



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN İNFERTİLİTE
HASTALARININ FOLİKÜL SIVISINDA BULUNAN
MELATONİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYŞE NUR IŞIK AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN İNFERTİLİTE
HASTALARININ FOLİKÜL SIVISINDA BULUNAN
MELATONİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYŞE NUR IŞIK AYDIN

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NİL ATAKUL**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.İNFERTİLİTE.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Prevalans.....	4
2.1.3. İnfertilite Sebepleri.....	6
2.1.4. İnfertilitenin Değerlendirilmesi ve Tanısı.....	11
2.1.5. Kadın İnfertilitesinin Tedavisi.....	17
2.2.Melatonin.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	23
3.2.ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	23
3.3.ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ.....	23
3.4.ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	24
3.5.VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI.....	24
3.6.VERİLERİN ANALİZİ.....	26
3.7.ETİK KURUL İZNİ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKÇA.....	43

TEŞEKKÜR

Başta eğitim şefimiz, tez sürecinde bana akademik rehberliğini ve her adımda olan desteğini esirgemeyen değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Nil ATAKUL'a;

Cerrahi bilgi ve birikiminden, tecrübesinden yararlandığım, birlikte çalıştığım için şanslı hissettiğim değerli abim klinik şefimiz Op. Dr. Mehmet Murat ÇAKIR'a;

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm eğitim kadromuza ve uzmanlarımıza;

Bu zorlu yolculuğu beraber bitirdiğim, asistanlık sürecimin en başından beri desteklerini her zaman hissettiğim, hekimliklerine, arkadaşlıklarına sonsuz güvendiğim kıymetli eşkıdemlerim Dr. Melisa ÇETİN DOĞAN, Dr. Burcu TEKİRGÖL, Dr. Cansel TANRIKULU, Dr. Buse ÖZKURT KAZDAL, Dr. Emine Gül YAKA, Dr. Ebru GÜNER'e;

4 yıl boyunca beraber çalıştığım, güzel ve zor zamanlarımızı beraber geçirdiğimiz asistan doktor arkadaşarıma;

Cerrahi ekibin ayrılmaz parçaları tüm ebe, hemşire, yardımcı sağlık personeli mesai arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren en başta ahlaklı ve iyi bir insan olmayı öğreten, eğitim ve öğretim hayatım boyunca benimle beraber çabalayan canım annem ve babama, manevi desteği için canım kardeşim Alperen'e;

Birlikte sevinip üzüldüğüm, asistanlık hayatım boyunca karşılaştığım zorlukları onunla aştığım, hayatımı huzurlu kılan, hayat yoldaşım, en iyi arkadaşım, kıymetli eşim Salih Mutlu AYDIN'a;

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Nur IŞIK AYDIN
İstanbul, 2024

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AFC: Antral Follicle Count (Antral folikül sayısı)

AI: Artificial insemination (yapay dölleme)

AMH: Antimüllerian Hormon

ART/YÜT: Assisted reproductive technology (yardımcı üreme teknikleri)

BMI: Body Mass Index (Beden kitle indeksi)

CC: Klomifen sitrat

CCCT: Klomifen sitrat challenge test

COH: Kontrollü overyan hiperstimülasyon

E2: Estradiol

FDA: U.S. Food and Drug Administration

FF: Folikül sıvısı

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

FSH: Folikül stimülizan hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing (Salgılatıcı) Hormon

hCG: Human Chorionic Gonadotropin

hMG: Human Menopausal Gonadotropin

HSG: Histerosalpingografi

ICI: İntraservikal sperm inseminasyonu

ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IVF: In-vitro Fertilizasyon

LH: Luteinizan Hormon

L/S: Laparoskopi

M2: Metafaz-2

MRI: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

NOR: Normal Over Rezervi

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PDGF-BB: Türetilmiş Büyüme Faktörü BB

PEDF: Pigment Epitelinden Türetilmiş Faktör

PRL: Prolaktin

rFSH: Rekombinan FSH

SİS: Saline infüzyon sonohisterografi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TSH: Tiroid stimülizan hormon

tvUSG: Transvajinal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: WHO anovülasyon sınıflaması.....	8
Tablo 2: Semen analizinde alt limit referans değerleri.....	13
Tablo 3: DOR ve Kontrol Gruplarında Yaş, BMI ve Hormon Düzeyleri.....	27
Tablo 4: DOR ve Kontrol Gruplarında Toplam Gonadotropin Dozu, Toplam Oosit Sayısı, M2 oosit sayısı.....	28
Tablo 5: DOR ve Kontrol Gruplarında Döllenme ve Embriyo Transferi Bilgileri.....	28
Tablo 6: DOR ve Kontrol Gruplarında Gebelik Durumu.....	29
Tablo 7: DOR ve Kontrol Gruplarında Melatonin Düzeyi.....	29
Tablo 8: DOR Vaka Grubunda Bazı Parametrelere Göre Melatonin Düzeyi.....	30
Tablo 9: Kontrol Grubunda Bazı Parametrelere Göre Melatonin Düzeyi.....	31
Tablo 10: DOR Vaka Grubunda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi-I.....	31
Tablo 11: DOR Vaka Grubunda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi-II.....	32
Tablo 12: DOR Vaka Grubunda 35 Yaş ve Altı Kadınlarda Bazı Parametrelere Göre Melatonin Düzeyi.....	33
Tablo 13: DOR Vaka Grubunda 35 Yaş ve Altı Kadınlarda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi.....	33
Tablo 14: DOR Vaka Grubunda 36 Yaş ve Üzeri Kadınlarda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi.....	34
Tablo 15: DOR Vaka Grubunda (Dörtlü) Yaş Grubuna Göre Melatonin Düzeyi.....	34
Tablo 16: DOR Vaka Grubunda Döllenme İçin Melatonin Parametresinin Cut-Off Değeri.....	36
Tablo 17: DOR Vaka Grubunda Beta HCG Pozitifliği İçin Melatonin Parametresinin Cut-Off Değeri.....	36
Tablo 18: DOR Vaka Grubunda Fetal Kalp Atımı İçin Melatonin Parametresinin Cut-Off Değeri.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: İnfertilite- yaş ilişkisi.....	5
ŞEKİL 2: Normal ve Patolojik HSG Görüntüleri.....	17
ŞEKİL 3: DOR ve Kontrol Gruplarında Melatonin Düzeyi Grafiği.....	29
ŞEKİL 4: DOR Vaka Grubunda Beta HCG Pozitifliği Belirlemede Melatonin Parametresi İçin ROC Eğrisi.....	36
ŞEKİL 5: DOR Vaka Grubunda Fetal Kalp Atımı Belirlemede Melatonin Parametresi İçin ROC Eğrisi.....	37



ÖZET

AMAÇ: İnfertilite; korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yılı aşkın süredir çocuk sahibi olunamaması durumudur, 35 yaş üzerindeki kadınlarda bu süre 6 aydır. Daha önce gebe kalamamış olan hastalar primer infertil, en az bir kere klinik gebe kalmış olan hastalar sekonder infertil olarak adlandırılır. Melatonin hormonunun oositleri oksijen radikallerine karşı koruduğu kanıtlanmıştır. Folikül sıvısında bulunan melatonin hormonunun, düşük over rezervi tanısı alan infertilite hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında anlamlı fark olup olmadığını karşılaştırmak ve tedavi başarısı üzerinde etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamız Ocak 2024-Mayıs2024 tarihlerinde T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'ne çocuk istemi ile başvuran düşük over rezervi tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 48 hasta ve erkek ve tubal faktör infertilitesi nedeniyle IVF planlanan 49 hasta olmak üzere toplam 97 hastaya rutin jinekolojik muayene ve over rezerv testleri yapılmıştır. 18 yaşından küçük 50 yaşından büyük hastalar, konjenital uterus anormallikleri olan, jinekolojik tümörleri olan ve hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu vb. gibi diğer endokrin hastalıkları olan, over kaynaklı cerrahi geçiren hastalar ve endometrioması olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. DOR tanısı Bologna kriterlerine göre tanımlanmıştır. Menstrüasyonun 3. gününde ovulasyon indüksiyon tedavisi başlanmıştır. Hastaların yaş, gravida sayısı, parite sayısı, infertilite süresi, BMI gibi değerler not edilmiştir. Oositler toplanması sonrasında toplam oosit sayısı ve M2 oosit sayısına hasta dosyasından ulaşılmıştır. Ovulasyon indüksiyonu yapıldıktan sonra oosit toplanması sırasında folikül aspirasyonundan elde edilen folikül sıvısında dış merkez laboratuvarında her iki grupta da melatonin düzeyleri çalışılmıştır.

BULGULAR: DOR ve Kontrol gruplarında toplam Oosit sayısı ($p<0,001$) ve M2 Oosit sayısı ($p<0,001$) parametrelerinde iki grup arasında anlamlı şekilde farklılaşmaktadır. Toplam Oosit sayısı ve M2 Oosit sayısı ise Kontrol grubunda daha yüksek skorlar almıştır. Kontrol grubunda döllenme (%87,8) ve embriyo transferi (%77,6), DOR grubu hastalarına göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek oranlar almıştır ($p<0,05$). Melatonin düzeyinin Kontrol grubunda aldığı değer [267,11(151,67-1094,58)], DOR hasta grubunun aldığı değere [196,56(151,57-231,38)] göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,003$). Gebelik durumuna ilişkin

parametrelerin görülme sıklıkları DOR ve Kontrol gruplarında benzer oranlar göstermiştir. Döllenme ($p=0,403$), embriyo transferi ($p=0,090$), Beta HCG pozitifliği ($p=0,322$) ve Fetal Kalp Atımı ($p=0,543$) parametrelerde de Melatonin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmamaktadır ($p>0,05$). DOR vaka grubu hastaları, dörtlü yaş grubu çerçevesinde bazı analizlere konu olmuştur. Yaş gruplarına göre Melatonin düzeyinin anlamlı şekilde değişmediği görülse de ($p=0,515$) genç hasta grubunda melatonin düzeyinin en düşük olduğu görülmüştür.

SONUÇ: DOR tanılı hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında; melatonin düzeyinin kontrol grubunda aldığı değer, DOR hasta grubunun aldığı değere göre anlamlı şekilde yüksektir. Kontrol grubu hastalarımızın, DOR grubu hastalarına göre M2 oosit sayısı ve toplam oosit sayısı, fertilizasyon ve embriyo transfer oranının daha yüksek olduğunu bulduk. Melatonin seviyesi ile fertilizasyon arasında korelasyon saptamadık bu duruma sebep olarak artan oksidatif strese bağlı melatoninin yıkım artışı ve böylece intrafoliküler mikroçevrede oksidan-antioksidan dengesinin sağlanması olabileceğini düşündük. İstatistiksel olarak yaşa göre melatonin düzeyleri anlamlı olmasa da genç yaş hasta grubunda melatonin düzeyinin düşük olduğunu bulduk bu da yaştan bağımsız olarak oksidatif hasarın DOR etiyopatogenezinde rol oynayabileceği ve erken teröpatik stratejilerin reproduktif başarıyı artırabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın sonucunda DOR patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülebilir. İntrafoliküler melatonin düzeyi artırılarak oksidatif stresin azaltılması ile apoptozis azaltılarak DOR hastalarının infertilite oranlarının azaltılabileceğini öngörmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Melatonin, foliküler sıvı, infertilite, düşük over rezervi

ABSTRACT

PURPOSE: Infertility; It is the inability to have a child for more than 1 year despite regular unprotected sexual intercourse. The time required to investigate the cause of infertility and plan treatment in women over the age of 35 is 6 months. Patients who have not been able to become pregnant before are called primary infertile, and patients who have become clinically pregnant at least once are called secondary infertile. It has been proven that the hormone melatonin protects oocytes against oxygen radicals. We aimed to compare whether there is a significant difference in the melatonin hormone found in the follicular fluid between infertility patients diagnosed with low ovarian reserve and control group patients and to investigate its effect on treatment success.

