen yanıt olarak sınıflandırılan farklı gruplarda gözlenen heterojenliğin üstesinden gelmek için, POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) kriterleri geliştirildi, bu da zayıf bir ovaryen yanıt kavramından düşük bir prognoz kavramına geçildi. Bu kriterlere göre düşük prognozlu hastalardan oluşan dört ayrı grup oluşturuldu.

- Grup 1 - yeterli over rezerv parametreleri (AFC ≥ 5 veya AMH ≥ 1,2 ng/mL) olan, <35 yaşındaki hastalarda ovaryen stimülasyon sonrası over yanıtı; beklenmeyen bir zayıf (< 4 oosit alındı - Alt grup 1a) veya yetersiz yanıt (4-9 oosit alındı - Alt grup 1b)
- Grup 2 - yeterli over rezerv parametreleri (AFC > 5 veya AMH ≥ 1,2 ng/mL) olan, ≥ 35 yaşındaki hastalar, beklenmedik bir zayıf (< 4 oosit alındı - Alt grup 2a) veya yetersiz (4-9 oosit alındı - Alt grup 2b) over yanıtı ile ortaya çıkan;

- Grup 3 - düşük over rezerv parametreleri (AFC < 5 veya AMH < 1.2ng/mL) olan < 35 yaşındaki hastalar;
- Grup 4 - zayıf over rezerv parametreleri (AFC < 5 veya AMH < 1.2ng/mL) olan ≥ 35 yaş hastalar (60).

Over rezervinin en yeni belirteçleri, yani serum AMH ve ultrasonda AFC, ovaryen folikül havuzunun doğrudan ve doğru bir ölçümünü sağladığını göstermiştir. AMH sadece 6-8 mm çapa kadar küçük antral foliküller tarafından üretilir. AFC ultrason ile gerçekleştirilir ve her iki overde bulunan 2-10 mm'lik tüm tanımlanabilir antral folikülleri sayar. AFC yapılırken ölçülen küçük antral folikül havuzu, AMH salgılayanla aynı olduğundan ve overlerdeki toplam primordial folikül sayısıyla orantılı olduğundan, AFC ve AMH yüksek oranda ilişkilidir ve oosit miktarını yansıtmada benzer değerler gösterir (54). Sonuç itibariyle azalmış over rezervi olarak değerlendirilen kadınlarda buna yönelik spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. AMH, FSH, AFC göz önünde bulundurularak konuya ilişkin konuya ilişkin uluslararası bir konsensus oluşturulması önem arzetmektedir.

2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme alanındaki in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve subzonal inseminasyon (SUZI) gibi devrim niteliğindeki gelişmelere rağmen, intrauterin inseminasyon (IUI) ucuz, invaziv olmayan ve etkili bir birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir (61).

2.5.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (COH), 1970'lerdeki ilk uygulamasından beri pratikte olan IVF'un temel bir adımıdır (62,63). Zamanla IVF veya yardımcı üreme teknikleri, düşük, orta ve yüksek yanıt verenlerden oluşan hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için gelişti (62).

Dünyanın ilk başarılı IVF gebeliği, doğal döngülü IVF'den (Natural Cycle IVF, NC-IVF) sonra, yani IVF'den sonra eksojen hormonlar kullanılmadan ve doğal folikülogenez ile gerçekleşmiştir. Çok geçmeden, polifoliküler stimülasyon ve

buna bağlı çoklu embriyo transferi (geleneksel IVF, cIVF) yoluyla gebelik oranını artırmak için gonadotropin tedavileri kullanılmıştır. Başlatılan döngü başına NC-IVF'nin başarı oranı, cIVF'den önemli ölçüde düşüktür (64).

IVF'nin kullanıldığı infertilite etiyolojileri arasında tubal faktör, erkek faktör nedenli infertilite, azalmış over rezervi, ovaryen yetmezlik (donör oositlerle), ovulatuar bozukluk ve açıklanamayan infertilite yer alır (65,66). Gebeliğin göreceli olarak kontrendike olduğu veya uterin faktör infertilitesi olan hastalarda IVF gestasyonel taşıyıcı ile yapılabilir (66).

Protokol seçimi genellikle hastanın yaşı, BMI, infertilite nedeni, önceki IVF denemelerinin sonucu ve over rezervi parametreleri – bazal FSH, estradiol, AMH ve AFC gibi hastanın klinik özelliklerine dayanır (67).

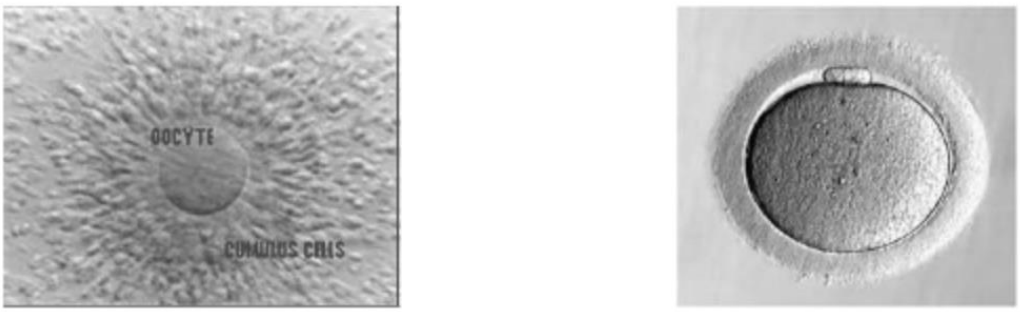
GnRH agonisti ve antagonist protokolleri, GnRH'nin agonistik veya antagonistik analoglarını kullanır (62). GnRH uzun agonist protokolü siklusun 21. gününde 0.1 mg GnRH agonisti (örn., triptorelin) uygulaması ile başlar, ardından siklus gününden başlayarak günlük 150-225 IU gonadotropin uygulanır. Gonadotropin dozunun ayarlanması foliküler gelişim temel alınarak yapılır. GnRH agonisti ve gonadotropinin sürekli uygulaması, GnRH agonist rejiminden yaklaşık 14 gün sonra olan insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonunun başlangıcına veya foliküllerin boyutu 16 ila 18 mm arasında olana kadar devam eder.

GnRH antagonist protokolü için, günlük 150-225 IU gonadotropin uygulaması, Siklusun 2-3. gününde hastaların folikül boyutlarının izlenmesinden sonra başlatılır. Gonadotropin dozu foliküler cevaba göre değişir. Yaklaşık olarak 6 ·gonadotropin enjeksiyonundan sonraki günlerde veya foliküler boyut 14 mm'ye eşit veya daha fazla olduğunda, GnRH antagonistinin (örn., cetrorelix) subkutan uygulaması başlar. Her iki protokolde de hastaların rutin olarak transvajinal sonografi ile takibi ve hastaların FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeylerinin hormonal profili çıkarılmaktadır. hCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonra olgun oositler alınır. Artan LH ve östrojen düzeyleri olan hastalar, erken ovulasyon riski altındadır ve ek izlem gerektirir. Ovaryen hiper stimülasyon sendromu (OHSS) riski varsa, döngüleri durdurmak önemlidir (62,68).

IVF'in ilk zamanlarında, oosit alımı sistematik olarak laparoskopi ile yapıldı. Bunun için cerrahi bir prosedür, genel anestezi ve hospitalizasyon

gerekiyordu. 1980'lerin başında transvajinal oosit alımına ilişkin ilk raporlardan sonra, oosit alımı neredeyse her zaman transvajinal olarak gerçekleştirilmektedir. Oosit pick-up (OPU), oositlerin aspiratöre bağlı bir iğne kullanılarak aspire edildiği tekniktir (69). Günümüzde standart olarak genel anestezi veya bilinçli sedasyon altında ultrason eşliğinde vajinal yoldan yapılmaktadır (66). Transvajinal ultrason eşliğinde iğne ile overlere ulaşılır ve foliküllere girilerek folikül sıvısı aspire edilir. Aspirasyon sırasında folikülün kollabe oluşu görülmelidir, görülemiyorsa oosit foliküler boşlukta kalabilir (69).

Küçük foliküller (<10 mm), OHSS riski olmadığı sürece (olgunlaşmamış oositlerin toplanmasını önlemek için) delinmeden bırakılabilir (69).

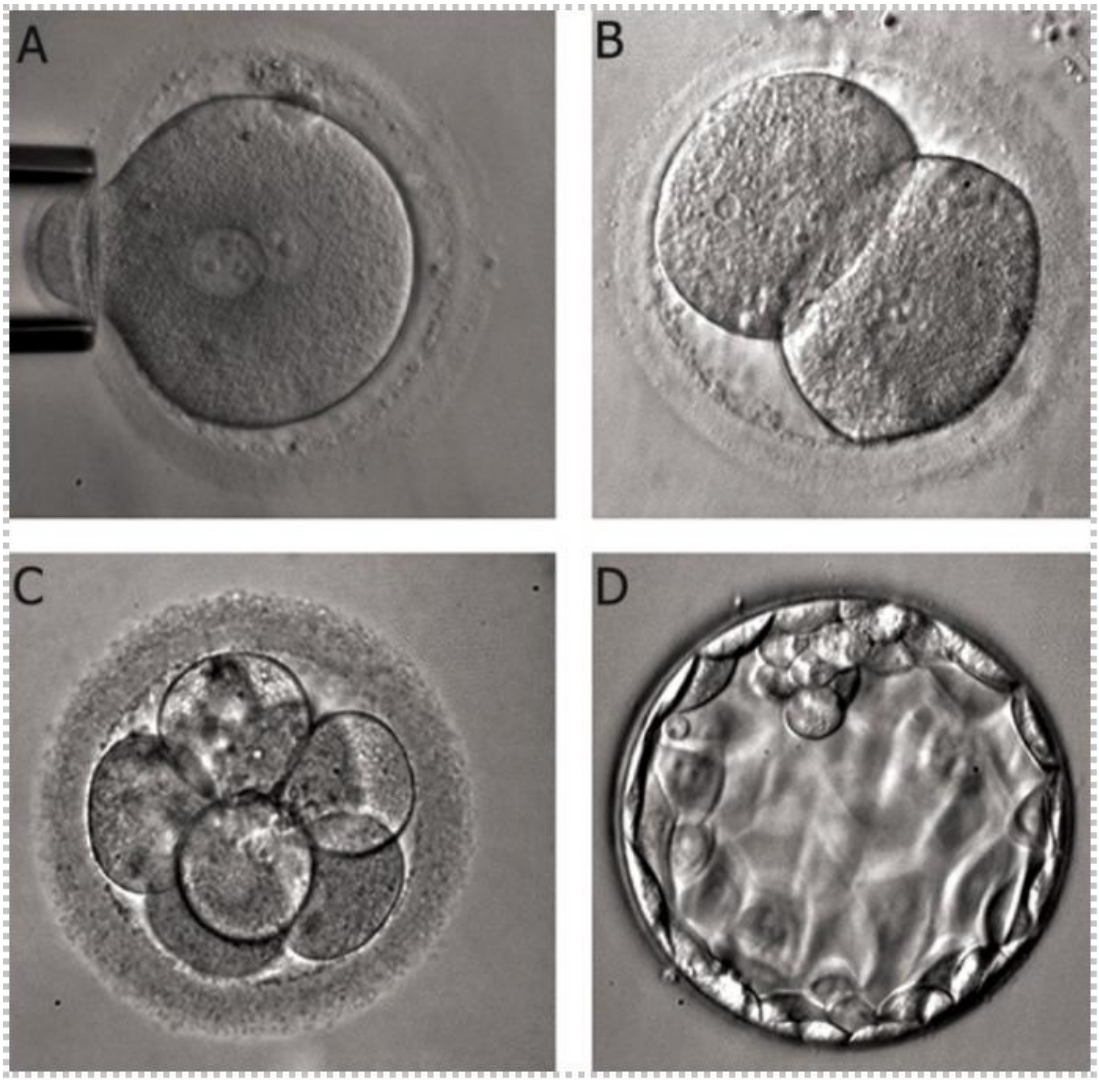


Şekil 2.5. Soldaki OPU işleminden hemen sonra insan oositi görünümü ve sağdaki etrafını çevreleyen kümülüs hücreleri temizlendikten sonra insan oositi

Aspire edilen oositler medium sıvısı içinde embriyoloji laboratuvarına aktarıldıktan sonra kültür ortamına alınır (70) (şekil 1). Fertilizasyon, in vitro olarak, kültür ortamında, OPU'dan elde edilen oositlerin spermatozoa ile karıştırılmasıyla gerçekleşir (66).

Embriyolar ya 3. gün (klivaj aşaması) ya da 5. gün (blastosist aşaması) transferi için inkübe edilir. Blastosist aşaması transferi, döngü başına daha yüksek canlı doğumlar sağlar ve daha az embriyo sayısı ile elde edilir ve böylece daha düşük çoğul gebelik oranları sağlanır. Bununla birlikte, blastosist aşaması transferinin dezavantajı, kültürde 5. güne kadar hayatta kalmayan embriyoların kaybı nedeniyle transfer için daha az embriyonun mevcut olabilmesidir (66,71–73). Embriyolar, serviksten geçen bir kateter ile transabdominal ultrason rehberliğinde uterusa transfer edilir. Embriyo(lar) uterus fundusundan 1 ila 2 cm uzağa yerleştirilir. Transferden

sonra kateter, kateterde embriyo kalmadığından ve tüm embriyoların başarıyla uterusa yerleştirildiğinden emin olmak için mikroskop altında kontrol edilir (72).



Şekil 2.5. Embriyo gelişim aşamaları. A, fertilizasyondan 16-18 saat sonra bir embriyoyu gösterir. B, fertilizasyondan 25-27 saat sonra bir embriyoyu göstermektedir. C, fertilizasyondan 64-67 saat sonra 8 hücreli bölünme aşamasındaki bir embriyoyu gösterir. D, fertilizasyondan 120 saat sonra blastosist evresindeki bir embriyoyu göstermektedir (66).

IVF için ovaryen stimülasyon uygulanan hemen hemen tüm hastalarda luteal fazın eksik olduğu ileri sürülmüştür. ESHRE kılavuzlarında önerildiği gibi, günlük 50 mg intramüsküler progesteron, 25 mg subkutan progesteron ve 600 mg mikronize vajinal progesteron uygulaması eşit derecede etkili olabilir. Luteal faz desteğinin

(LPS) zamanlaması ile ilgili olarak, OPU gününün akşamı ile oosit alımından sonraki 3. gün arasındaki aralıkta progesteron takviyesi başlatılmalıdır, oosit alımından önce progesterona başlanmaması tavsiye edilir. ESHRE, LPS için progesteron uygulamasının en azından gebelik testi gününe kadar sürdürülmesi gerektiğini öneren klinik uygulama için bir öneri geliştirdi ancak klinik pratikte gebe kaldıktan sonraki 8-10 haftaya kadar progesteron takviyesini uzatma eğilimi mevcut (74–76).

2.5.2. İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI)

İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI), erkek faktör infertilitesi için oldukça etkilidir. Bununla birlikte, etkinliğini gösteren çok az kanıt olmasına rağmen, erkek dışı faktör infertilitesi için kullanımı, son 20 yılda dünya çapında çarpıcı bir şekilde artmıştır. ICSI kullanmanın mantığı, düşük veya total başarısız döllenme riskini azaltmak, böylece embriyo sayısını, gebelik ve canlı doğum potansiyelini artırmaktır. ICSI'nin, doğal yolla dünyaya gelen çocuklara kıyasla konjenital malformasyonlar, kromozomal anormallikler, epigenetik sendrom riskinde artış ve erkek çocuklarda daha düşük sperm konsantrasyonu olduğuna yönelik bilgiler vardır (77).

ICSI, erkek faktörü kısırlığını tedavi etmek için altın standart tekniktir. Erkek gametin kümülüs hücreleri, zona pellucida ve oolemma gibi oositi çevreleyen doğal engelleri aşmasını sağlamak için geliştirilmiştir. Doğrudan yaklaşımı nedeniyle ICSI, oligo-, asteno- ve teratozoospermi veya hepsinin bir kombinasyonu ile başvuran çiftleri tedavi etmek için en etkili yöntemdir (78,79).

Meni örneği, spermin dansite santrifüjü ile izole edilmesi ve spermin döllenebilir hale gelmesi için gerekli olan bir süreç olan kapasitasyonu desteklemek için yüksek protein konsantrasyonuna sahip ortamlarda yıkanmasıyla hazırlanır. OPU'dan 5 saat sonra her oosite bir sperm enjekte edilir. Spermler enjekte edilmeden önce seminal plazmadan temizlenir ve polivinil polipirrolidon (PVPP) içerisine yerleştirilir. Bu medyum spermlerin yavaşlamasını ve mikropipet ile alınabilmesini sağlar. Spermin kuyruk kısmı ise enjeksiyondan sonra migrasyonunu engellemek için kesilir. Böylece spermin oositi çevreleyen glikoprotein matrisi olan zona pellucida'ya nüfuz etmesi önlenmiş olur (72).

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

Gamet intrafallop transferi (GIFT), hem oositlerin hem de spermin doğrudan fallop tüpüne yerleştirildiği ve IVF'in gerçekleşmesine izin veren bir yardımcı üreme tekniğidir. GIFT kullanılarak tedavi edilen hastalara rutin ovaryen 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 (80,81).

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 (81).

2.6. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROS), esas olarak mitokondri tarafından sürekli olarak üretilir ve oksidatif hasarın oluşmasının önlenmesi için serbest radikallerin hızlı bir şekilde temizlenmesi gerekir. Serbest radikal oksidasyonu, overlerde foliküler atrezi ve oosit yaşlanmasına da neden olabilir (82). Oksidatif stres, aerobik metabolizmadan üretilen pro-oksidan moleküller ile koruyucu antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (83). Normal koşullar altında, ROS üretimi, antioksidanlar tarafından azaltılır. Mitokondriyal disfonksiyon tarafından üretilen oksidatif stres, kromozomal segregasyon bozukluklarının, olgunlaşma ve fertilizasyon başarısızlıklarının veya oosit/embriyo parçalanmasının ana nedeni olarak kabul edilir (82).

Üretilen ROS; oosit olgunlaşması, döllenme, embriyo gelişimi, gebelik ve embriyogenez sırasında farklı seviyelerde normal fizyolojik süreçleri bozabilir (84). ROS gibi serbest radikaller oositleri, spermleri, embriyoları ve çevrelerini etkiler. Foliküler sıvı, hidrosalpingeal sıvı ve peritoneal sıvı ile ilişkili mikroçevreler, oosit kalitesi, sperm oosit etkileşimi, sperm aracılı oosit aktivasyonu, implantasyon ve erken embriyo gelişimi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. OS erken embriyo

gelişimini, implantasyonu ve bu da gebelik oranlarını etkiler. Foliküldeki aşırı ROS, foliküler sıvı antioksidan savunmasını zorlayabilir ve doğrudan oositlere zarar verebilir. Oositlerin ve spermlerin DNA'sı zarar görebilir, bu da hatalı fertilizasyona yol açabilir. Fertilizasyon sağlandığında bile, oksidatif stresin neden olduğu apoptoz, embriyo parçalanmasına, implantasyon başarısızlığına, abortusa, plasentasyonun bozulmasına ve konjenital anormalliklere neden olabilir. Fazla reaktif oksijen türleri, normalde embriyoyu ve gelişimini destekleme işlevi gören endometriyumu engelleyebilir. Oksidatif stres, luteal regresyona ve gebeliğin devamı için yetersiz luteal hormon desteğine neden olabilir (83,85). Aşırı ROS üretimi, endometriozis, PKOS ve açıklanamayan infertilite dahil olmak üzere bir dizi üreme sağlığı sorununa yol açabilir (86).