METHOD: Our study was carried out between January 2024 and May 2024. Routine gynecological examination was performed on a total of 97 patients, including 48 patients who were diagnosed with low ovarian reserve and therefore planned for IVF treatment, and 49 patients who were planned for IVF due to male and tubal factor infertility, who applied to the Infertility Polyclinic of SBU Istanbul Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic with a request for a child. and ovarian reserve tests were performed. Patients younger than 18 years old, older than 50 years old, patients with congenital uterine abnormalities, gynecological tumors, and patients with hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperprolactinemia, Cushing's syndrome, etc. Patients with other endocrine diseases, such as those who underwent ovarian surgery, and patients with endometrioma were not included in the study. The diagnosis of DOR was defined according to the Bologna criteria. Ovulation induction therapy was started on the 3rd day of menstruation. Values such as age, gravida number, parity number, infertility duration, and BMI of the patients were noted. After oocyte collection, the total number of oocytes and the number of M2 oocytes were obtained from the patient file. After ovulation induction, melatonin levels were studied in both groups in the follicular fluid obtained from follicle aspiration during oocyte retrieval in the external center laboratory.

RESULTS: There are significant differences between the two groups in the total number of oocytes ($p<0.001$) and M2 number of oocytes ($p<0.001$) parameters in the DOR and Control groups. Total Oocyte number and M2 Oocyte number received higher scores in the Control group. The presence of fertilization (87.8%) and embryo transfer (77.6%) in the control group

had statistically significantly higher rates than the DOR group patients ($p < 0.05$). The value of melatonin level in the Control group [267.11(151.67-1094.58)] is significantly higher than the value of the DOR patient group [196.56(151.57-231.38)] ($p = 0.003$). The frequencies of parameters related to pregnancy status showed similar rates in the DOR and Control groups. Melatonin level does not differ statistically significantly ($p > 0.05$) in the parameters of fertilization ($p = 0.403$), embryo transfer ($p = 0.090$), Beta HCG positivity ($p = 0.322$) and Fetal Heart Rate ($p = 0.543$). DOR case group patients have been the subject of some analyzes within the framework of the quadruple age group. Although it was observed that the Melatonin level did not change significantly according to age groups ($p = 0.515$), the melatonin level was found to be the lowest in the young patient group.

CONCLUSION: When patients diagnosed with DOR and the control group were compared; The value of melatonin level in the control group is significantly higher than the value of the DOR patient group. We found that our control group patients had higher M2 oocyte count and total oocyte count, fertilization and embryo transfer rate than DOR group patients. We did not find a correlation between melatonin level and fertilization. We thought that the reason for this situation might be the increase in the destruction of melatonin due to increased oxidative stress and thus the oxidant-antioxidant balance in the intrafollicular microenvironment. Although melatonin levels were not statistically significant according to age, we found that melatonin levels were low in the young age patient group, which suggests that oxidative damage may play a role in the etiopathogenesis of DOR, regardless of age, and early therapeutic strategies may increase reproductive success. As a result of our study, it can be thought that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of DOR. We predict that the infertility rates of DOR patients can be reduced by decreasing oxidative stress and reducing apoptosis by increasing intrafollicular melatonin level.

KEYWORDS: Melatonin, follicular fluid, infertility, low ovarian reserve

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite; korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yılı aşkın süredir çocuk sahibi olunamaması durumudur. 35 yaş üzerindeki kadınlarda infertilite sebebinin araştırılması ve tedavi planlanması için gereken süre 6 aydır. Daha önce gebe kalamamış olan hastalar primer infertil, en az bir kere klinik gebe kalmış olan hastalar sekonder infertil olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından toplanan veriler göz önünde bulundurulduğunda 6 yetişkin kadından birinin yaşam döngüsünde bir defa, düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamadığı düşünülmektedir. Prevalansı etkileyen kadın hastanın yaşı, etnik kökeni, hastanın nullipar olması, sosyo-ekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok faktör vardır. İnfertilite sebeplerini araştıran bir çalışmanın sonucunda erkek faktör %26, ovülasyon disfonksiyonu %21, tubal faktörler %14, endometriozis %6, cinsel ilişki sırasında yaşanan problemler %6, servikal faktör %3, açıklanamayan nedenlere bağlı infertilite %28 oranlarında bulunmuştur (1). Kadın infertilitesini oluşturan birçok faktör vardır. WHO tarafından yapılan çalışmada gelişmiş ülkelerde en sık görülen kadın infertilitesinin başında ovulatuvar disfonksiyon gelmektedir (2). Toplumu etkileyen bir sağlık sorunu olan infertiliteyi tedavi edebilmek için in vitro fertilizasyonla embriyo transferi ve intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Kadın üreme sağlığını etkileyen ve kadın üreme sağlığının önde gelen sorunlarından biri düşük over rezervidir (DOR). DOR; anti-Müllerian hormon seviyelerinin azalmasıyla, folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinin artmasıyla, antral folikül sayısının (AFC) azalmasıyla karakterize klinik bir sorundur. DOR tanısı konulmuş olan kadınların yumurta sayısının azalması ile beraber yumurta kalitesinin de azaldığı görülmüştür. Bu sebeple doğurganlık oranlarının düşük olması infertilite ile yakından ilişkilidir (3). DOR'un etiyolojik ve patolojik mekanizmaları, esas olarak yaş, bağışıklık, genetik kemoradyasyon ve çevresel faktörleri içeren multifaktoriyel etkenlere bağlıdır (4). Ancak asıl nedeni halen bilinmemektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda oksidatif stresin oosit üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle fertilizasyonu negatif yönde etkilediği gösterilmiştir, aynı

zamanda implantasyon ve erken embriyo gelişimini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle oksidatif stres invitro fertilizasyon başarısını etkileyen bir faktördür (5). Oosit gelişimini ve fertilizasyonu etkileyen granüloza hücreleri, antioksidan üretir ve böylece oksidatif stresin neden olduğu hücre parçalanmasını engeller (6). Oositlerin içinde geliştiği folikül sıvısını granüloza ve teka hücrelerinin üretim maddeleri ile hücrelerin plazmaları oluşturur. Folikül sıvısı oositin kalitesiyle embriyonun oluşumu ve gelişimiyle doğrudan ilişkilidir. Foliküler sıvıdaki antioksidanların azlığı veya yokluğu reaktif oksijen radikallerinin seviyesinin artmasına neden olur bu da IVF başarısını etkiler (7). Folliküler sıvı içeriği foliküler gelişim ve oosit kalitesiyle yakından ilişkilidir ve çeşitli ovaryan disfonksiyonların araştırılması için kullanılabilir (8).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) triptofandan sentezlenen daha çok epifiz bezinden salgılanan sirkadiyen ritimden etkilenen bu nedenle de özellikle gece saatlerinde salgılanan doğal nörotransmitterdir. Epifiz bezinden daha çok salgılandığı bilinse de folikül hücreleri, kemik iliği, retina gibi yerlerden salgılandığı da bilinmektedir. Hücreleri DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu gibi hücre içi oksidatif stres oluşumundan korur (9). Güçlü antioksidan etkisi serbest oksijen radikallerini temizleme özelliğindendir. Aynı zamanda melatonin dışında üretilen antioksidanların sentezini artırması nedeniyle de antioksidasyona fayda sağlamış olur (10). Oksidatif hasarın infertilite üzerindeki rolü ayrıntılı olarak yeterince araştırılmamıştır, çalışma sayısı yetersizdir. Melatoninin Tanavde ve Maitra'nın 2003 yılında domuz antral folikülleri üzerinde yaptığı çalışmada melatoninin gen ekspresyonunu artırarak teka hücrelerindeki steroid hormon biyosentezini etkilediğini göstermişlerdir (11).

Bildiğimiz kadarıyla, DOR hastalarında foliküler sıvıdaki melatonin seviyesini araştıran herhangi bir çalışma yoktur, ayrıca oksidatif belirteçleri inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda DOR tanısı almış olan infertilite hastalarının, erkek faktör kaynaklı ve tubal kaynaklı infertilitesi olan hastaların foliküler sıvısında bulunan melatonin düzeyi arasında fark olup olmadığını; düşük over rezervli infertilite hastalarında melatonin düzeyinin tedavi başarısı üzerindeki etkisini araştırmayı, DOR tanısı almış olan hastaları yaş

gruplarına göre ayırarak DOR hastalarında foliküler sıvı melatonin seviyelerini karşılaştırarak oksidatif stresin yaşa bağımlı hasar artışını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

İnfertilite; korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yılı aşkın süredir çocuk sahibi olunamaması durumudur. 35 yaş üzerindeki kadınlarda infertilite sebebinin araştırılması ve tedavi planlanması için gereken süre 6 aydır. Daha önce gebe kalamamış olan hastalar primer infertil, en az bir kere klinik gebe kalmış olan hastalar sekonder infertil olarak adlandırılır.

İnfertilite; kadın ve erkek tarafından da psikolojik, demografik ve ekonomik sonuçları olan bir durumdur. Tarih boyunca da infertilite öncelikle kadın için sorun teşkil etmiştir. Eşi ve hatta yaşadığı topluluk tarafından dışlanmasına sebep olabilecek psikolojik baskı altında kalması nedeniyle gebelik oluşması için çeşitli tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmıştır (12).

2.1.2. PREVALANS

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından toplanan veriler göz önünde bulundurulduğunda 6 yetişkin kadından birinin yaşam döngüsünde bir defa düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamadığı düşünülmektedir. Prevalansı etkileyen kadın hastanın yaşı, etnik kökeni, hastanın nullipar olması, sosyo-ekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok faktör vardır.

İnfertilite yaygınlık oranları geliri yüksek olan ülkelerde %17.8 ve geliri düşük-orta olan ülkelere %16.5 olarak bulunmuştur (13).

Kadın yaşının artmasıyla genellikle infertilite oranları artmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça yumurta kalitesi, AMH, inhibin B ve fekundite azalır buna karşılık FSH artar. Bunlara neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da genetik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (2). İlerleyen yaşlarda yumurtalık rezervinin azalması, ek hastalıkların artması, jinekolojik hastalıkların ve geçirilmiş enfeksiyonların kümülatif etkilerinin olması infertilite oranlarını etkilediği düşünülmüştür. Son yıllarda evlilik ve çocuk istemi yaşının ileri olması da bu oranları etkilemiştir (14).

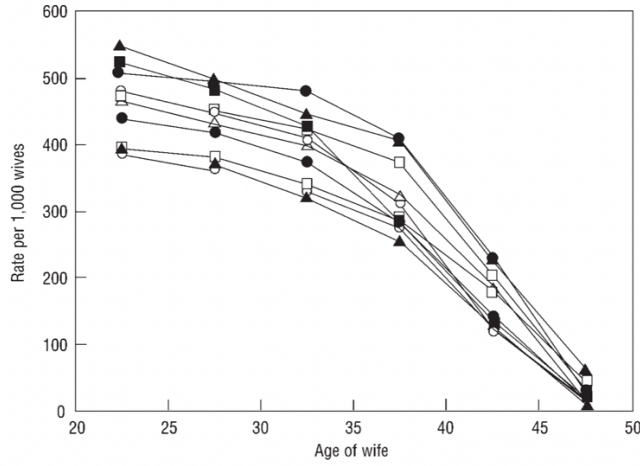


Fig. 1. Marital fertility rates by 5-year age groups. The ten populations (in descending order at age 20-24 years) are Hutterites, marriages in 1921-1930 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born in 1600-1649 (■); Canada, marriages in 1700-1730 (●); Normandy marriages in 1760-90 (○); Hutterites, marriages before 1921 (□); Tunis, marriages of Europeans 1840-1859 (△); Normandy, marriages in 1674-1742 (●); Norway, marriages in 1874-1876 (□); Iran, village marriages in 1940-1950 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (○). From Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and fertility. *Science* 1986;233:1389-94. Reprinted with permission from AAAS. ↵

Şekil 1: İnfertilite- yaş ilişkisi (2)

Eğitim düzeyi yüksek olan kadınlarda infertilite yaygınlığı yüksek bulunmuştur bu durum ülkenin gelişmişlik düzeyiyle ve eğitim sebebiyle evlilik ve çocuk istemi yaşının da ileri olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş olan ülkelerdeki infertil hastaların tedavi arama oranları gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek bulunmuştur, bu durum gelişmiş ülkelerde tedavi ile infertilite oranlarının azalmasına neden olmuştur. Tıbbi tedaviye ulaşılabilirlik de infertilite oranlarını etkilemektedir.