Serumdaki ve FF'daki oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki denge kaybının, DNA ve hücre zarı hasarına bağlı olarak anormal oosit gelişiminden sorumlu olduğu ve daha sonra oosit kalitesinin düşmesine neden olduğu öne sürülmüştür. Birkaç çalışma, infertil kadınların serumunda ve FF'sinde oksidatif stres belirtileri bildirmiştir, ancak kanda (özellikle plazma ve lökositler), FF ve granüloza hücrelerinde oksidatif stres belirteçlerinin eşzamanlı varlığına ilişkin veriler eksiktir. Bu tür bilgiler, infertil hastalarda oksidatif stresin hala tartışılan rolü nedeniyle infertiliteye dahil olan etiyopatojenik mekanizmaların daha iyi anlaşılması için faydalı olacaktır (87–90).

Gelişmekte olan oosit, mikroçevresini oluşturmak için granüloza, teka hücreleri ve FF'dan oluşan karmaşık mikro çevre ile çevrilidir. FF, plazma proteinlerinden, granüloza ve teka hücrelerinin salgılarıyla oluşturulur. FF'nin biyokimyasal özelliklerinin ve ROS eşiğinin oosit kalitesini, fertilizasyonu, embriyo gelişimini ve gebelik oranını etkilediğinden şüphelenilmektedir. Ayrıca FF ve kanın bileşimleri karşılıklı olarak birbirinden etkilenir. FF'nin, oositi oksidatif stresten korumak için güçlü antioksidan sistemler sağlandığı da ileri sürülmektedir (91).

Oksidatif stres IVF'in sonucunu olumsuz etkileyen önemli bir faktör olarak öne sürülmesine rağmen , oksidatif stres parametreleri dengesizliğinin kadınlarda ART prosedürlerinin sonucu üzerindeki etkilerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır (67).

2.6.1. Glutatyon

Glutatyon, immün sistemin ana detoks yapıcısı olan en önemli antioksidanlardan biridir. Serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonuna doğrudan katılan ve ayrıca C ve E vitaminleri gibi eksojen antioksidanları indirgenmiş formlarında muhafaza eden hücreler tarafından üretilen başlıca endojen antioksidanlardan biridir (83).

Glutatyon (GSH) enzim ailesi, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktazı (GR) içerir. GPx, peroksitleri parçalamak için H^+ donörü olarak indirgenmiş GSH formunu kullanır. GSH'nin tükenmesi, DNA hasarına ve artan hidrojen peroksit (H_2O_2) konsantrasyonlarına neden olur; bu nedenle, GSH önemli bir antioksidandır (86,92).

Glutatyon sistemi, indirgenmiş glutatyon kullanarak organik ve inorganik peroksitlerin detoksifikasyonunu sağlar, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korunmada anahtar rol oynamaktadır. Oksitlenmiş glutatyonun rejenerasyonu, indirgenmiş eşdeğerler olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) kullanan 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 (82). Glutatyon, ART sırasında oosit aktivasyonu, preimplantasyon, embriyolarının olgunlaşması ve gelişiminde rol oynar (91).

2.6.2. Melatonin

Melatonin, üçüncü ventrikülün arka duvarında yer alan epifiz bezi de dahil olmak üzere tüm hücreler tarafından üretilen bir indolamindir. Melatonin epifiz bezi tarafından ritmik olarak salınır ve çoğunlukla geceleri salgılanır (93,94). Melatonin, hem reaktif oksijen türlerini (ROS) hem de reaktif nitrojen türlerini (RNS) ortadan kaldırmak için güçlü bir antioksidatif kapasiteye sahiptir (93).

Melatonin ayrıca kadın üreme organlarında koruyucu etkiler gösteren güçlü bir serbest radikal temizleyicidir; özellikle ovulasyon zamanında oositin oksidatif strese karşı korunmasında rol oynar. Foliküler sıvıdaki melatonin seviyeleri, kandaki

seviyelerinden daha yüksektir. Foliküler sıvıdaki melatonin konsantrasyonu, foliküller olgunlaştıkça önemli ölçüde artar (95).

Yapılan çalışmalarda melatoninin foliküler progesteron seviyeleriyle eş zamanlı olarak değiştiği gösterilmiştir, bu da dolaşımdaki melatoninin overler tarafından tercihli olarak alındığını gösteriyor. ART sikluslarındaki kadınlar arasında foliküler melatonin seviyeleri ile over rezerv belirteçleri, örneğin AMH ve başlangıç FSH seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirildi. Ayrıca foliküler sıvı melatonin seviyeleri ile IVF sonuçları ve oosit kalitesi arasında da benzer bir ilişki olduğu bulunmuştur (96).

İnfertil hastalara melatonin verilmesi, melatoninin foliküler konsantrasyonlarını arttırır, bu da oksidatif stresi engeller ve oositlerin kalitesini iyileştirir, böylece fertilizasyon ve gebelik oranlarını artar. Oositlerin oksidatif stresini ve apoptozunu azaltmak ve melatonin tedavisi yoluyla mitokondriyal fonksiyonu teşvik etmenin oosit olgunlaşmasını, fertilizasyon oranını ve blastosist oluşum hızını iyileştirdiği gösterilmiştir (93,97–100). ART sırasında da fertilizasyon ve gebelik oranları üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabileceği görülmüştür (96).

2.6.3. Koenzim Q10 (CoQ10)

Koenzim Q10 (CoQ10), lipit peroksidasyonunu ve DNA oksidasyonunu önleyen etkili bir antioksidan olarak görev yapan, yağda çözünen bir kinon ve ayrıca adenozin trifosfat (ATP) sentezi yoluyla vücudun enerji üretim döngüsünü güçlendiren biyoenerjetik bir moleküldür (101). CoQ10'un pro-oksidan ve 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 bozukluğu ile sonuçlanabilen mitokondriyal solunum aktivitesinin azalmasına neden olabilir (102).

Yapılan birkaç yeni çalışmada CoQ10'un mitokondriyal işlevi iyileştirebileceği ve over rezervini oksidatif hasara karşı koruyarak overlerin yaşlanmasını kurtarabileceği gösterilmiştir (103). Üreme alanında, yaşlanma süreciyle ilişkili insan oosit kalitesindeki düşüş, artan oksidatif stres ve/veya mitokondriyal disfonksiyon ile bağlantılı olmuştur CoQ10 eksikliği oosit kalitesini etkileyebilir ve kadınlarda

infertiliteye neden olabilir. Üremede sağlığında, CoQ10 takviyesi, mitokondrinin optimal oosit olgunluğunu sağlamadaki rolüyle, suboptimal oosit kalitesini sağlamak için potansiyel bir terapötik seçenek oluşturabilir (102).

CoQ10'un oral takviyesi, azalmış over rezervli veya PKOS'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(101,104). Yapılan bir çalışmada foliküler sıvı CoQ10 konsantrasyonları ile embriyo kalitesi ve gebelik oranları arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (5). DNA oksidasyonunu ve dolayısıyla oosit apoptozunu inhibe ederek IVF başarı oranlarının artmasına da katkıda bulunabilir (101,104).

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 (5).

2.6.4. Ortalama Platelet Hacmi (MPV)

İnflamatuar süreçte lokal değişikliklere neden olan mediatörlerin salınımında trombositlerin rolü çok önemlidir. En iyi trombosit fonksiyonunu gösteren hematolojik belirteç, MPV'dir (105). Trombositin aktivasyonu sonucunda trombositlerin şekli değişir, pseudopodları oluşur ve hacmi artar. Bu artış tam kan sayımına (CBC) artmış MPV değeri olarak yansır.

Oksidaz enzimlerinin aktivitesi, oksidatif stres üretimini artırabilen serbest radikallerin üretim sürecini indükler. Artan oksidatif stres, trombozu sağlamak için trombositlerin aktivasyonuna neden olur (106). MPV ise trombosit aktivitesinin basit bir göstergesidir (107). İnsan vücudu strese trombosit yanıtı gösterdiğinden MPV, oksidatif stres belirteci olarak kullanılabilir (108). Orta düzeyde inflamasyona sebep olan her durumda trombosit aktivasyonu görülmektedir (109).

2.6.5. Nötrofil /Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) inflamasyonun hematolojik belirteçleridir (105,110). NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. PLR, tam kanda bakılan platelet sayısının lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır.

Aktive edilmiş ve kitlesel olarak infiltre olan lökositler, büyük miktarlarda ROS üretir (110). Oksidatif stres, sitotoksik faktörlerin dolaşıma salınmasına neden olarak inflamatuar yanıtı uyarır ve endotelyal hücreleri aktive eder. Artmış NLR ve MPV, bu kronik düşük dereceli inflamasyonun ve gelişen oksidatif stresin parametreleri olarak değerlendirilmiştir (111). Son zamanlarda, çeşitli hastalıkların prognozunu değerlendirmede tam kan sayımı panelinden bu belirteçlerin rolüne yönelik araştırma eğilimi vardır (110).

Kronik inflamatuar süreçlerde megakaryositlerin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak platelet sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptozise bağlı azalma eğilimindedir. Enfektif ve inflamatuar süreçlerde PLR değerinde artış olmaktadır (112). Sistemik inflamatuar yanıt; NLR, PLR hesaplanarak ve MPV değerlendirilerek tam kan analizinden kolayca değerlendirilebilir (105).

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 azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite nedenli IVF tedavisi gören hastalarda etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları, kan serumunda ve folikül sıvılarında analiz edilen veriler yardımı ile "prospektif" olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veritabanından elde edildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışma evrenini Aralık 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde IVF tedavisi görmüş 49 hasta oluşturmaktadır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma, prospektif bir kohort çalışmasıdır.