İrk infertilite yaygınlığını etkileyebilir fakat bu durum doğrudan ırkla bağdaştırılmayıp altında yatan sebebin sosyoekonomik durumlar olduğu düşünülmektedir.

Yaştan bağımsız olarak daha önce gebe kalmamış olan hastaların infertilite prevalansı (%13), daha önce gebe kalmamış hastaların infertilite prevalansına (%6) göre 2 kat daha yüksektir. Bu fark 35-39 yaş arasında 4 katına kadar çıkmaktadır (15).

Obezite de infertiliteye sebep olan önemli faktörlerden birisidir. Artmış body mass indeksi (BMI) infertilite oranlarını artırmaktadır.

2.1.3. İNFERTİLİTE SEBEPLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından standart teşhis kriterleri kullanılarak 8500 infertil çift incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda gelişmiş ülkelerde infertilite sebeplerinin sıklık oranına ulaşılmıştır. İnfertilite sebebi, infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörüne, %8'inde erkek faktörüne, %35' inde ise her iki faktöre de bağlı olduğu raporlanmıştır. İnfertil çiftlerin %5'inin infertilite sebebi açıklanamamıştır, %15'i çalışma devam ederken doğal yollarla gebe kalmıştır (16).

İnfertilite sebeplerini araştıran başka bir araştırmada sonuçlar şu şekildedir.

- Erkek faktörü – %26
- Ovülasyon disfonksiyonu – %21
- Tubal Faktörler – %14
- Endometriozis – %6
- Cinsel ilişki sırasında yaşanan problemler– %6
- Servikal faktör – %3
- Açıklanamayan – %28

Çalışmanın sonucunda infertilite sebeplerinin yüzdeliklerinin toplamı %100'den fazla olmasının sebebi bazı çiftlerde birden fazla problem olmasıdır (1).

2.1.3.1. KADIN İNFERTİLİTESİNİN SEBEPLERİ

Kadın infertilitesini oluşturan birçok faktör vardır. WHO tarafından yapılan çalışmada gelişmiş ülkelerde en sık görülen kadın infertilitesinin %81'ini oluşturan sebeplerin başında ovulatuar disfonksiyon (%25) gelmektedir. Ovulatuar disfonksiyonu sırasıyla endometriozis (%15), pelvik bölgedeki yapışıklıklar (%12), tubal obstriksiyonlar (%11), tubal obstriksiyonların dışındaki tubal anormallikler (%11), hiperprolaktinemi (%7) takip etmektedir (2).

2.1.3.1.1. OVULATUAR DİSFONKSİYON

Oligoovülasyon ismi verilen yumurtlamanın az olduğu durumlar ve anovülasyon ismi verilen yumurtlamanın olmadığı durumlarda gebe kalmaya çalışıldığı ayda

döllenme için yumurta bulunmaması nedeniyle gebelik oluşmaz. Genellikle adet düzensizliği yaşamayan, adet gördüğü sırada memede hassasiyet, dismenore gibi şikayetleri olan hastalar ovülatiftir. Adet düzensizliği veya adet görememe şikayeti ile başvuran hastada gebelik ekarte edilip oligoovülasyona veya anovülasyona sebep olabilecek sebepler düşünülmelidir (17).

Primer Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon:

- Menarş başlangıcında immatürite ve perimenapozal overyan rezervde azalma
- Ağır egzersiz
- Yeme bozuklukları
- Stres
- İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Laktasyonel amenore
- Hipofiz adenomu veya diğer tümörleri
- Kallman Sendromu
- Sheehan Sendromu
- Boş Sella Sendromu
- Hipotalamus veya hipofizde tümör, travma veya radyasyona bağlı hasar
- Lenfositik hipofizit

Diğer Sebepler:

- PCOS
- Hipertiroidizm veya hipotiroidizm
- Adrenal veya over kaynaklı hormon üreten tümörler
- Kronik karaciğer veya renal hastalıklar
- Cushing Sendromu
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Prematür ovaryan yetmezlik
- Turner Sendromu
- Androjen duyarsızlık sendromu

İlaçlar:

- Östrojen-progestin kombine kontraseptifler
- Progestinler
- Antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlar
- Kortikosteroidler
- Kemoterapötik ajanlar

WHO anovulasyonu 4 başlık altında incelemiştir;
WHO sınıfı 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore); GnRH salınımında azalma veya hipofizden GnRH'a yanıt alınamaması sonucunda anovulasyon gelişir. Bu gruba dahil olan vakaların yüzde 5 ila 10'u arasındadır.
WHO sınıfı 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon; FSH salınımı normalin altında seyrediyor. Bu kategoride yer alan vakaların çoğunluğu, polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlardan oluşmaktadır. Bu gruba dahil olan vakaların yüzde 70 ila 85'i arasındadır.
WHO sınıfı 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon. Prematür over yetmezliği tanısı konan kadınlar bu kategoriye girer. Bu gruba dahil olan vakaların yüzde 10 ila 30'u arasındadır.
Hiperprolaktinematik anovulasyon; Hiperprolaktinemi, gonadotropin ve buna bağlı olarak östrojen salınımını baskılayarak anovulasyona neden olur.

Tablo 1: WHO anovülasyon sınıflaması (16)

OOSİT YAŞLANMASI

Kadın infertilitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi yaştır. İlerleyen yaşla birlikte, doğurganlık yeteneğindeki azalma hem yumurta hücrelerinin miktarında hem de kalitesinde bir düşüşten kaynaklandığı düşünülmektedir. Dişi fetüsün overlerinde bulunan germ hücrelerinin sayısı ortalama 6-7 milyon folikül sayısı ile en yüksek sayıya ulaşır doğumla beraber ortalama 1-2 milyon folikülle hayata başlar, puberte döneminin başına kadar 300.000 foliküle kadar düşer (18). Kadının yaşam döngüsünün ortalarında folikül kaybetme hızı artar (19,20).

Sigara içme, radyasyon maruziyeti, kemoterapi uygulanması ve otoimmün hastalıklar gibi diğer faktörler, overdeki folikül kaybını hızlandırabilir (21,22).

OVER KİSTLERİ

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre özellikle endometrioma olmak üzere over kistlerinin cerrahi müdahalesinin kistin varlığından overe daha çok zarar vererek infertilite oranlarını artırdığı görülmüştür. Operasyon kararı kistin boyutu, kistin içeriği ve hastanın şikayetleri göz önünde bulundurularak alınır. Diğer kistlere nazaran endometriomanın varlığının da over rezervine olumsuz etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (23).

2.1.3.1.2. TUBA ANOMALİLERİ VE PELVİK BÖLGE ADEZYONLARI

Tubada bulunan anomaliler ve pelvik bölgenin yapışıklıkları oosit ve spermin taşınmasını engelleyerek infertiliteye sebep olabilir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), tubanın neden olduğu infertilitenin başlıca sebebidir. Daha önce geçirilmiş cerrahi, batın içi enfeksiyonlara bağlı yapışıklık, pelvik tüberküloz ve salpinjitis istmica nodosa gibi hastalıklar da üreme hücrelerinin transportunu engelleyerek infertiliteye neden olabilir (24).

Tubanın distal bölgesinde tıkanıklığı olan hastalarda hidrosalpinks gelişebilir. Hidrosalpinks sadece oosit ve spermin taşınmasını engelleyerek değil buna ek olarak tubanın içeriğinin uterin kaviteye retrograd olarak geçmesine sebep olarak embriyo implantasyonunun başarısını azaltır dolayısıyla in vitro fertilizasyon (IVF) başarısını azaltır (25).

2.1.3.1.3. UTERİN FAKTÖRLER

Uterin leiomyomların infertiliteye olan etkisi değerlendirilirken yapılan muayenede leiomyomun bulunduğu yer önem taşımaktadır. Submukozal ve intrakaviter komponenti olan leiomyomların gebelik ve implantasyon oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir, yapılan cerrahi müdahalelerin sonucunda gebelik oranları artmıştır. Buna rağmen leiomyomların varlığının, cerrahi müdahalesinin implantasyon ve canlı doğum oranına etkisi hala araştırmaya ve tartışmaya açıktır (26).

Uterin anomali varlığı embriyonun implantasyonunu engelleyerek infertiliteye yol açar. Müllerian anomaliler arasından septat uterus gebelik sonuçları en kötü olan anomalidir. Kavite içerisinde bulunan polipoid dokular da implantasyonu engeller ve gebelik oluşmasına engel olabilir. Rahim içi girişimler sonucu oluşan sineşiler de infertilite ile ilişkilendirilmektedir (27).

2.1.3.1.4. SERVİKAL FAKTÖRLER

Serviksin normal mukuslu yapısı gebelik oluşumunu ve sperm taşınmasını kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Serviksin konjenital anomalileri veya servikal travma normal mukozal üretimi bozarak ve servikal osun daralmasına sebep olarak fertilitiyi olumsuz etkileyebilir (28).

2.1.3.1.5. LUTEAL FAZ DEFEKTİ

Luteal faz defekti (LPD), korpus luteum anormallikleri sonucu progesteronun yetersiz üretimidir. Progesteronun yeterli üretimi endometriumun implantasyona hazır hale gelmesini sağlar, yetersiz üretimi sonucunda implantasyon bozulur. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından 2015 yılında embriyonun erken gelişim süreci ve implantasyonu için progesteronun etkisinin önemli olduğu fakat tek başına infertilite nedeni olarak kabul edilemeyeceği görüşünde fikir birliği sağlanmıştır (29).

2.1.3.1.6. İMMÜN FAKTÖRLER

İmmün testleri anormal olan kadın hastalarda infertilite oranının arttığı görülmüş olsa da tek başına infertilite sebebi olduğunu kanıtlayacak veriler zayıftır. İmmün testlerde saptanan anormalliklerin infertilite tedavisi amacıyla düzeltilmeye çalışılmasının klinikte yeri yoktur faydadan çok zarar vereceği düşünülmektedir. Doğrudan implantasyon ve döllenmeye etki ederek olmasa da otoimmün hastalıklara sahip olan kadın hastaların infertilite ihtimali yüksektir. Örneğin myastenia gravis ve sistemik lupus eritematozus olan kadınlarda prematür ovaryan yetmezlik görülebilmektedir ve infertiliteye sebep olabilir, tedavi edilmemiş çölyak hastası olan kadınlarda da infertilite sıklığının arttığı görülmüştür (30).

2.1.3.1.7. GENETİK FAKTÖRLER

Genel popülasyona göre karyotip anormalliklerinin (trizomier, mozaik vb.) infertil çiftlerde yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. Kadınlarda genetik faktöre bağlı infertilitenin en sık nedeni 45, X (Turner sendromu) ve erkeklerde genetik faktöre bağlı infertilitenin en sık nedeni 47, XXY (Klinefelter sendromu) 'dur (31).