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 azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite nedenli IVF tedavisi uygulanan hastaların demografik özellikleri klinik sistemi ve hasta dosyaları üzerinden çıkarıldı. Olguların yaş, gebelik sorgulamaları, infertilite süresi kaydedildi.

Hastaların IVF için kliniğe başvurularında rutin olarak yapılan menstruel siklusun 2. ya da 3. gününde kanda bakılan hormon profili (TSH, FSH, E_2, prolaktin, progesteron) ve CBC tetkikleri çalışıldı. Belirtilen parametreler çalışıldıktan sonra tıbbi imhaya gidecek olan kan tüpleri glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 düzeyleri çalışılmak üzere ayrıldı.

COH için gonadotropinlerin başlangıç dozu, yaş, serum AMH, serum FSH ve vücut kitle indeksine göre belirlendi. Gonadotropin dozları, ovaryen hiperstimülasyon izlemi sırasında ultrason bulgularına ve östradiol ölçümlerine göre gereken olgularda ayarlandı. Kronik hastalık öyküsü olanlar ve erkek faktör nedenli IVF planlanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

OPU günü rutin IVF sürecinde yapılan oosit toplama sürecinde folikül sıvıları toplandı. Folikül sıvısı içerisindeki oositler fertilizasyon işlemi için alındı. Oosite denüdasyon işlemi yapıldı ve oositler mikroskopta çıplak olarak gözlendi. M2 oositler seçildi. ICSI işlemi gerçekleştirildi. Bir gün sonrasında fertilize olan oositler sayılarak fertilizasyon oranı belirlendi. Fertilizasyon oranı belirlendikten bir gün sonra fertilize olan oositlerin mitoz hızına bakılarak emriyo sayısı belirlendi. Oluşan embriyo sayısı oranlanarak klivaj oranı belirlendi. Geriye kalan tıbbi imhaya gidecek olan folikül sıvıları glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 düzeyleri çalışılmak üzere ayrıldı. Çalışma için alınan folikül sıvıları çapı en büyük olan ilk üç folikülden elde edildi. Hastaların IVF tedavi sürecine dahil olundu.

Veriler elde edildikten sonra laboratuvar ölçümleri ile birlikte analizi yapılarak karşılaştırıldı. IVF tedavisi bitiminde embriyo transferinden 14 gün sonra kan serumda hCG düzeyine bakıldı. 5 mIU/ml'den büyük olan değerler hCG pozitif olarak kabul edildi. Aralıklı USG takiplerinde intrauterin fetal kalp atımı izlenen hastalar ise klinik gebelik var 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 muhafaza edildi. Benzer şekilde rutinde yapılan OPU işleminde folikül sıvıları içerisindeki oositler alındıktan sonra tıbbi imhaya gidecek olan folikül sıvıları oda sıcaklığında 1000g devirde 5dk santrifüj edildi. Elde edilen 2cc materyal 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 veri tabanından elde edilmiştir.

Verilerin analizi 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.

Prospektif bir özellik taşıması bakımından, bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2327 nolu proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışmada ek bir tetkik istenmemiştir. Çalışmada planlanan bütçe desteği haricinde herhangibir 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 23 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara 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 ve tanımlanmamış infertilite endikasyonuyla IVF tedavisi planlanan toplamda 49 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tubal faktör, erkek faktör nedenli IVF tedavisi planlanan ve kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar azalmış over rezervi (16 hasta) ve tanımlanmamış infertilite (33 hasta) olmak üzere iki grupta incelenmiştir. İki grubun demografik verileri, menstruel siklusun 2. veya 3. gününde alınan kanda FSH, E_2, prolaktin, AMH değerleri, CBC'de yer alan MPV, CBC verileriyle oranlanan NLR, PLR değerleri, kanda ve folikül 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, gravida, parite, abortus ve yaşayan ortalamalarının sırasıyla 32,39; 0,35; 0,1; 0,24 ve 0,1 olduğu bulunmuştur. İnfertilite sürelerinin de genel popülasyon için 4,72 yıl olduğu bulunmuştur.

4.2. Hastaların Tam Kan Sayımı Değerleri Sonuçları

Hastaların tam kan sayımı değerleri incelendiğinde elde edilen genel sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tam kan sayımı değerleri

Tam Kan Sayımı 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

4.3. Hastaların Kandaki Hormon Değerleri Sonuçları

Hastaların menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde değerlendirilen hormon sonuçları ile ilgili genel verilerin analiz sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Bazal hormon değerleri

Bazal Hormon Değerleri	**Ortalama± S.S.**	**Min.-Maks.**
FSH (mIU/ml)	7,74 ± 2,98	2 - 20
E_2 (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 genel popülasyon analizine göre olan sonuçlarında en düşük AMH değerinin 0.02 ng/ml olduğu ve en yüksek FSH değerinin de 20 mIU/ml olarak tespit edildiği ve bu uç değerlerin de azalmış over rezervi olgularına ait olduğu gözlenmiştir.

4.4. Hastaların Embriyoloji Laboratuvarı Sonuçları

Hastaların oosit toplama işlemi sonrası elde edilen oosit sayısı ve sonrasında takip edilen verilerin genel analiz sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. 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

4.5. Hastaların Oksidatif Stres Parametreleri Sonuçları

Hastaların kandan ve folikül sıvısından elde edilen oksidatif stres parametreleri olarak antioksidan belirteçler ile ilgili genel popülasyonun analiz sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Oksidatif stres parametreleri

Oksidatif Stres Parametreleri		Ortalama± S.S.	Min.-Maks.
Kan	Melatonin (ng/L)	305,11 ± 136,47	52,04 – 640,1
	Glutatyon Redüktaz (ng/ml)	39,92 ± 20,33	16,65 – 92,79
	Glutatyon Peroksidaz (U/ml)	215,22 ± 90,5	58,65 – 384,03
	Koenzim Q10 (ng/ml)	217,47 ± 42,31	123,84 – 278,74
Folikül Sıvısı	Melatonin (ng/L)	280,74 ± 169,22	100,52 – 741,81
	Glutatyon Redüktaz (ng/ml)	37,43 ± 23,02	13,02 – 105,99
	Glutatyon Peroksidaz (U/ml)	207,47 ± 103,93	104,62 – 602,31
	Koenzim Q10 (ng/ml)	211,02 ± 39,42	118,43 – 282,18

Kanda elde edilen antioksidan belirteçlerin değerlerinin hafif düzeyde de olsa folikül sıvısından elde edilen sonuçlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

4.6. Genel Popülasyon Gebelik Sonuçları

Hastaların gebelik sonuçlarını değerlendirme için yapılan analiz sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Genel popülasyonun gebelik sonuçları

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

Biyokimyasal gebelik elde edilen 17 hastanın 12'sinde klinik gebelik elde edilmiştir.

4.7. Sosyo-Demografik Bilgilerin Çalışma Gruplarına göre Karşılaştırılması

Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin, çalışma grupları arasında farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Sosyo-demografik verilerin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması

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**

*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. Tanımlanmamış infertilite grubunun yaş ortalaması 31,76 yıl; azalmış over rezervi grubunun yaş ortalaması 33,69 yıldır (p>0,05). Gruplar arası değerlendirilen, gravida, parite ve yaşayan değerleri açısından da bir farklılık tespit edilememiştir (p>0.05). İnfertilite süreleri açısından da azalmış over rezervi grubunda süre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel farklılığa ulaşmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

4.8. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastalarda bakılan tam kan sayımındaki parametrelerin ve bunlara göre elde edilen NLR ve PLR gibi oranların çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmasına ait yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4. 8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. 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**
T-Testi			

Çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmaya göre göre MPV ve Plt değerlerinin gruplar arasındaki göstermiş olduğu farklılık, istatiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (p<0,05). Tanımlanmamış infertilite grubundaki ortalama MPV değerinin (10,46 fL); azalmış over rezervi grubununkine (11,14 fL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu görülmektedir. Tanımlanmamış infertilite

grubunda elde edilen ortalama Plt değerinin de (308333,3/ml), azalmış over rezervine (236500/ml) göre istatistiksel olarak belirgin şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır.

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

4.9. 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 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Bazal hormon değerlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması

Bazal 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 yalnızca AMH değerlerinin gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklı olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Tanımlanmamış infertilite grubundaki AMH değerinin (4,7 ng/ml), azalmış over rezervi grubuna (0,55 ng/ml) göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuç da aslında beklendiği şekilde azalmış over rezervi olgularının doğası gereği ortaya çıkmış görünmektedir.

Diğer bazal hormon değerleri açısından ise yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

4.10. 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 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. 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			

Gruplar arasında gerek oosit sayısı, gerekse de matür oosit sayıları açısından yapılan analizde azalmış over rezervi grubunda beklenildiği gibi daha düşük sayılar istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde bulunmuştur (p=0.001). Tanımlanmamış infertilite gurubunda oosit sayısı ortalama değerinin (8), azalmış over rezervi grubuna (3,5) göre daha fazla olduğu görülmektedir. Tanımlanmamış infertilite grubunda ortalama M2 oosit sayısı değerinin (6) de azalmış over rezervine (2) göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Oosit eldesi sonrası embriyo gelişim süreçlerini ilgilendiren fertilizasyon ve klivaj oranları açısından ise çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilememiştir (p>0,05).

4.11. Oksidatif Stres Parametrelerinin Çalışma Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların kan ve folikül sıvılarından elde edilen oksidatif stres parametrelerinin, çalışma gruplarına göre karşılaştırılması amaçlı yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. 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	CoQ10 (ng/ml)	220,06 ± 44,37	212,14 ± 38,51	,545*
Folikül Sıvısı	CoQ10 (ng/ml)	214,30 ± 42,89	204,24 ± 31,22	,408*
		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**
Folikül Sıvısı	Melatonin (ng/L)	203,53 (117,1-741,8)	227,31 (100,5-688,4)	,456**
	GR (ng/ml)	28,08 (13,02-105,9)	24,98 (16,42-86,1)	,782**
	GPx (U/ml)	150,59 (107-7-406-9)	191,4 (104,6-602,3)	,579**

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

Oksidatif stres parametreleri olan koenzim Q10, melatonin, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz antioksidan belirteçlerinin kan ve folikül sıvısından elde edilen sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak belirgin bir anlamlılık tespit edilememiştir. Bununla birlikte antioksidan etkileri olan

koenzim Q10 değerinin hem kanda hem de folikül sıvısında azalmış over rezervi hasta grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur ancak bu fark çalışma grubunun da göreceli küçük olması nedenli istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Benzer şekilde melatonin ve glutatyon redüktaz değerlerinin de kan düzeylerinin azalmış over rezervi grubunda daha düşük saptandığı belirlenmiştir. Farklı olarak da glutatyon peroksidaz değerinin hem kanda hem de folikül sıvısında azalmış over rezervi grubunda daha yüksek bulunduğu ancak istatistiksel bir anlamlılık oluşturmadığı görülmüştür.

4.12. Gebelik Durumlarının Çalışma Gruplarına göre Karşılaştırılması

Grupların gebelik sonuçlarını karşılaştırma amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Çalışma gruplarının gebelik oranları karşılaştırılması

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				

Tanımlanmamış infertilite grubunda %42.4 hCG pozitifliği tespit edilirken azalmış over rezervi grubunda ise daha düşük olarak %18.8 bulunmuştur. Bu oranların karşılaştırmasında ise istatistiksel bir anlamlılık saptanamamıştır. Aynı şekilde tanımlanmamış infertilite grubunda klinik gebelik oranı %27.3 bulunurken, azalmış over rezervi grubunda bu oran %18.8 bulunmuştur. Bu karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık oluşmamıştır (p>0,05).

4.13. Sonuçların hCG Pozitifliği Durumu ile Karşılaştırılması

Çalışmada elde edilmiş olan verilerin hCG pozitif ve negatif olan hasta grupları ile yapılan karşılaştırma analiz sonuçları Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. 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*
Folikül CoQ10 (ng/ml)	215,53 ± 36,96	208,62 ± 41,03	,564*
	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**
Folikül Melatonin (ng/L)	241,46 (142,4-608,6)	207,0 (100,5-741,8)	,450**
Folikül GR (ng/ml)	26,93 (13,02-75,4)	27,98 (15,04-105,9)	,761**
Folikül GPx (U/ml)	178,69 (104,6-406,9)	169,35 (107,7-602,3)	,900**
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

HCG pozitif olan hastaların yaş ortalamasının, hCG negatif olan hastaların yaş ortalamasına göre daha az olduğu görülmektedir. Yaş ortalamaları arasındaki bu farklılık, istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hemogram parametreleri açısından da hCG pozitif ve negatif olan hasta grupları arasında bir farklılık gözlenmediği ortaya konmuştur. Bazal hormon

değerlerine bakıldığında da gerek FSH gerekse de AMH değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamadığı tespit edilmiştir.

HCG pozitif olan hastaların kan melatonin değerinin (307,42 ng/L)), hCG negatif olan hastaların kan melatonin değerine (262 ng/L)) göre daha fazla olduğu görülmektedir. Kan melatonin değerleri arasındaki bu farklılık, istatiksel olarak sınırda da olsa bir anlamlılığa sahiptir.

Ayrıca folikül sıvısı glutatyon peroksidaz ve folikül 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.

Çalışma grubundaki 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.

4.14. Sonuçların Klinik Gebelik durumu ile Karşılaştırılması

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin klinik gebelik oluşup oluşmama durumuna göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.14’te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Araştırma verilerinin klinik gebelik durumuna karşılaştırılması

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*
Folikül CoQ10 (ng/ml)	219,89 ± 39,64	208,14 ± 39,46	,375*
	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**
Folikül Melatonin (ng/L)	254,3 (142,4-608,6)	203,55 (100,5-741,8)	,429**
Folikül GR (ng/ml)	26,06 (13,0-75,4)	28,08 (15,0-105,9)	,485**
Folikül GPx (U/ml)	175,42 (104,6-406,9)	177,55 (107-7-602,3)	,676**
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 gebeliği olan hastaların yaş ortalamasının, olmayan hastaların yaş ortalamasına göre daha az olduğu görülmektedir. Yaş ortalamaları arasındaki bu farklılık, istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hemogram parametreleri açısından da klinik gebelik olan ve olmayan hasta grupları arasında bir farklılık gözlenmediği ortaya konmuştur. Bazal hormon değerlerine bakıldığında da gerek FSH gerekse de AMH değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamadığı tespit edilmiştir.

Kan ve folikül sıvılarındaki melatonin ve koenzim Q10 değerleri klinik gebeliği var olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa ulaşmamıştır.

Ayrıca kan glutatyon redüktaz değeri klinik gebelik var olan grupta (34,33 ng/ml); klinik gebelik elde edilemeyen grubunkine (32,98 ng/ml) göre daha yüksek

saptanmıştır. Folikül sıvısında ise glutatyon redüktaz klinik gebelik elde edilemeyen grupta daha yüksek bulunmuştur. Kan ve folikül sıvısı glutatyon peroksidaz değerleri klinik gebeliği olan grupta, klinik gebelik elde edilemeyen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bu sonuçlara göre glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidazın antioksidan olarak diğer markerlar kadar güçlü olmadığı düşünülmektedir.

Çalışma grubundaki hastaların embriyoloji laboratuvarı sonuçlarının klinik gebelik olup olmama durumuna göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Azalmış over rezervi ve tanımlanmamış infertilite nedenli IVF tedavisi uygulanan hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada tanımlanmamış infertilite grubundaki hastaların kan ve folikül sıvılarında birçok antioksidan parametrenin azalmış over rezervli hastalarınkine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. İnflamatuar süreçlerde yükselen MPV gibi hematolojik parametreler ise azalmış over rezervli hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Üreme fonksiyonlarında foliküler mikroçevre, oosit gelişimi için uygun ortamı sağlayarak oosit olgunlaşmasında kritik bir rol oynar. Foliküler sıvı bileşimindeki değişiklikler oosit kalitesini; bu da fertilizasyonu, erken embriyonik gelişimi ve sonraki gebeliği etkileyebilir. Becatti ve ark. (7) infertil hastaların folikül sıvısında oksidatif stres belirtilerinin bulunduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da folikül sıvısında glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, melatonin ve koenzim Q10 parametreleri değerlendirilmiştir. İntrafoliküler oksidatif ve antioksidan stres seviyeleri, IVF ile başarıyı öngörmek için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilir.

Reaktif oksijen türleri kadın üreme sistemi üzerinde fizyolojik ve patolojik role sahiptir. Çok sayıda hayvan ve insan çalışması overler, tubalar ve embriyolar üzerinde ROS varlığını göstermiştir (113–115). ROS ayrıca embriyo metabolizmasından ve çevresinden kaynaklanabilir. Daha düşük antioksidan kapasitesi azalmış fertilizasyon potansiyelinin habercisidir. Oyawoye ve ark. (88)'nın çalışmasında da düşük seviyede oksidatif stres embriyoların canlılığının artmasıyla ilişkilendirilmiş ve toplam antioksidanların azalan konsantrasyonları ile fertilizasyon potansiyeli azalmış olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da bütün oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilememiş olsa da gebelik oranlarının daha düşük olduğu azalmış over rezervi grubundaki hastaların kan ve folikül sıvılarındaki antioksidan değerleri daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Göreceli olarak düşük örneklem grubuna sahip olunması nedenli daha fazla hasta sayısıyla yapılabilecek benzer çalışmalar ile istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyona yetersiz yanıt, yardımcı üreme teknolojisi tedavilerinin ana zorluklarından biri olmaya devam etmektedir. Birçok

kadın, 'zayıf veya düşük yanıt verenler' olarak adlandırılan gonadotropinlere yetersiz yanıt sergiler ve daha yüksek siklus iptali, OPU sırasında daha az oosit, daha düşük oosit kalitesi ve transfer için daha az embriyo sayısına sahiptir. Bu durum ART döngülerinin seri başarısızlığına neden olur ve hastalar için de strese yol açar. Zayıf over yanıtının fizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve prematür ovaryen yetmezliğin altında yatan moleküler olaylar bilinmemektedir. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, en çok araştırılan olası mekanizmalar arasındadır (116). Mitokondriyal disfonksiyon ile ROS üretimi arasında bir kısır döngü ortaya çıkmakta, aynı zamanda mitokondriyal solunum disfonksiyonu nedeniyle artan ROS üretiminin neden olduğu oksidatif stres de folikül oluşumu ve gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. He ve ark. (117) fareler üzerinde yaptığı çalışmada ilerleyen yaşla birlikte over rezervi azalan farelere güçlü bir antioksidan olan sekoizolarisiresinol diglukozid verilerek over rezervinin iyileştiğini görmüşler ve bu durumun oksidatif stresle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Mitokondri, oksijen metabolizmasının son ürünleri olan reaktif oksijen türlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan ve antioksidan savunma mekanizmaları yoluyla ROS'u inaktif duruma dönüştüren, oositlerde ve erken embriyolarda en bol bulunan organellerdir. Çoklu fizyolojik koşullar sırasında mitokondride biriken daha yüksek ROS seviyeleri, mitokondriyal disfonksiyona ve oksidatif streste artışa neden olur. Bu da DNA'da oksidatif hasara ve yaşa bağlı değişikliklere benzeyen diğer hücre içi anormalliklere yol açar. Bu nedenle, antioksidanlarla destekleyerek mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi, üreme performansını artırmaya yönelik önemli stratejilerden biri olarak önerilmiştir (116). Çalışmamızda da IVF tedavisi sonrası klinik gebelik elde edilen hastaların kan ve folikül sıvılarında melatonin ve koenzim Q gibi antioksidan parametrelerin daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir.