2.1.3.1.8. YAŞAM TARZI

Sigara kullanımı hem erkek hem kadında üreme hücrelerinin sayısına ve kalitesine etki etmesi nedeniyle infertiliteye sebep olmaktadır (32).

27 kg/ m²'den fazla BMI değeri olan kadın hastalarda PCOS'un sebebiyet verdiği düşünülerek PCOS nedenli, buna karşılık 17 kg/ m²'den az BMI değeri olan kadın hastalarda kilo alımının az olması veya yapılan egzersizin ağır olmasına bağlı amenorenin sebebiyet verdiği infertilite oranının arttığı görülmüş (33,34,35).

2.1.4. İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISI

2.1.4.1. ANAMNEZ

İnfertil çiftler değerlendirilmeye başlamadan önce anamnezi dikkatlice alınmalıdır. Hastanın yaşı, korunmasız cinsel ilişki süresi, daha önce geçirilmiş hastalıkları ve operasyonları dikkatlice sorgulanmalıdır. Bunun yanında erkek hastanın geçirilmiş operasyonları ve hastalıkları da sorgulanmalıdır.

Kadın hastanın yaşı 35'ten küçük ve infertiliteye sebep olacak risk faktörleri yok ise; 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişki önerilir buna rağmen gebelik oluşmuyorsa tedavi için değerlendirme yapılır. Kadın hasta 35 yaşından büyük 40 yaşından küçük ise 6 ay veya daha uzun süreli düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmuyorsa tedavi için değerlendirilmeye alınır. 40 yaşını geçmiş oligomenoresi veya amenoresi olan, geçirilmiş kanser öyküsü olup kemoterapi ve radyoterapi başlanmış olan, uterus veya tubalarda infertiliteye sebep olabilecek şüpheli patolojisi olan, varsa daha önceki ilişkisinde infertilite öyküsü olan hastalarda 6 ay beklemeden tedavi için değerlendirilmeye alınmalıdır. İnfertilitenin değerlendirilmesinde birden fazla neden olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve anamnez, muayene tetkikler ona göre şekillendirilmelidir. Kadın hasta değerlendirilirken infertilitenin sebebinin erkek faktör olabileceği unutulmamalıdır. İnfertil çiftte yaklaşımda bu sağlık sorununun ailesel hatta toplumsal psikolojik sonuçları olabileceği için çift ile açık, bilgilendirici ve destekleyici konuşulması gerekmektedir (36).

Kadın hasta daha önce infertilite açısından değerlendirildiyse değerlendirme ve sonuçların incelenmesi yeni başlanacak tedavinin seçimi hakkında yol gösterici olabilir. Adet düzeni, süresi, dismenore varlığı da ovülasyonun olduğu yönünde bilgi verirken, dismenorenin süresinin uzun olması ve şiddeti endometriozis hakkında bilgi verebilir. 1200 kadın hastadan daha fazla değerlendirilmiş olan bir meta-analizde menstrüel siklus sürelerine göre over rezervi değerlendirilmiştir. Menstrüel siklusu 21-27 gün arasında olan hastaların, 28-31 gün olan normal olarak değerlendirilen ve 32-35 gün olan uzun olarak değerlendirilen hastalara göre over rezervinin azalmış olduğu, AMH değerinin düşük olduğu ve antral folikül sayısının azaldığı gösterilmiştir (37). Hastanın daha önce gebe kalıp kalmadığı gebe kaldıysa gebelik sayısı ve sonucu sorgulanmalıdır. İnfertil çiftin hangi sıklıkla cinsel ilişkide bulunduğu ve cinsel ilişki sırasında sorun yaşayıp yaşamadığı da değerlendirmede önem taşımaktadır. Geçirilmiş operasyon öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü batin içi yapışıkların oluşturduğu infertilite hakkında yol gösterici olur ve geçirilmiş hastalıklar, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, hastane yatış öyküsü de sorgulanmalıdır. Endokrin hastalıklar açısından galaktore ve hirsütizmin sorgulanması yol göstericidir. Hastanın pap smear sonuçları ve anormal sonuç varsa tedavi olup olmadığı tedavi başlamadan sorgulanmalıdır. Ailede hastalık öyküsü, doğum kusuru, infertilite öyküsü genetik geçişli hastalıklar hakkında bilgi verebilir. Hastanın mesleği ve tütün ürünü, alkol, uyuşturucu madde kullanımı da sorgulanıp over rezervini etkileyebilecek unsurlar öğrenilmelidir (29).

2.1.4.2. FİZİK MUAYENE

Hastanın BMI hesaplanmalı ve not edilmelidir. Abdominal obezite, BMI' nin aşırı yüksek veya aşırı düşük olması ovülasyonun bozulmasına neden olabilmektedir (38).

İnspeksiyon ile yapılan muayenede kısa ve tıknaz vücut, sekonder sex karakterlerinin gelişiminin eksiksin olmasına ek olarak amenore de varsa Turner sendromundan şüphelenilebilir (39).

Erkek tipi kelleşme ve kıllanma, akne, virilizasyon androjen fazlalığını gösterir; tiroid anomalileri, galaktorenin olması da endokrinopatiler için yol göstericidir.

Bimanuel muayenede hassasiyet ve kitle varlığı PID, endometriozis göstergeleridir. Uterus değerlendirilirken boyutun artmış olması adenomyozisi, uterin leiomyomları; fiks olması endometriozis pelvik bölge yapışıklıklarını düşündürülebilir.

Vajen ve serviksin yapısal anormalliklerinde müllerian anomaliler düşünülebilir (29).

2.1.4.3. TANI

İnfertilitesi olan kadın hastaların ovülasyon fonksiyonlarının, uterin kavitenin, tubalardaki geçişlerin ve AMH düzeyinin; erkek hastaların semen analizi değerlendirilmelidir.

2.1.4.3.1. Semen Analizi

Erkek infertilitesi değerlendirilirken mutlaka semen analizi bakılmalıdır. Hastanın 2-7 gün arasında cinsel perhiz sonrasında örnek vermesi gerekir. Örnek bekletilmeden 1 saat içinde laboratuvara getirilmesi gerekir (40).

Tablo 2. Semen analizinde alt limit referans değerleri (41)

Volüm	1,4 mL
Sperm konsantrasyonu	16 milyon spermatozoa/mL
Toplam sperm sayısı	39 milyon spermatozoa
Morfoloji	>%4 normal form
Sperm canlılığı	%54
Sperm ileri hareketliliği	%30
Toplam hareketlilik	%42

2.1.4.3.2. Ovulasyonun Değerlendirilmesi

Kadın infertilitesinin yaklaşık %40'ını ovulatuvar fonksiyon bozuklukları oluşturur. Genellikle hastanın adet düzensizliği şikayeti olur (42). Ovulatuvar disfonksiyonun tedavi edilebilmesi için temel sebebin araştırılması gerekmektedir. Genellikle sebebi bilinemese de en yaygın sebepleri PCOS, fazla kilo alımı veya hızlı kilo verme, tiroid fonksiyonlarında bozukluk, obezite, ağır egzersizdir.

Genellikle adet düzensizliği yaşamayan, adet gördüğü sırada memede hassasiyet, dismenore gibi şikayetleri olan hastalar ovülatiftir.

Bazal vücut sıcaklığı (BVS) ovulasyonun değerlendirilmesinde ucuz ve vasit bir yöntem olsa da güvenilir olmaması nedeniyle tercih edilmemektedir (43).

Ovulasyon değerlendirmesinde güvenilir ve kolay bir yöntem olan progesteron ölçülmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Beklenen adetten bir hafta önce progesteron seviyesi bakılır. 3 ng/mL veya üzerinde olması ovulasyon göstergesidir (44).

İdrar örneğinde LH seviyesi bakılan ovülasyon kitleri evde yapılabilen basit bir testtir. Ovulasyondan 1-2 gün önce yapılması önerilmektedir. Öğleden sonra alınan idrar örnekleri ile yapılması doğruluğunu artırır (45).

Endometrial örnekleme ile progesteronun etkisini kanıtlayan sekretuar endometrium kanıtlanabilir fakat endometrial patoloji düşünülmüyorsa artık önerilmemektedir (46).

Ovulasyonu kanıtlayan en kesin yöntem foliküllerin ultrason muayenesi ile takibidir. Folikül oluşuktan sonra tekrarlayan ultrason muayenesi ile kaybolduğunun görülmesidir (47).

Beklenen adetten bir hafta önce bakılan progesteron seviyesi 3 ng/mL veya üzerinde değilse TSH, FSH ve prolaktin değerleri istenmelidir (48).

2.1.4.3.3. Over Rezervinin Değerlendirilmesi ve Düşük Over Rezervi (DOR)

Ovaryan rezerv oositlerin sayısını ve üreme potansiyelini tanımlar Düşük over rezervi (DOR) tanısı almış olan hastaların infertilite ihtimali artmıştır ve ovaryon stimülasyona yanıtları azalmıştır. Ovaryan rezervi değerlendirmek için birçok test vardır fakat altın standart olan bir yöntem yoktur. Testler beraber değerlendirilmelidir. Ovaryan rezervi değerlendirmek için yapılan testler DOR riski olan hastalar için prognozu ön görmede yardımcı olabilir (29).

2.1.4.3.3.1. Menstrüasyonun 3. gününde FSH ve Estradiol düzeyi

Adetin 2-4. Günlerinde ölçülen serum FSH değeri over rezervinin değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir. Serum FSH düzeyinin >10-15 IU/L'nin üzerinde ölçülmesi over stimülasyonunun zayıf olması ile ve infertilite ile ilişkilendirilmiştir (49). Yüksek serum FSH değeri WHO tarafından over stimülasyonuna yanıtın zayıf olduğunu tahmin etmekte yüksek özgüllüğe sahiptir fakat duyarlılığı düşüktür. Her adet döneminde FSH düzeyi değişebilir, görülen en yüksek FSH düzeyi baz alınarak IVF tedavi başarısını tahmin eden en iyi göstergedir (50). Bazal serum estradiol düzeyi DOR taraması için kullanılmamalıdır. Erken foliküler fazda bakılan serum estradiol düzeyi sadece FSH değerini yorumlamada yardımcı olur, DOR tanısı koymak için güçlü bir tanı kriteri değildir. Bazal serum FSH düzeyi normal ancak erken foliküler fazda bakılan serum estradiol düzeyi 80 pg/mL' den yüksek ölçülürse hastanın gonodotropine zayıf yanıt verebileceği, IVF tedavisinin iptal olabileceği, gebelik ihtimalinin düşük olabileceği öngörülebilir, 100 pg/mL' den yüksek ölçülürse gebelik oluşmayacağı öngörülebilir, yine de yapılan çalışmalar yetersizdir (51).

2.1.4.3.3.2. Kломifen Sitrat Challenge Testi(CCCT)

CCCT, klomifen sitrat tedavisi verilmeden önce ve sonra serum FSH düzeyi ölçülmesi ve yorumlanmasıyla uygulanır. Klomifen sitrat tedavisi verilmeden adetin 3. Günü serum FSH değeri ölçülür, adetin 5-9 günleri arasında günlük 100 mg klomifen strat (CC) uygulanır ve 10. Günde serum FSH değeri ölçülür. Klomifen stratla stimülasyon sonrasında ölçülen FSH değerinin yüksek olması (>10-15 IU/mL) over yanıtının azalmış olduğunu ve DOR'u düşündürür (52). AMH düzeyi, antral folikül sayısı gibi yeni testlerin uygulanabilirliği daha kolay olması ve CCCT'in bir üstünlüğü olmaması nedeniyle kullanımı yaygın değildir.