Oksidatif stres bozukluğu, POF'un nedensel yolaklarıyla ilişkilendirilmiştir. ROS üretimi, normal fizyolojik koşullar altında hücresel metabolizmada bir rol oynar, oysa artan ROS seviyeleri, protein ve DNA'yı doğrudan oksitler veya hücresel hasarı indükleyen hücre içi sinyal yollarını dolaylı olarak aktive eder. Huang ve ark. azalmış over rezervli hastalarda, antioksidan özelliğe sahip karaciğerden alınan fetal mezenkimal kök hücre tedavisi ile ROS seviyesinin azaldığını, ovaryen hasarın önlenebileceğini göstermişlerdir (118). Çalışmamızda

antioksidan parametrelerin azalmış over rezervli olgularda daha düşük bulunması artmış oksidatif durumun over rezervini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Mevcut çalışmada antioksidan bir marker olan glutatyon redüktaz, tanımlanmamış infertilite nedenli IVF tedavisi uygulanan hastalarda azalmış over rezervli hastalara göre kan ve folikül sıvılarında daha yüksek bulunmuştur. Diğer bir antioksidan olan glutatyon peroksidaz ise tanımlanmamış infertilite grubundaki hastaların kan ve folikül sıvılarında daha düşük seviyede bulunmuştur. Olszak-Wasik ve ark. (8) ise tanımlanmamış infertilite nedenli IVF yapılan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada folikül sıvısı glutatyon peroksidaz seviyelerinin iyi embriyo kalitesiyle pozitif korelasyon gösterdiğini, daha yüksek glutatyon redüktaz seviyelerinin embriyo kalitesini düşürdüğünü ve daha düşük gebelik şansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da IVF sonrası hCG pozitif olan hastaların folikül sıvılarındaki glutatyon redüktaz değeri daha düşük bulunmuştur. Zal ve ark. (91) da PKOS olan IVF tedavisi gören hastalarda folikül sıvısındaki daha yüksek GPx ve GR aktivitelerinin ve GSH seviyelerinin daha yüksek oosit kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere folikül sıvındaki glutatyon ailesinin, IVF başarısı üzerine etkisini değerlendiren çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesi, diğer bakılan antioksidanlar kadar güçlü bir marker olmadığını ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bir antioksidan olan melatonin eklem sıvısı, amniyotik sıvı, beyin omurilik sıvısı, tükrük, safra ve anne sütü gibi birçok biyolojik sıvıda bulunur (119,120). Melatonin granüloza hücrelerinin DNA bütünlüğünde hayati bir rol oynar, onları apoptoza karşı korur, E_2 ve progesteron üretimini uyarır. Daha yüksek fertilizasyon oranı sağlar ve oosit kalitesini iyileştirir. Artan intrafoliküler sıvı melatonin seviyesi, oositi folikül içindeki oksidatif hasardan korur (6). Tamura ve ark. ile Khan ve ark.'nın çalışmalarında tanımlanmamış infertilite hastalarına melatonin takviyesi verilerek fertilizasyon oranının arttığı, embriyo kalitesi ile birlikte oosit olgunlaşmasının iyileştirildiği ortaya koyulmuştur (6,121). Bizim sonuçlarımızda ise azalmış over rezervi olan grupta kan melatonin düzeyleri tanımlanmamış infertilite grubuna göre daha düşük, folikül sıvısı melatonin seviyeleri azalmış over rezervi grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her

iki grubun da hastalarından hCG pozitif olanların kan melatonin değerleri, negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buradan yola çıkarak bir antioksidan olan melatoninin infertil hastalara, gebelik oranlarını yükseltmek için takviye edici gıda olarak verilebileceği öngörülmektedir.

Koenzim Q10'un reprodüktif dönemdeki etkisi, oositteki antioksidan kapasite ve enerji üretimi üzerinedir. Mitokondrial solunum zincirinin temel bileşenlerinden biri olan CoQ10, hem mitokondride hem de lipid membranlarda önemli bir antioksidan fonksiyona sahiptir. CoQ10'un antioksidan aktivitesi overlerde reaktif oksijen türlerinin neden olduğu DNA hasarını iyileştirmektedir. Oositlerdeki mitokondrial disfonksiyon; azalmış over rezervi, düşük oosit kalitesi, anormal fertilizasyon ile ilişkili olan oksidatif fosforilasyonun azalmasına neden olur. Mitokondrial fonksiyon; steroid hormon biyosentezi, oosit olgunlaşması, fertilizasyon ve erken embriyonik gelişim için önemlidir. CoQ10 ayrıca gelişmiş over rezerviyle de ilişkilendirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Shidal ve ark. (122) da kanda koenzim Q10 seviyelerini ölçmüşler ve akciğer kanserli hastaların kan plazma koenzim Q10 seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Sıçanlarda CoQ10 uygulaması ile sisplatinin over toksisitesini tersine çevirerek, serum AMH konsantrasyonlarının arttığı ve daha düşük atretik folikül sayısına yol açtığı gösterilmiştir (123). El Refaeey ve ark. (124) PKOS'lu 101 genç kadına, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu sırasında 180 mg'lık dozda CoQ10 vermişler ve CoQ10 eklenmesinin, klomifene dirençli hastalarda ovaryen yanıtı iyileştirdiğini, daha yüksek klinik gebelik oranı ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Xu ve ark. (116)'nın çalışmasında azalmış over rezervi nedenli IVF tedavisi görecek olan hastalara siklus öncesi 60 gün CoQ10 tedavisi uygulanmış ve uygulanmayan gruba göre CoQ10 alan grupta OPU'da toplanan oosit sayısının daha fazla, fertilizasyon oranlarının daha yüksek olduğu, daha iyi kalitede embriyoların elde edildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda da hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranlarının daha yüksek olduğu; tanımlanmamış infertilite grubunun kan ve folikül sıvısı CoQ10 değerleri azalmış over rezervli hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan bütün hastalar arasında hCG pozitif olanların kan ve folikül sıvısındaki koenzim Q10 değerleri daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bunlardan yola çıkarak başta infertilite etyolojisi azalmış over rezervi olan hastalar olmak üzere yardımcı üreme tekniklerine başvuran hastalara CoQ10

desteği verilebileceği akılda tutulmalıdır. Ancak bu takviyenin dozu, ne zaman verileceği, ne kadar süre verileceğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iki grup arasındaki anlamlı fark tespit ettiğimiz parametrelerden biri tam kan sayımındaki MPV değeri idi. Azalmış over rezervli hastaların MPV değerlerini, tanımlanmamış infertilite grubunun MPV değerlerinden daha yüksek olarak tespit ettik. Naghipour Hamzekolaei ve ark. (106) panik bozukluğu olan kişilerin sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek oksidatif stres seviyeleri ve daha düşük MPV değerleri olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada MPV'nin korele şekilde oksidatif stresle birlikte yükselmesi, MPV'nin de oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda; antioksidan olan melatonin ve koenzim Q10; MPV'nin anlamlı yüksek bulunduğu azalmış over rezervi grubunda daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Anlamlı yükseklik elde edilememiş olsa da hCG negatif olan ve klinik gebelik elde edilemeyen hastalarda MPV'nin daha yüksek olduğu görülmektedir. Tam kan sayımından kolay ve düşük maliyetle elde edilebilen MPV değeri oksidatif stresi değerlendirmede tercih edilebilir bir belirteç seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak MPV, literatürde kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, chron, diyabetes mellitus ve maligniteler gibi birçok inflamatuar süreç, ile ilişkilendirilmiştir (125–127). MPV değerini etkileyen çok sayıda faktör olması nedenli MPV'nin, oksidatif stresi ölçmede spesifitesi düşük bir test olduğu da değerlendirilmelidir.

NLR ve PLR de MPV gibi çeşitli sistemik inflamatuar hastalıklarda, malignitelerde değişme eğilimindedir (112). Mannaerts ve ark. (111)'nın çalışmasında doğum eylemi sırasında lökositoz ile ilişkili bir durum olan NLR ve süperoksit konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve bu, plasentada iskemi-reperfüzyon hasarının daha yüksek oksidatif stres seviyeleri ile sonuçlandığı teorisini doğrulamaktadır. Toprak ve ark. (112) da benzer şekilde preterm erken membran rüptürü olan hastalarda daha yüksek NLR seviyeleri olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kan melatonin ve koenzim Q10 değerlerinin daha düşük olduğu azalmış over rezervi grubunda NLR değeri, tanımlanmamış infertilite grubunun NLR değerine göre daha yüksek bulunmuştur. PLR değeri ise tanımlanmamış infertilite grubunda daha yüksektir. HCG negatif olan ve klinik gebelik elde edilemeyen

hastalarda da PLR ve NLR değeri daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlama ulaşılmamasına NLR ve PLR'nin birçok inflamatuar faktörden etkilenmesi nedeniyle olmuş olabileceği gibi azalmış over rezervi grubunda mevcut olabilecek artmış inflamatuar aktivite ve oksidatif durumun sonucu olarak da oluşmuş olabilceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın sınırlılıkları örneklem grubunun küçük olması, hastaların geniş yaş aralığında olması ve hastalara hormon değerleri, ultrason bulguları, vücut kitle indekslerine göre IVF tedavisi için farklı COH protokolleri seçilmesidir.

Çalışmanın güçlü yanları da mevcuttur. Çalışmamızda hem kan hem de folikül sıvısından inflamatuar belirteçler ve antioksidan düzeyleri ölçülmüştür. Böylelikle sadece kan düzeyine bağlı ortaya çıkmış bir stres faktöründen ise oosit üzerine doğrudan etkili olabilecek folikül mikroçevresi de bu kapsamda değerlendirilmiştir. Literatüre bakacak olursak hem kan hem de folikül sıvısını aynı olgu grubunda değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Bu da çalışmamızı literatüre katkı yapabilmesi bir öngörü sağlayabilmesi açısından öne çıkaracaktır. Çalışmanın prospektif bir çalışma olması oosit toplama sürecinde en optimal foliküllerden elde edilen sıvıların kullanılmış olması da potansiyel güçlü yanları olarak ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tanımlanmamış infertilite ve azalmış over rezervi nedenli IVF tedavisi uygulanan hastaların kan ve folikül sıvılarındaki oksidatif stres parametreleri değerleri arasında farklılıklar olduğunu ortaya koyduk. Gebelik oranlarını daha yüksek olduğu grupta kan ve folikül sıvısında antioksidanların daha yüksek olması over rezervi ve infertilitenin oksidatif stresten etkilendiğini düşündürmektedir.

Bu veriler infertilite etiyolojisine yeni bir yaklaşım getirmekte ve öncül bir çalışma olarak gelecek çalışmaların önünü açmaktadır. Çalışmamızın, infertilite ve oksidatif stresle ilgili çalışmalara bakıldığında iki farklı infertilite etyolojisindeki hastaları karşılaştırması yönünden yeni çalışmalara öncülük edeceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza göre MPV değerinin, antioksidan seviyesinin ve gebelik oranının düşük olduğu azalmış over rezervli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması, düşük maliyetle ve kolay bir şekilde elde edilebilen bu değerin oksidatif stresi öngörmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. İnfertilitenin hematolojik parametreler üzerine etkisi popüler bir çalışma konusu olmaya başlamıştır.

HCG pozitif olan hastaların kan melatonin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunmasından yola çıkarak infertil hastalara IVF tedavi sürecinde ya da öncesinde antioksidan desteği verilmesi önerilebilir. Sonuçlar yeni çalışmaların, önünü açmakla birlikte daha fazla sayıda hasta popülasyonu ile yapılmasını önermek daha doğru olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wasilewski T, Łukaszewicz-Zając M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. Clin Chim Acta. Eylül 2020;508:185-90.

2. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 01 Aralık 2018;62:2-10.

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

4. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine possibilities and limitations. Ginekol Pol. 2016;87(12):820-3.

5. Akarsu S, Gode F, Isik AZ, Dikmen ZG, Tekindal MA. The association between coenzyme Q10 concentrations in follicular fluid with embryo morphokinetics and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. J Assist Reprod Genet. Mayıs 2017;34(5):599-605.

6. Khan HL, Bhatti S, Abbas S, Kaloglu C, Qurat-ul-Ain Zahra S, Khan YL, vd. Melatonin levels and microRNA (miRNA) relative expression profile in the follicular ambient microenvironment in patients undergoing in vitro fertilization process. J Assist Reprod Genet. Şubat 2021;38(2):443-59.

7. Becatti M, Fucci R, Mannucci A, Barygina V, Mugnaini M, Criscuoli L, Giachini C, Bertocci F, Picone R, Emmi G, Evangelisti P, Rizzello F, Cozzi C, Taddei N, Fiorillo C, Coccia ME. A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures. Int J Mol Sci. 2018 Feb 16;19(2):592.

8. Olszak-Wąsik K, Bednarska-Czerwińska A, Olejek A, Tukiendorf A. From "Every Day" Hormonal to Oxidative Stress Biomarkers in Blood and Follicular Fluid, to Embryo Quality and Pregnancy Success? Oxid Med Cell Longev. 26 Kasım 2019;2019:1092415.

9. Abebe MS, Afework M, Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. Fertil Res Pract. 02 Aralık 2020;6:20.

10. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT, vd. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation*. Fertil Steril. Ocak 1994;61(1):97-101.

11. Dunson DB. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. Hum Reprod. 01 Mayıs 2002;17(5):1399-403.

12. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. Clinics. Şubat 2013;68(Suppl 1):81-8.

13. Goswami D, Conway GS. Premature Ovarian Failure. Horm Res Paediatr. 2007;68(4):196-202.

14. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Temmuz 2016;34:66-73.

15. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. Hum Reprod. 01 Nisan 1998;13(suppl 1):33-44.

16. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol. Ekim 1999;181(4):952-7.

17. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHOScientificGroup. WorldHealthOrganTechRepSer,1992.820:p.1-111

18. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. Biomedicines. 04 Ocak 2019;7(1):5.

19. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; London, UK: 2013.

20. Cecchino GN, Canillas GM, Cruz M, García-Velasco JA. Impact of hypogonadotropic hypogonadism on ovarian reserve and response. J Assist Reprod Genet. Kasım 2019;36(11):2379-84.

21. Rodriguez Paris V, Solon-Biet SM, Senior AM, Edwards MC, Desai R, Tedla N, vd. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. Nat Commun. 16 Ekim 2020;11:5262.

22. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. Ocak 2004;81(1):19-25.

23. Kim JJ. Update on polycystic ovary syndrome. Clin Exp Reprod Med. Eylül 2021;48(3):194-7.

24. Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. 2021 Jul 21. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

25. Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing Fertility in Primary Ovarian Insufficiency: Case Report and Literature Review. Front Genet. 23 Haziran 2021;12:676262.

26. Fàbregues F, Ferreri J, Méndez M, Calafell JM, Otero J, Farré R. In Vitro Follicular Activation and Stem Cell Therapy as a Novel Treatment Strategies in Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency. Front Endocrinol. 24 Şubat 2021;11:617704.

27. Veitia RA. Primary ovarian insufficiency, meiosis and DNA repair. Biomed J. Nisan 2020;43(2):115-23.

28. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. N Engl J Med. 05 Şubat 2009;

360(6):606-14.

29. Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: A non-randomized controlled study. Int J Reprod Biomed. 21 Aralık 2020;18(12):1039-48.

30. Seppälä M, Ranta T, Hirvonen E. Hyperprolactınæmıa and luteal ınsufficıency. The Lancet. Ocak 1976;307(7953):229-30.

31. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. Annu Rev Pathol. 24 Ocak 2020;15:71-95.

32. Garcia-Fernandez J, García-Velasco JA. Endometriosis and Reproduction: What We Have Learned. Yale J Biol Med. 30 Eylül 2020;93(4):571-7.

33. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. Yeungnam Univ J Med. 07 Ağustos 2020;38(1):10-8.

34. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. Ağustos 2008;90(2):247-57.

35. Bulun,S.E.,Endometriosis.NEngl JMed,2009.360(3):p. 268-79.

36. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and Infertility. Clin Obstet Gynecol. Haziran 2010;53(2):429-38.

37. Haggerty CL, Totten PA, Tang G, Astete SG, Ferris MJ, Norori J, vd. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. Sex Transm Infect. Eylül 2016;92(6):441-6.

38. Tsevat DG, wıesenfeld HC, parks C, peipert JF. Sexually Transmitted Diseases and Infertility. Am J Obstet Gynecol. Ocak 2017;216(1):1-9.

39. 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 Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet. Nisan 2021;43(04):304-10.

40. Mørk N, Lauszus FF, Agha Krogh RH. Congenital uterine anomalies and their association with fertility and pregnancy outcomes. Ugeskr Laeger. 2018 Oct 1.

41. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, vd. The ESHRE–ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. 2013;10(3):199-212.

42. Satwik R, Kochhar M. Unexplained infertility categorization based on female laparoscopy and total motile sperm count, and its impact on cumulative live-births after one in-vitro fertilization cycle. A retrospective cohort study involving 721 cycles. Reprod Med Biol. 01 Şubat 2021;20(2):190-8.

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

44. 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.

45. Prentice L, Sadler L, Lensen S, Vercoe M, Wilkinson J, Edlin R, vd. IVF and IUI in couples with unexplained infertility (FIIX study): study protocol of a non-inferiority randomized controlled trial. Hum Reprod Open. 22 Eylül 2020;2020(3):hoaa037.

46. Thurston L, Abbara A, Dhillo WS. Investigation and management of subfertility. J Clin Pathol. 01 Eylül 2019;72(9):579-87.

47. Ghahiri A, Malekzadeh B, Tehrani HG. Comparing the Frequency of Endometritis in Unexplained Infertility and Anovulatory Infertility. Adv Biomed

Res. 30 Kasım 2017;6:151.

48. Hunt S, Vollenhoven B. Assessment of female fertility in the general practice setting. Aust J Gen Pract. 2020 Jun;49(6):304-8.

49. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J Clin Res Ed. 07 Ocak 1984;288(6410):7-9.

50. Jirge PR. Ovarian reserve tests. J Hum Reprod Sci. 2011;4(3):108-13.

51. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. Int J Fertil Steril. 2016;9(4):411-5.

52. Evers JLH, Dumoulin JCM. Elevated levels of basal estradiol-17,6 predict poor response in patients with normal basal levels of follicle- stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. 1998;69(6):5.

53. 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 06 Mart 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279058/

54. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. Front Endocrinol. 08 Mayıs 2019;10:281.

55. Li HWR, Robertson DM, Burns C, Ledger WL. Challenges in Measuring AMH in the Clinical Setting. Front Endocrinol. 24 Mayıs 2021;12:691432.

56. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. J Obstet Gynaecol India. Ekim 2020;70(5):337-41.

57. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. Cochrane Database Syst Rev. 20 Ocak

2010;2010(1):CD000057.

58. Danis RB, Sriprasert I, Ho JR, McGinnis LK, Kumar A, Stanczyk FZ. Association of bioavailable inhibin B and oocyte yield in controlled ovarian stimulation. FS Rep. 31 Mart 2021;2(2):189-94.

59. Wang X, Jin L, Mao YD, Shi JZ, Huang R, Jiang YN, vd. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation-A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients. Front Endocrinol. 2021;12:702061.

60. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification - moving from poor ovarian response to low prognosis. JBRA Assist Reprod. 2021;25(2):282-92.

61. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. J Obstet Gynaecol India. Aralık 2017;67(6):385-92.

62. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. Ann Transl Med. Haziran 2015;3(10):137.

63. Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin-releasing hormone antagonist. Fertil Steril. 01 Kasım 2002;78(5):1068-72.