2.1.4.3.3.3. Antral Folikül Sayısı(AFC)

Erken foliküler fazda (siklusun 2-5.günlerinde) transvajinal ultrasonografi ile her iki overde görülen antral foliküllerin toplam sayısını ifade eder. AFC'nin düşük

olması her iki overde de toplam 3-6 olmasıdır ve IVF tedavisinde over stimülasyonuna az yanıt vereceği düşünülebilir (53).

2.1.4.3.3.4. Serum AMH Seviyesi

AMH erken antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından gonodotropinlerden bağımsız olarak üretilir bu nedenle AMH seviyesi siklusun herhangi bir döneminde ölçülebilir. Antral foliküllerden salgılanması nedeniyle de mevcut oosit sayısı ile AMH doğru orantılıdır. Yaşın artması ile beraber oosit sayısı azalır dolayısıyla AMH seviyelerinde düşüş görülür. Serum AMH seviyesinin <1 ng/mL ölçülmesi IVF başarısını olumsuz etkiler.

Humaidan ve ark. 2016 yılında kriterleri yaş >35 ve AFC <5 veya AMH <1.2 ng / mL olan yeni DOR veya zayıf ovaryan yanıt sınıflaması yapmıştır (54).

Günümüzde ovaryan yetmezliği tanımlayan tek bir kriter yöntemi bulunmamakla birlikte hasta grubunu tanımlamada kullanılan kriterler ESHRE/ASRM tarafından Bologna kriterleri olarak belirlenmiştir.

Bologna Kriterleri;

1. Yaş ≥ 40 veya kötü over yanıtının (DOR) için diğer risk faktörlerin varlığı
2. Daha önce konvansiyonel stimülasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi
3. Anormal over rezerv testi varlığı (AFC<5-7 veya AMH 0,5-1,1 ng / ml).

Bu kriterlerden en az ikisinin varlığı düşük over rezervini ve zayıf ovaryan yanıtı göstermektedir (55).

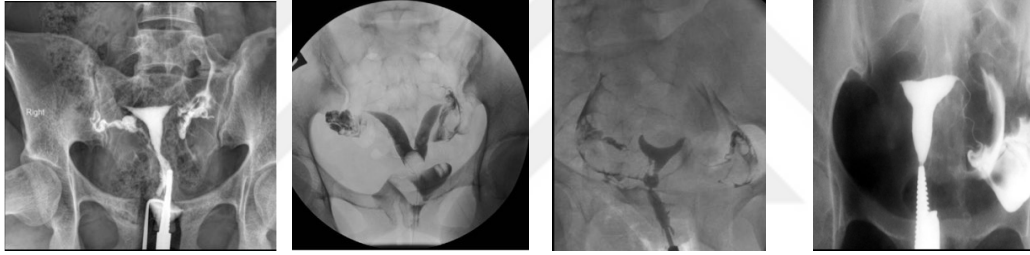
2.1.4.4. UTERİN ANOMALİLER VE KAVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uterin anomaliler de infertilite sebeplerindendir, tedaviye başlamadan önce uterin kavite değerlendirilmesi gerekir. İki veya üç boyutlu ultrasonografi, manyetik rezonans, histeroskopi, histerosalpingografi (HSG) gibi bir çok teknikle uterin kavite değerlendirilebilir. Histeroskopi uterin anomalilerin ve uterin kavite

değerlendirilmesi için kesin tanı yöntemidir fakat invaziv bir yöntem olması nedeniyle öncelikle HSG ve sonohisterografi ile değerlendirilir (56).

TUBALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

HSG ile tubal oklüzyonun varlığı ve yeri gösterilebilir. Tubal oklüzyonu gösterirken distal tubal oklüzyon tanısını koymada spesifitesi ve sensitivitesi, proksimal tuba oklüzyonunun tanısına göre daha yüksektir (57). Peritubal adezyonları değerlendirirken diagnostik laparoskopi ve kromotubasyon yöntemi kullanılabilmektedir (58).



Normal HSG

Bikornuat Uterus

İntrauterin Adezyon

Unilateral Kornual Blok

ŞEKİL 2: Normal ve Patolojik HSG Görüntüleri (59)

2.1.5. KADIN İNFERTİLİTESİNİN TEDAVİSİ

İnfertilite; tıbbi, psikolojik sosyal ve ekonomik yönleri olan bir durumdur. İlk önce yaşam tarzı değişiklikleri düşünülmelidir. Sigara, alkol, aşırı kafein tüketimi, obezite gibi değiştirilebilecek faktörler öncelikle düzeltilmelidir. İnfertilitenin sebebi araştırılıp bulunduktan sonra tedavi planına geçilmesi gerekir. Geri dönüştürülebilir infertilite nedenleri medikal veya cerrahi tedavi ile tedavi edilip buna rağmen gebelik sağlanamıyorsa yardımcı üreme tekniklerinden (ART) yararlanmak gerekir (60).

2.1.5.1.Ovulatuar Disfonksiyonun Tedavisi

Ovaryan yetmezlikle ilişkisi olmayan oligoovülasyon, ovülasyon indüksiyonu tedavisi sonrası genellikle normal çiftlere benzer oranda gebelik elde edebilirler (61).

2.1.5.1.1. Kilo Kontrolü

Kilo kontrolü, fertilitiyi etkileyen tedavi başarısını artıran ucuz ve kolay bir yöntemdir. Olması gereken vücut ağırlığından çok kilolu veya çok zayıf olan hastaların infertilite oranları yüksektir (62). İnfertil ve BMI 27 kg/m²'den fazla olan hastaların kilo kontrolü sağlandıktan sonra spontan gebelik oranlarının da arttığı izlenmiştir. Hastanın kilosunun %5 ini vermesi sağlanmalıdır. İnfertil ve BMI 17 kg/m²'den az olan hastalar WHO'ya göre sınıf 1 infertilite gelişebilir (63).

Ovülasyon İndüksiyonu Tedavisi

Klomifen

Klomifen hem gonodotropin üretimini artırarak östrojene antagonistik etkiye bulunur hem de agonistik etkileri bulunan selektif östrojen reseptörü modülatörüdür(SERM). Overlerden gonadotropin salınımını artırır. Klomifen sitrat tedavisi WHO'nun sınıf 1 ve sınıf 3 hastalarına etki etmezken sınıf 2 de bulunan kadın hastaların doğurganlığını artırabilir (64).

Östadiol seviyelerini artırmasına rağmen, normal adet döngüsünü taklit edemediğinden uterus hacminde artış, endometriumda gebelik oluşması için gereken kalınlıkartışı olmadığından gebelik oranları düşüktür. Klomifen sitratın belirgin bir progestasyonel, kortikotropik, androjenik veya antiandrojenik etkisi yoktur bu nedenle adrenal veya tiroid fonksiyonuna müdahale etmez (65). CC siklusun 5. gününde başlayarak 5 gün boyunca 50 mg/gün şeklinde uygulanır, ovulasyon gerçekleşmezse 100 mg/gün olarak doz artırılabilir. Ovulasyon gerçekleşirse 4-6 siklus boyunca aynı doz uygulanabilir. Klomifen uygulamasının son gününden 5-12 gün sonra LH surge'ü gerçekleşir ve bu dönemde 1 hafta boyunca düzenli ilişki önerilir. Klomifen ile ovulasyon oranı ise %80, kümülatif gebelik oranı %30-40 olarak bulunmuştur (45).

Aromataz İnhibitörleri

Klomifene kıyasla daha yüksek oranda gebelik sağlar, çoğul gebelik ihtimali klomifen sitrat tedavisine göre daha düşüktür. Letrozol gonadotropinlerle beraber kullanılarak meme kanseri tanısı alan hastalarda tedavi edici olarak kullanılabilir. Letrozol ovaryan stimülasyonu sağlarken östradiol seviyesi doğal siklusun östradiol seviyelerine yakın olduğu görülmüştür. FDA onayı yoktur (66). Siklusun 3-7. günleri arasında, günlük 2,5 mg dozunda başlanıp ovulasyon gerçekleşirse aynı doz ile bir siklus daha uygulanması önerilmektedir. Ovulasyon gerçekleşmezse doz 5 mg/gün olarak değiştirilebilmektedir (max. doz: 7,5 mg). Letrozolün klomifene göre avantajları; multiple gebelik riskinin daha az olması, daha kısa yarı-ömüre sahip olması ile teratojeniteyi azaltması, endometriyum üzerinde direkt antiöstrojenik etkisinin olmamasıdır (67).

ACOG, PCOS tanılı hastalarda önceden sadece BMI >30 kg/m² olan hastalarda letrozölü ilk basamak tedavi olarak önermekteyken, şu an BMI'den bağımsız olarak tüm hastalarda ilk basamak tedavi olarak önermektedir (68,69).

Gonadotropin Tedavisi

Gonadotropinlerle, klomifen tedavisi veya insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla yapılan tedavide başarılı sonuç elde edilemeyen WHO'ya göre sınıf 2 ve sınıf 1'de bulunan hastalarda kullanılır. Geleneksel gonadotropin tedavisinde FSH başlangıç dozu 150 IU/gündür fakat bu rejimde çoğul gebelik (%36) ve ovaryan hiperstimülasyon (%14) oranı yüksektir (69). Normal ovulatuar siklusu taklit eden rejim ise high-dose, step-down protokolü olup 150 IU/gün şeklinde başlanıp >10 mm dominant folikül gelişimi görüldükten sonra dozun 3 gün boyunca 112,5 IU/gün uygulandıktan sonrasında ise 75 IU/gün doza düşürülmesine dayanmaktadır. Ovaryan yanıtın değerlendirilmesi 2-3 günde bir bakılan tvUSG ile en az bir matür folikülün (15-18 mm) görülmesi ve/veya her folikül için serum estradiol konsantrasyonunun 200 pg/mL olması şeklinde değerlendirilmekte ve bu durumda 5000- 10000 IU hCG ovulasyonu tetiklemek için uygulanmaktadır (69).

Diğer Tedaviler

Metforminle, PKOS'lu kadınlarda daha sık görülen hiperinsülineminin tedavisi ve kilo kontrolü sağlanır. Bu da ovülasyonu kolaylaştırır. Hiperprolaktinemi nedeniyle ovülasyonu olmayan kadınlarda bromokriptin benzeri dopamin agonistleri kullanılarak hiperprolaktinemi tedavi edilir. Diyatermi veya lazer ile laparoskopik over delme işlemi, PKOS tanısı konulmuş hastalarda ovülasyonu uyarmak için kullanılabilir; fakat invaziv bir işlem olması nedeniyle diğer tedaviler denendikten sonra başarı elde edilemezse denenebilir (70).

2.1.5.2.Tubal Faktörlere ve Adezyona Bağlı İnfertilite Tedavisi

Bilateral hidrosalpinksi veya hem proksimalde hem distalde oklüzyon olan ileri derecede yapışıklıkları olan hastalar için IVF tedavisi önerilir. Distal tubası tıkanık olan kadınlar için cerrahi tedavi ile gebelik oluşması denenebilir. Proksimal tubası tıkanık olan kadınlar için rekonstrüktif cerrahi etkinliği yüksek değildir hem de ektopik gebelik riski artar (%20). Tubal kateterizasyonu ile tıkanıklık açılmaya çalışsa da tubaların üçte biri yeniden tıkanır (71).

2.1.5.3.Uterin Faktörlere Bağlı İnfertilite Tedavisi

Uterusta bulunan her anormallik tedavi edilmek zorunda değildir. Uterusun anormalliklerin her zaman infertiliteye sebep olmayabilir (72). Uterin leiomyomların çıkartılmasının gebelik ile ilişkisi net olarak kanıtlanamamıştır fakat uterin kaviteyi deplese eden leiomyomlar için myomektomi ameliyatı planlanabilir (73). Endometrial polipi olan infertil kadınların da polipinin eksize edilmesi gebeliği belirgin oranda artırdığı görülmüştür (74). Yapılan çalışmalar sonucunda sineşi, uterin septa, uterusun konjenital anomalileri gibi kaviteyi etkileyen anormal durumların histeroskopi ile tedavisi sonrasında gebelik oranları arttığı görülmüştür (72).

2.1.5.4.Servikal Faktöre Bağlı İnfertilite Tedavisi

Serviksin anormal mukusu bazı hastalarda infertiliteye sebep olabilir, buna bağlı infertilitenin tedavisinde en iyi yöntem intrauterin inseminasyondur (IUI). IVF, IUI tedavisi başarılı olmazsa denenebilir (75).

2.1.5.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT/ART)

YÜT, üreme hücrelerine veya embriyoya üreme amaçlı laboratuvar şartlarında yapılan tüm işlemlerdir (77).

2.1.5.5.1. İntrauterin inseminasyon (IUI)

IUI, işlemlerden geçirilmiş spermin uterin kaviteye yerleştirilme işlemine denir. IUI tedavisi için tubalardan birinin açık olması, gebeliği sağlayacak sağlıklı sperm sayısının yeterli olması, işlem sonrası asendan yolla enfeksiyonun yayılmasına sebep olabilecek enfeksiyon varlığının olmaması gerekir (76).

2.1.5.5.2. Invitro Fertilizasyon (IVF)

GnRH agonist (long) protokol: Over rezervi iyi olan hastalara uygulanır. İki aşamalı bir tedavidir. Hipofiz bezi baskılanarak LH salınımı azaltılır ardından ovaryan stimülasyon uygulanır. Ovaryan stimülasyondan en az 10 gün önce başlanır ve stimülasyon boyunca hCG uygulanana kadar devam edilir. Östriol düzeyi 30 pg/mL ölçüldüğünde down regülasyon gerçekleştiği kanıtlanmış olur. Ovaryan stimülasyon için hMG, FSH ya da her ikisi birden 150-450 IU/gün dozunda subkutan olarak uygulanır. Ovaryan yanıtın iyi olacağı düşünülen hastalarda dozun daha düşük verilmesi gerekmektedir (77).

GnRH agonist flare (short) protokol: Ovaryan stimülasyon yanıtı zayıf olan hastalarda hipofiz yanıtını artırarak tedavi planlanır daha sonra gonadotropin-gonadal aks down regüle edilmesiyle gerçekleşir. Bu rejimde yaygın olarak leuprolid 40 mcg siklusun 2. gününde ya da son oral kontraseptiften 3-5 gün sonra başlanarak günde 2 kez uygulanmakta ve genellikle 450 IU FSH veya hMG ile kombine edilmektedir. Sadece FSH ile indüksiyon yapılıyorsa önde giden folikül 14 mm boyuta ulaştığında LH desteği de sağlamak amacıyla düşük doz hCG de tedaviye eklenebilmektedir (77).

GnRH antagonist protokolü: Hipofizin desentizasyonunun hızlı olması nedeniyle ovaryan yanıtının düşük olacağı beklenen hastalarda kullanılabilmektedir (77).

Ovulasyonun tetiklenmesi: İdeal sayı ve kalitede oosit elde edebilmek için ortalama çapı 16-18 mm olduğunda ya da dominant folikül başına serum östriol düzeyi 200 pg/mL olduğunda ovulasyon tetiklenir. hCG ve/veya GnRH agonistleri kullanılır. hCG, GnRH agonist protokolü uygulananlarda, GnRH agonistlerine yanıt veremeyecek hastalarda (hipotalamik amenore), OHSS riski düşük olanlarda ve taze embriyo transferi olacak olan hastalarda önerilmektedir (77). GnRH agonistleri ise artmış OHSS riski olan, GnRH antagonist protokolleri uygulanan hastalarda OHSS riskini azalttığı için kullanılmaktadır (78).

Oosit toplanması ve IVF

Ovülasyon indüksiyonunu takiben 34-36 saat sonra transvajinal ultrasonografi kullanılarak folikül aspirasyonu yapılmaktadır. Oositler toplandıktan sonra spermatozoalar ile laboratuvar ortamında birleştirilir. Taze embriyo transferinden sonra 200 mg mikronize progesteron desteği intravajinal yolla uygulanmalıdır, donmuş embriyo transferinden sonra östrojen progesteron tedavisine devam edilmelidir (77).

MELATONİN

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) triptofandan sentezlenen daha çok epifiz bezinden salgılanan sirkadiyen ritimden etkilenen bu nedenle de özellikle gece saatlerinde salgılanan doğal nörotransmitterdir. Epifiz bezinden daha çok salgılandığı bilirse de folikül hücreleri, kemik iliği, retina gibi yerlerden salgılandığı da bilinmektedir. Hücreleri DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu gibi hücre içi oksidatif stres oluşumundan korur (9). Güçlü antioksidan etkisi serbest oksijen radikallerini temizleme özelliğindendir. Aynı zamanda melatonin dışında üretilen antioksidanların sentezini artırması nedeniyle de antioksidasyona fayda sağlamış olur (10). Folikül sıvısında bulunan melatonin seviyesinin serum seviyelerinden yüksek olduğu bulunmuştur (79). Aynı zamanda folikül sıvısındaki melatonin seviyesi, toplanan foliküllerin boyutuyla doğru orantılıdır (80). Melatoninin insan dışındaki farklı türlerde de embriyo gelişimini olumlu etkilediği raporlanmıştır (81). Papis ve ark.'nın yaptığı çalışmada melatoninin embriyo gelişimini olumlu yönde etkilemesinin nedeninin melatoninin antioksidan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (82).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmamız, Ocak 2024-Mayıs2024 tarihlerinde T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'ne başvuran düşük over rezervi tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 48 hastada ve erkek infertilitesi nedeniyle IVF planlanan 49 hastada etik kurul ve ilgili kurumların izinleri alınarak oosit toplama işlemi sırasında elde edilen folikül sıvısında incelenen veriler ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız, Ocak 2024-Mayıs2024 tarihlerinde T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'ne başvuran düşük over rezervi tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 48 hasta ve erkek infertilitesi nedeniyle IVF planlanan 49 hasta olmak üzere toplam 97 hastadan oluşmaktadır.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışma prospektif vaka-kontrol araştırmasıdır.

Araştırma kapsamı dahilinde Ocak 2024-Mayıs2024 tarihlerinde T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'ne çocuk istemi ile başvuran düşük over rezervi tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 48 hasta ve erkekve tubal faktör infertilitesi nedeniyle IVF planlanan 49 hasta olmak üzere toplam 97 hastaya rutin jinekolojik muayene ve over rezerv testleri yapılmıştır. DOR tanısı Bologna kriterlerine göre tanımlanmıştır. (10) Üç özellikten en az ikisinin varlığı; İleri anne yaşı (≥ 40 yaş) veya düşük over rezervi olmayan için başka herhangi bir risk faktörü, önceki düşük over rezervi (geleneksel stimülasyon protokolüyle ≤ 3 oosit), anormal over rezerv

testi (örn. antral folikül sayısı, 5-7 folikül veya AMH, 0,5-1,1 ng/ml). Hastaların menstrüasyon döngüsünün 3. Gününde ovülasyon indüksiyon tedavisi başlanmıştır. Tedavi sonrası uygun günde uygulanan oosit toplama işlemi sırasında elde edilen folikül sıvısından örnek alınıp melatonin seviyeleri ölçülmüştür.

Hastaların yaş, infertilite süresi, body mass indexi (BMI) değerleri, gravida, parite, abort sayıları, kronik hastalık varlığı, histerosalpingografi (HSG) sonuçları hastalarla görüşerek; folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), antimüllerian hormon (AMH), tiroit stimüle edici hormon (TSH) , prolaktin, östradiol (E2) değerleri, hastane sisteminden; kullanılan toplam gonadotropin dozu, toplam elde edilen oosit sayısı, M2 oosit sayısı, dölleme olup olmadığı, transfer gerçekleşip gerçekleşmediği, transfer gerçekleşmeme nedenleri, gebelik durumu, insan koryonik gonadotropini (Beta HCG) ve/veya FKA pozitifliği gibi bilgiler hastane sisteminden ve dosyalarından elde edilmiştir. DOR tanılı infertil hastaların ve erkek ve tubal faktör kaynaklı infertil hastaların folikül sıvısındaki melatonin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri:

18-50 yaş arası 1 yılı aşkın korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik istemi olan düşük over rezervi tanısı almış olan hastalar

18-50 yaş arası 1 yılı aşkın korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik istemi olan erkek kaynaklı ve tubal infertilitesi olan, normal seks hormon değerleri olan ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısı olmayan hastalar

Kadınların tamamı en az üç aydır oral kontraseptif kullanmamıştır.

Hariç Tutma Kriterleri:

18 yaşından küçük, 50 yaşından büyük hastalar

Konjenital uterus anormallikleri olan, jinekolojik tümörleri olan ve hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu vb. gibi diğer endokrin hastalıkları olan, over kaynaklı cerrahi geçiren hastalar ve endometriomasi olan hastalar

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmanın kriterlerine uygun olan DOR tanısı alan IVF tedavisi kararı verilen ve erkek infertilitesi nedeniyle IVF tedavisi kararı verilen toplam 97 hastanın rutin jinekolojik muayenesi ve over rezerv testlerinin sonuçları değerlendirildikten sonra menstrüasyonun 3. gününde ovulasyon indüksiyon tedavisi başlanmıştır. 18 yaşından küçük 50 yaşından büyük hastalar, konjenital uterus anormallikleri olan, jinekolojik tümörleri olan ve hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu vb. gibi diğer endokrin hastalıkları olan, over kaynaklı cerrahi geçiren hastalar ve endometrioması olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara GnRH antagonist protokolü uygulanmıştır. Menstrüasyonun 3. gününde letrozol 5 mg başlanarak 5 gün devam edildikten sonra indüksiyona günlük rekombinant FSH (rhFSH) enjeksiyonu ile devam edilmiştir. Düzenli yapılan transvajinal ultrasonografide en büyük folikül boyutu 14 milimetreye ulaştığında veya gonadotropin tedavisinin 6. gününde hastalara günlük GnRH antagonisti setoreliks 0,25 mg başlanmıştır ve HCG enjeksiyon günü dahil olacak şekilde devam edilmiştir. Rekombinant FSH dozu, hastaların FSH ve AMH seviyelerine, antral folikül sayısına , önceden ovaryan stimülasyon uygulandıysa önceki yanıt düzeyine ve BMI'ne göre belirlenmiştir. Doz düzenlemesi günlük veya düzenli yapılan transvajinal ultrasonografi ile foliküllerin değerlendirilmesine ve E2 düzeyine göre yapılmıştır. 2-3 folikülün ortalama çapı 16-18 mm olduğunda ya da her dominant folikül başına serum estradiol düzeyi 200 pg/mL olduğunda hastaya recombinant hCG yapılmıştır. hCG sonrası 34-36. Saatte (09:30-10:30 saatleri arasında) sedasyon altında transvajinal ultrason eşliğinde 17 G iğne kullanılarak oosit aspirasyon işlemi uygulanmıştır.

Oosit aspirasyon işleminden elde edilen folikül sıvısından Embriyoloji Kliniği tarafından oositler ayrıştırıldıktan sonra geri kalan normalde imha edilen folikül sıvısından 1 adet konik tüpe örnek alındıktan sonra santrifüj cihazında 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra elde edilen numunelerden yaklaşık 1,5-2 cc eppendorf tüpüne örnek alınmıştır. Alınan örnekler analiz gününe kadar -80°C'de (Nüve DF 490) saklanmıştır. Toplanan hasta sayısı bittikten sonra

numuneler soğuk zincir kurallarına uyularak numunelerin çalışılacağı laboratuvara ulaştırılmıştır.