64. Von Wolff M. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Feb;33(1):35-45.

65. Van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, Bhattacharya S, van der Veen F, Eijkemans MJ, vd. IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? Hum Reprod. 08 Temmuz 2019;34(7):1249-59.

66. Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. 2021 Dec 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

67. Tulić L, Vidaković S, Tulić I, Ćurčić M, Stojnić J, Jeremić K. Oxidative Stress Markers in GnRH Agonist and Antagonist Protocols in IVF. J Med Biochem. 22 Nisan 2017;36(2):163-70.

68. Guo Y, Jiang H, Hu S, Liu S, Li F, Jin L. Efficacy of three COS protocols and predictability of AMH and AFC in women with discordant ovarian reserve markers: a retrospective study on 19,239 patients. J Ovarian Res. 28 Ağustos 2021;14:111.

69. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, vd. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. Hum Reprod Open. 10 Aralık 2019;2019(4):hoz025.

70. Shen X, Long H, Guo W, Xie Y, Gao H, Zhang J, vd. The ovulation trigger–OPU time interval of different ovarian protocols in ART: a retrospective study. Arch Gynecol Obstet. 2020;302(2):519-27.

71. Glujovsky D, Farquhar C, Retamar AMQ, Sedo CRA, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [a.yer 15 Mart 2022];(6). Erişim adresi:https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD00218.pub5/full

72. Choe J, Archer JS, Shanks AL. In Vitro Fertilization. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 15 Mart 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/

73. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(5):583-91.

74. Di Guardo F, Midassi H, Racca A, Tournaye H, De Vos M, Blockeel C. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and

Real-Life Practices. Front Endocrinol. 18 Ağustos 2020;11:500.

75. Fanchin R, Righini C, Ziegler D de, Olivennes F, Ledée N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. Fertil Steril. 01 Haziran 2001;75(6):1136-40.

76. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. Hum Reprod. 01 Nisan 2006;21(4):905-8.

77. Aggarwal B, Evans AL, Ryan H, Martins da Silva SJ. IVF or ICSI for fertility preservation? Reprod Fertil. 05 Mart 2021;2(1):L1-3.

78. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. Fertil Steril. Haziran 1995;63(6):1231-40.

79. 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.

80. Mastroyannis C. Gamete intrafallopian transfer: ethical considerations, historical development of the procedure, and comparison with other advanced reproductive technologies. Fertil Steril. Eylül 1993;60(3):389-402.

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

82. Alam F, Khan TA, Amjad S, Rehman R. Association of oxidative stress with female infertility - A case control study. J Pak Med Assoc. 2019 May;69(5):627-31.

83. 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.

84. Rehman R, Rajpar H, Ashraf M, Lalani S, Iqbal N, Alam F. Role of oxidative

stress and altered thyroid hormones in unexplained infertility. J Pak Med Assoc. 2020;(0):1.

85. Iborra A, Palacio JR, Martínez P. Oxidative Stress and Autoimmune Response in the Infertile Woman. Içinde: Markert UR, editör. Chemical Immunology and Allergy, 2005 [Internet]. Basel: KARGER; 2005 [a.yer 16 Mart 2022]. s. 150-62. Erişim adresi: https://www.karger.com/Article/FullText/87832

86. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol RBE. 29 Haziran 2012;10:49.

87. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective. Reprod Biomed Online. Ocak 2005;11(5):641-50.

88. Oyawoye O, Abdel Gadir A, Garner A, Constantinovici N, Perrett C, Hardiman P. Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. Hum Reprod. 01 Kasım 2003;18(11):2270-4.

89. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol RBE. 14 Temmuz 2005;3:28.

90. Becatti M, Fucci R, Mannucci A, Barygina V, Mugnaini M, Criscuoli L, vd. A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures. Int J Mol Sci. 16 Şubat 2018;19(2):592.

91. 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. 30 Haziran 2020;18(6):415-24.

92. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. J Biol Chem. Ocak 2009;284(2):723-7.

93. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, vd. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. Int J Mol Sci. 08 Şubat 2020;21(3):1135.

94. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, Costanzo MG, Rizzo V, Currò M, vd. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? Antioxidants. 05 Kasım 2020;9(11):1088.

95. Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Heidari Khoei H. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. Int J Reprod Biomed. 30 Aralık 2019;17(12):865-82.

96. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. Front Endocrinol. 06 Mart 2020;11:85.

97. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, Yu H, Yang H, Deng X. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. Biomed Pharmacother. 2021 Dec;144:112001.

98. Keshavarzi S, Salehi M, Farifteh-Nobijari F, Hosseini T, Hosseini S, Ghazifard A, vd. Melatonin Modifies Histone Acetylation during In Vitro Maturation of Mouse Oocytes. Cell J Yakhteh. 2018;20(2):244-9.

99. Lin T, Lee JE, Kang JW, Oqani RK, Cho ES, Kim SB, vd. Melatonin supplementation during prolonged in vitro maturation improves the quality and development of poor-quality porcine oocytes via anti-oxidative and anti-apoptotic effects: LIN ET AL. Mol Reprod Dev. Ağustos 2018;85(8-9):665-81.

100. Marques T, da Silva Santos E, Diesel T, Leme L, Martins C, Dode M, vd. Melatonin reduces apoptotic cells, SOD2 and HSPB1 and improves the in vitro production and quality of bovine blastocysts. Reprod Domest Anim. Şubat 2018;53(1):226-36.

101. 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.

102. Rodríguez-Varela C, Labarta E. Does Coenzyme Q10 Supplementation Improve Human Oocyte Quality? Int J Mol Sci. 02 Eylül 2021;22(17):9541.

103. Lee HJ, Park MJ, Joo BS, Joo JK, Kim YH, Yang SW, vd. Effects of coenzyme Q10 on ovarian surface epithelium-derived ovarian stem cells and ovarian function in a 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced murine model of ovarian failure. Reprod Biol Endocrinol RBE. 22 Nisan 2021;19:59.

104. Zhang M, ShiYang X, Zhang Y, Miao Y, Chen Y, Cui Z, vd. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. Free Radic Biol Med. 01 Kasım 2019;143:84-94.

105. 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.

106. Naghipour Hamzekolaei M, Jafarisani M, Farajzadeh A, Aghayan SS, Atashi A, Yarmohammadi M, vd. Changes in mean platelet volume and hematologic indices in patients with panic disorder due to oxidative stress. Brain Behav. 25 Şubat 2020;10(4):e01569.

107. Ataoglu A, Canan F. Mean Platelet Volume in Patients With Major Depression: Effect of Escitalopram Treatment. J Clin Psychopharmacol. Ağustos 2009;29(4):368-71.

108. Mohsen L, Akmal DM, Ghonaim EKE, Riad NM. Role of mean platelet volume and ischemia modified albumin in evaluation of oxidative stress and its association with postnatal complications in infants of diabetic mothers. J Matern Fetal Neonatal Med. 18 Temmuz 2018;31(14):1819-23.

109. Çetinkaya DG. Maternal Tam Kan Parametreleri Ve Sistemik İnflamatuar İndeksin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı Öngörmede Önemi. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2021

110. Eraldemir F, Musul M, Duman A, Oztas B, Baydemir C, Hulagu S. The relationship between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with oxidative stress in active Crohn's disease patients. Hippokratia. 2016;20(4):368-73.

111. Mannaerts D, Faes E, Cos P, Briedé JJ, Gyselaers W, Cornette J, vd. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. PLoS ONE. 11 Eylül 2018;13(9):e0202919.

112. 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. Eylül 2017;18(3):122-6.

113. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. J Soc Gynecol Investig. Şubat 2001;8(1 Suppl Proceedings):S40-42.

114. El Mouatassim S, Guérin P, Ménézo Y. Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. Mol Hum Reprod. 01 Ağustos 1999;5(8):720-5.

115. Jozwik M, Wolczynski S, Jozwik M, Szamatowicz M. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. Mol Hum Reprod. 01 Mayıs 1999;5(5):409-13.

116. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, vd. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. Reprod Biol Endocrinol RBE. 27 Mart 2018;16:29.

117. He X, Wang Y, Wu M, Wei J, Sun X, Wang A, vd. Secoisolariciresinol Diglucoside Improves Ovarian Reserve in Aging Mouse by Inhibiting Oxidative Stress. Front Mol Biosci. 04 Ocak 2022;8:806412.

118. Huang B, Qian C, Ding C, Meng Q, Zou Q, Li H. Fetal liver mesenchymal stem cells restore ovarian function in premature ovarian insufficiency by targeting MT1. Stem Cell Res Ther. 29 Kasım 2019;10:362.

119. Jang H, Hong K, Choi Y. Melatonin and Fertoprotective Adjuvants: Prevention against Premature Ovarian Failure during Chemotherapy. Int J Mol Sci. 07 Haziran 2017;18(6):1221.

120. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, vd. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. Cell Mol Life Sci. Ağustos 2014;71(16):2997-3025.

121. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, vd. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. J Pineal Res. Nisan 2008;44(3):280-7.

122. Shidal C, Yoon H, Zheng W, Wu J, Franke AA, Blot WJ, vd. Prospective study of plasma levels of coenzyme Q10 and lung cancer risk in a low-income population in the Southeastern United States. Cancer Med. 06 Şubat 2021;10(4):1439-47.

123. 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.

124. Refaeey AE, Selem A, Badawy A. Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 01 Temmuz 2014;29(1):119-24.

125. Li N, Yu Z, Zhang X, Liu T, Sun Y xiang, Wang R tao, vd. Elevated mean

platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. Sci Rep. 31 Ağustos 2017;7:10261.

126. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, vd. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. Br J Haematol. 2002;117(2):399-404.

127. Liu S, Ren J, Han G, Wang G, Gu G, Xia Q, vd. Mean platelet volume: a controversial marker of disease activity in Crohn's disease. Eur J Med Res. 12 Ekim 2012;17(1):27.