Toplanan folikül sıvı örneklerindeki melatonin seviyesi, Elabscience marka E-EL-H2016 katalog numaralı Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Human Melatonin Elisa Kiti kullanılarak çalışılmıştır. Kullanılan kitlerin sensitivitesi 9,38 pg/mL olup 15,63-1000 pg/mL saptama aralığındadır.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için, Spearman Rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren veride Independent Samples T Test ve göstermeyen veride Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi ve Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır. Döllenme, Beta HCG Pozitifliği ve Fetal Kalp Atımı varlığının öngörülmesinde DOR grubunda yer alan hastaların Melatonin düzeyi parametresine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.7. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.03.2024 tarih ve 2024-05-10 numaralı 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

Yaş, BMİ ve bazı hormon parametrelerinin DOR grubu hastaları ve Kontrol grubu katılımcıları arasında anlamlı şekilde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 11'de görülmektedir. Yaş ($p=0,2$) parametresinde anlamlı fark saptanmamıştır. AMH ($p<0,001$) ve FSH ($p=0,002$) parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. DOR grubunda yer alan hastaların FSH değerleri Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekken; Kontrol grubunda DOR hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek değer alan parametre FSH olmuştur.

Tablo 3. DOR ve Kontrol Gruplarında Yaş, BMİ ve Hormon Düzeyleri

Değişkenler	Çalışma Grupları		p
	DOR (n=48)	Kontrol (n=49)	
Yaş (Yıl)	35,62±5,44	33,37±4,88	0,2[†]
BMİ (kg/m ²)	25,8(23,4-28,4)	26,3(23,5-28,7)	0,948 ^μ
AMH (ng/ml)	0,55(0,31-0,77)	1,48(1,37-1,96)	<0,001^μ
FSH (U/L)	7,5(6,07-11,69)	6,16(5,06-8,18)	0,002^μ
LH (U/L)	6,9(5,31-8,95)	6,29(4,79-8)	0,466 ^μ
E2 (ng/L)	42,41(32,31-64,93)	38,68(28,27-62,2)	0,363 ^μ
TSH (mU/L)	1,89(1,44-2,47)	1,87(1,34-2,6)	0,937 ^μ
PRL (μg/L)	16,35(11,45-20,47)	16,6(14,3-24,7)	0,103 ^μ

[†]Independent Samples T test, *Ort±SD*

^μMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Gebelik bilgileri kapsamında ele alınan Gravida ($p=0,307$), Parite ($p=0,468$), Abort ($p=0,539$) ve Ektopik ($p=0,151$) parametreleri DOR ve Kontrol gruplarında benzer skorlar almıştır.

İnfertile Tipi ($p=0,421$) ve İnfertile Süresi ($p=0,774$) parametreleri DOR ve Kontrol gruplarında herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir. Örneğin, her iki grupta da Primer İnfertile Tipi %75 ve üzeri oranlarla öne çıkmıştır.

DOR ve Kontrol gruplarında toplam Gonadotropin dozu ($p=0,030$), toplam Oosit sayısı ($p<0,001$) ve M2 Oosit sayısı ($p<0,001$) parametrelerinde iki grup arasında anlamlı şekilde farklılaşmaktadır. Toplam Gonadotropin dozu DOR grubunda, toplam Oosit sayısı ve M2 Oosit sayısı ise Kontrol grubunda daha yüksek skorlar almıştır (Tablo 4).

Tablo 4. DOR ve Kontrol Gruplarında Toplam Gonadotropin Dozu, Toplam Oosit Sayısı, M2 oosit sayısı

Değişkenler	Çalışma Grupları		p
	DOR (n=48)	Kontrol (n=49)	
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	3487,5(2362,5-4500)	2450(2025-3600)	0,030^u
Toplam Oosit Sayısı	2(1-3)	7(4-9)	<0,001^u
M2 Oosit Sayısı	1(1-3)	5(4-7)	<0,001^u

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Exact Test, $n(\%)$

^uMann Whitney U test, $Med(IQR)$

Kontrol grubunda döllenme varlığı (%87,8) ve embriyo transferi varlığı (%77,6), DOR grubu hastalarına göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek oranlar almıştır ($p<0,05$). Tablo 18'de yer alan diğer parametre olan embriyo transfer edilememe nedeni ise iki grupta benzer oranlar sergilemiştir.

Tablo 5. DOR ve Kontrol Gruplarında Döllenme ve Embriyo Transferi Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Çalışma Grupları		p*
		DOR	Kontrol	
Döllenme	48/49			0,002
Var		28(58,3)	43(87,8)	
Yok		20(41,7)	6(12,2)	
Embriyo Transferi	48/49			0,001
Var		20(41,7)	38(77,6)	
Yok		28(58,3)	11(22,4)	

Embriyo Transfer Edilememe Nedeni	28/11		0,594
Döllenme Yok	19(67,9)	6(54,5)	
OHSS Riski	0(0)	0(0)	
Embriyo Arrest	5(17,9)	2(18,2)	
Kötü Kalite Embriyo Gelişimi	3(10,7)	3(27,3)	
OPU Negatif	1(3,6)	0(0)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, (%)

Gebelik durumuna ilişkin parametrelerin görülme sıklıkları DOR ve Kontrol gruplarında benzer oranlar göstermiştir ($p>0,05$; Tablo 6).

Tablo 6. DOR ve Kontrol Gruplarında Gebelik Durumu

Değişkenler	Çalışma Grupları		p*
	DOR (n=48)	Kontrol (n=49)	
Beta HCG Pozitifliği			0,133
Var	3(6,3)	9(18,4)	
Yok	45(93,8)	40(81,6)	
Fetal Kalp Atımı Pozitifliği			0,059
Var	2(4,2)	9(18,4)	
Yok	46(95,8)	40(81,6)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n(%)

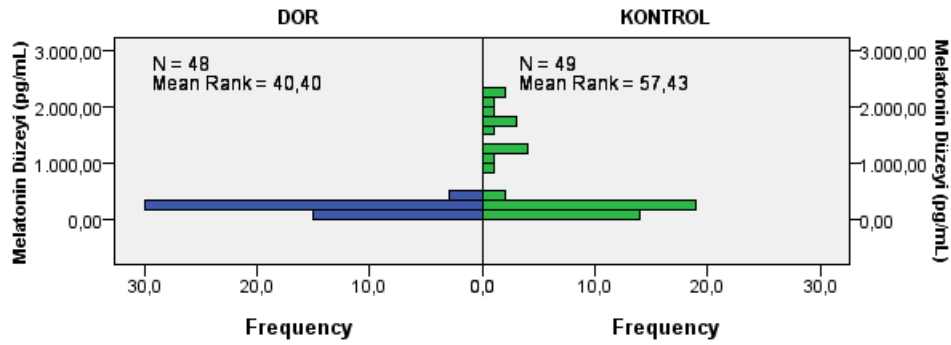
Melatonin düzeyinin Kontrol grubunda aldığı değer [267,11(151,67-1094,58)], DOR hasta grubunun aldığı değere [196,56(151,57-231,38)] göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,003$); Tablo 7; Şekil 3).

Tablo 7. DOR ve Kontrol Gruplarında Melatonin Düzeyi

Değişkenler (n=)	Çalışma Grupları		p
	DOR (n=48)	Kontrol (n=49)	
Melatonin Düzeyi (pg/mL)	196,56(151,57-231,38)	267,11(151,67-1094,58)	0,003^a

^aMann Whitney U test, Med(IQR)

Şekil 3. DOR ve Kontrol Gruplarında Melatonin Düzeyi Grafiği



Tablo 8’de görülen döllenme ($p=0,403$), embriyo transferi ($p=0,090$), Beta HCG pozitifliği ($p=0,322$) ve Fetal Kalp Atımı ($p=0,543$) parametrelerde de Melatonin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 8. DOR Vaka Grubunda Bazı Parametrelere Göre Melatonin Düzeyi

Değişkenler	n	Melatonin Düzeyi (pg/mL)
Döllenme		
Var	28	200,38(120,93-229,49)
Yok	20	192,88(175,59-233,01)
p^u	0,403	
Embriyo Transferi		
Var	20	170,28(108,04-221,94)
Yok	28	202,21(177,97-235,38)
p^u	0,090	
Beta HCG Pozitiflik		
Var	3	155,27(93,11-211,75)
Yok	45	199,8(165,35-233,75)
p^u	0,322	
Fetal Kalp Atımı		
Var	6	152,43(93,11-211,75)
Yok	40	196,56(155,27-233,75)
p^u	0,543	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Sadece Kontrol grubunda yer alan katılımcılar üzerinde yapılan analiz sonuçlarına göre, döllenme ($p=0,710$), embriyo transferi ($p=0,792$), gebelik ($p=0,567$), Beta HCG pozitifliği ($p=0,567$) ve Fetal Kalp Atımı ($p=0,567$)

parametrelerinin varlığına göre Melatonin düzeyi istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol Grubunda Bazı Parametrelere Göre Melatonin Düzeyi

Değişkenler	n	Melatonin Düzeyi (pg/mL)
Döllenme		
Var	43	266,75(151,67-933,86)
Yok	6	753,31(117,16-1817,55)
p^u	0,710	
Embriyo Transferi		
Var	38	267,66(171,08-1094,58)
Yok	11	267,11(127,12-1239,51)
p^u	0,792	
Gebelik		
Var	9	266,75(229,64-286,03)
Yok	40	267,85(146,07-1146,28)
p^u	0,567	
Beta HCG Pozitiflik		
Var	9	266,75(229,64-286,03)
Yok	40	267,85(146,07-1146,28)
p^u	0,567	
Fetal Kalp Atımı		
Var	9	266,75(229,64-286,03)
Yok	40	267,85(146,07-1146,28)
p^u	0,567	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

DOR vaka grubunda embriyo transfer edilememe nedenlerine göre Melatonin düzeyinin farklılaşıp farklılaşmadığını görmek adına yapılan analizin sonuçlarında (p: 0,220), Melatonin düzeyi ile BMI(r:-0.124; p: 0.401), yaş (r:0,162; p:0,271), gravida (r:-0,049; p:0,738), parite (r: -0,039; p:0,791), abort (r:-0,162; p:0,272), ektopik gebelik (r:0.03; p:0.839), infertilite süresi(r:0,16; p:0,276) parametreleri ve Tablo 10, Tablo 11 de görülen parametreler arasında anlamlı ilişkileri saptamak

amacıyla yapılan analizlerin sonuçlarında herhangi bir anlamlı farklılığa veya anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır.

Tablo 10. DOR Vaka Grubunda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi-I

		AMH	FSH	LH	E2	TSH	PRL
Melatonin Düzeyi	r	-0,187	0,021	-	0,185	0,066	0,172
				0,116			
	p	0,204	0,887	0,434	0,209	0,655	0,242

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

**Korelasyon 0,01 Düzeyinde Anlamlıdır.

Tablo 11. DOR Vaka Grubunda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi-II

		Toplam Gonadotropin Dozu	Toplam Sayısı	Oosit	M2 Sayısı	Oosit	M2 Sayısı/ Toplam Oosit Sayısı
Melatonin Düzeyi	r	0,111	0,046		-0,004		-0,126
	p	0,455	0,755		0,978		0,432

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

DOR vaka grubunda yer alan hastalar 35 yaş düzeyine göre iki gruba ayrılmış (35 yaş ve altı n:17, 36 yaş ve üzeri n:31) ve bu yaş gruplarında Melatonin düzeyinin anlamlı şekilde farklılaşıp farklılaşmadığına bakılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, iki grup arasında Melatonin düzeyi parametresi çerçevesinde herhangi bir anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,146).

DOR vaka grubunda yer alan hastalar 35 yaş ve altı ile 36 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrılmış ve her iki grup özelinde bazı analizler gerçekleştirilmiştir. Tablo 40'ta 35 yaş ve altında yer alan DOR vaka grubu hastalarına ilişkin döllenme (p=0,234), Beta HCG pozitifliği (p=0,676) ve Fetal Kalp Atımı (p=0,824) parametrelerinde Melatonin düzeylerinin farklılaşmadığını gösteren sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 12. DOR Vaka Grubunda 35 Yaş ve Altı Kadınlarda Bazı Parametrelere Göre Melatonin Düzeyi

Değişkenler	n	Melatonin Düzeyi (pg/mL)
Döllenme		
Var	12	165,24(97,59-206,36)
Yok	5	192,43(191,05-226,69)
p^u	0,234	
Beta HCG Pozitiflik		
Var	3	155,27(93,11-211,75)
Yok	14	186,8(115,96-226,69)
p^u	0,676	
Fetal Kalp Atımı		
Var	2	152,43(93,11-211,75)
Yok	15	182,54(115,96-226,69)
p^u	0,824	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

DOR vaka grubunda 35 Yaş ve Altı Kadınlarda Melatonin düzeyi ile toplam Oosit sayısı ($r=-0,358$; $p=0,159$), M2 Oosit sayısı ($r=-0,347$, $p=0,173$) ve M2 Oosit sayısı/toplam Oosit sayısı ($r=-0,051$; $p=0,861$) parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 13. DOR Vaka Grubunda 35 Yaş ve Altı Kadınlarda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

	Toplam Oosit Sayısı	M2 Oosit Sayısı	M2 Oosit Sayısı/ Toplam Oosit Sayısı
Melatonin Düzeyi	$r -0,358$	$-0,347$	$-0,051$

p 0,159

0,173

0,861

Yukarıda görülen analizlerin benzerleri DOR vaka grubunda yer alan 36 yaş ve üzeri kadınlar için de gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre döllenme varlığının Melatonin düzeyi üzerinde anlamlı bir fark yaratıcı güce sahip olmadığı gösterilmiştir. (p=0,953)

Tablo 14'te yer alan analiz sonuçları ise Melatonin düzeyi ile tabloda görülen parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir (p>0,05).

Tablo 14. DOR Vaka Grubunda 36 Yaş ve Üzeri Kadınlarda Melatonin Düzeyi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

	Toplam Oosit Sayısı	M2 Oosit Sayısı	M2 Oosit Sayısı/ Toplam Oosit Sayısı
Melatonin Düzeyi	r 0,315	0,273	-0,112
	p 0,084	0,138	0,578

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

Çalışmanın bu bölümünden itibaren ise daha önceden 35 yaşa göre iki gruba ayrılan DOR vaka grubu hastaları, Tablo 15'te görülen dörtlü yaş grubu çerçevesinde bazı analizlere konu olmuştur. Tablo 15'te söz konusu yaş gruplarına göre Melatonin düzeyinin anlamlı şekilde değişmediği görülmüştür (p=0,515)

Tablo 15. DOR Vaka Grubunda (Dörtlü) Yaş Grubuna Göre Melatonin Düzeyi

Değişkenler	Yaş Grupları				p
	24-30 (n=10)	Yaş 31-35 (n=7)	Yaş 36-40 (n=24)	Yaş 40 Yaş Üzeri (n=7)	
Melatonin Düzeyi (pg/mL)	165,24(93,11-238,05)	191,05(115,96-200,97)	205,74(175,59-231,38)	187,82(123,75-248,94)	0,515 ^k

^kKruskal-Wallis H Test, Med(IQR)

Dörtlü yaş grubunun ilk kategorisi olan 24-30 yaş aralığındaki DOR vaka grubu hastalarında Melatonin düzeyi döllenme varlığı (p=0,200), Beta HCG Pozitifliği

($p=0,833$) ve Fetal Kalp Atımı varlığı ($p=0,889$) parametrelerine göre anlamlı bir farklılık sergilememiştir.

DOR vaka grubunun 24 ile 30 yaş arasındaki katılımcılarının Melatonin düzeyinin toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M2 oosit sayısı/toplam oosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Bir diğer yaş grubu olan 31-35 yaş aralığında ise döllenme varlığına göre Melatonin düzeyinin farklılaşıp farklılaşmadığına bakılmış ve analiz sonuçlarına göre, döllenme görülen kadınlarla, döllenme görülmeyen kadınlar arasında Melatonin düzeyleri çerçevesinde anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p=0,629$).

31-35 yaş aralığında yer alan DOR vaka grubu katılımcılarının toplam Oosit sayısı, M2 Oosit sayısı ve M2 Oosit sayısı/ toplam Oosit sayısı değerleri ile Melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$).

Benzer analizler DOR vaka grubunda yer alan 36-40 yaş kadınlara ve 40 yaş üstü kadınlara da yapılmış ve yine benzer şekilde bu parametrelerin Melatonin düzeyi üzerinde fark yaratıcı bir etkisine veya Melatonin düzeyi ile anlamlı bir ilişkisine rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmanın son bölümünde DOR vaka grubunda döllenme, Beta HCG pozitifliği ve Fetal Kalp Atım varlığı üzerinde Melatonin düzeyinin anlamlı bir etkisi olup olmadığı ROC analizi ile irdelenmiştir. Tablolarda yer alan Sensitivite, bir testin gerçek vakaları bulma yeteneğidir. Başka bir ifadeyle gerçek pozitif oranıdır. Spesifite ise, gerçek vaka olmayanları (örn. döllenme görülmeyenleri) bulma yeteneği (gerçek negatif oran) olarak kabul edilmektedir.

DOR vaka grubunda Melatonin düzeyi analize konu olan hiçbir parametre için ayırt edici bir faktör olarak belirlenmemiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte, Şekil 4'te DOR grubunda Beta HCG pozitifliği görülme ihtimalinde Melatonin düzeyinin etkisini gösteren ROC eğrileri çizilmiştir.

Tablo 16. DOR Vaka Grubunda Döllenme İçin Melatonin Parametresinin Cut-Off Değeri

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p ^R	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Melatonin Düzeyi	0,681(0,408-0,955)	0,297	≥160,3	66,7	75,6

^RROC Analizi

AUC; area under curve, GA; güven aralığı

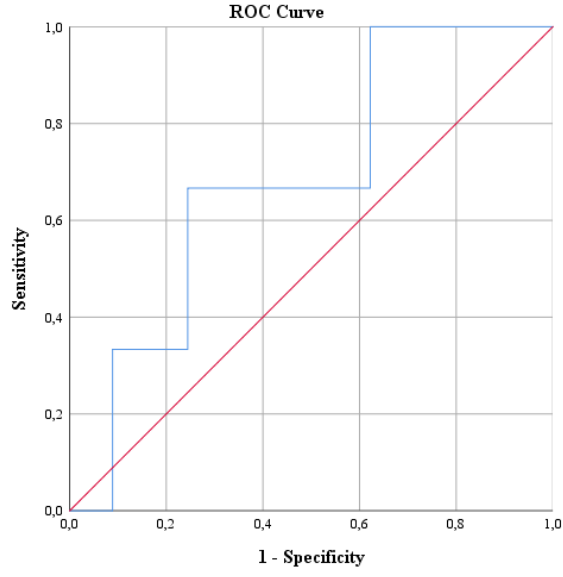
Tablo 17. DOR Vaka Grubunda Beta HCG Pozitifliği İçin Melatonin Parametresinin Cut-Off Değeri

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p ^R	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Melatonin Düzeyi	0,681(0,408-0,955)	0,297	≥160,3	66,7	75,6

^RROC Analizi

AUC; area under curve, GA; güven aralığı

Şekil 4. DOR Vaka Grubunda Beta HCG Pozitifliği Belirlemede Melatonin Parametresi İçin ROC Eğrisi



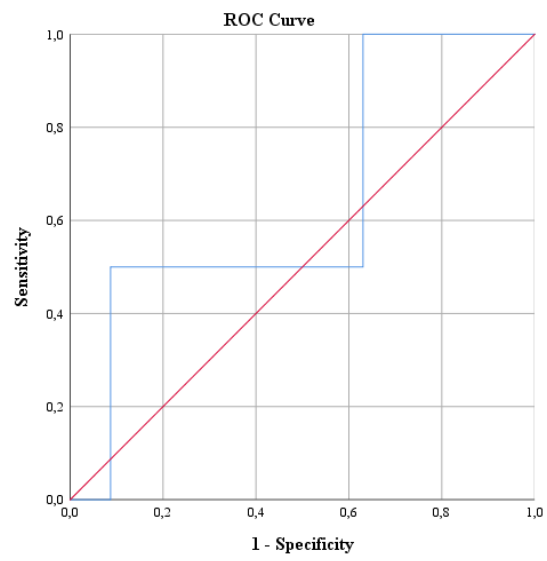
Tablo 18. DOR Vaka Grubunda Fetal Kalp Atımı Pozitifliği İçin Melatonin Parametresinin Cut-Off Değeri

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p ^R	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Melatonin Düzeyi	0,641(0,251-1,000)	0,502	≥97,58	50	91,3

^RROC Analizi

AUC; area under curve, GA; güven aralığı

Şekil 5. DOR Vaka Grubunda Fetal Kalp Atımı Belirlemede Melatonin Parametresi İçin ROC Eğrisi



5. TARTIŞMA

Oosit büyümesinde ve gelişmesinde foliküler mikro çevre önem taşımaktadır. Folikül sıvısındaki serbest oksijen radikallerinin bulunması ve antioksidan olarak görev yapan moleküllerin azlığı oositi olumsuz yönde etkileyebileceğini düşünerek çalışmamızda düşük over rezervi tanısı alan çocuk istemi olan IVF tedavisi planlanan hastaların folikül sıvısında bulunan antioksidan olarak görev yapan melatonin seviyesi araştırılmıştır. Foliküler sıvı melatonin düzeyi kontrol grubunda, DOR hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. DOR hasta grubunda melatonin düzeyinin döllenme, embriyo transferi oranı, beta-HCG pozitifliği ve fetal kalp atımı pozitifliği parametreleriyle korelasyonu saptanmamıştır. DOR hastalarında dört yaş grubunda istatistiksel anlamlı olmasa da en düşük melatonin düzeyinin 25-30 yaş arasındaki hastalarda olduğu saptanmıştır.

Melatoninin üreme üzerindeki fonksiyonunun, oksidatif strese karşı antioksidan etkisinin bir sonucu olduğu bilinmektedir. Foliküllerde üretilen reaktif oksijen radikalleri, melatonin tarafından temizlenir ve oksidatif stresin azalması, oosit olgunlaşmasında rol oynar (83). Üreme hücreleri üzerindeki araştırma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız önem taşımaktadır. Son yıllarda oksidatif stresin oositlere ve üreme üzerine etkisi büyük ilgi görmektedir.

Yan Huang ve ark. 2023 yılında DOR tanısı almış 46 hasta, over rezervi normal olan 56 hasta ile folikül sıvısındaki antioksidan olarak görev yapan glutatyon değerine ve oksidatif stres belirteci proinflamatuvar sitokinlerin değerine bakmıştır, DOR hastalarında glutatyon değerinin düşük inflamatuvar sitokin değerlerinin yüksek olduğunu bulmuştur. DOR tanısı olan hastalarda oksidatif stresin yüksek olup serbest oksijen radikallerinin vereceği hasarı azaltacak olan antioksidanların az olduğu sonucuna varmıştır. Over rezervi normal olan hastalarda, DOR tanısı almış hastalara göre M2 oosit sayısının, toplam oosit sayısının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda da kontrol hastalarının M2 oosit sayısı ve toplam oosit sayısı daha yüksek bulunmuştur. Yan Huang ve ark. yaptığı çalışmada glutatyon oranları ile fertilizasyonu negatif korele bulmuştur ve onlar bunun sebebini intrafoliküler oksidatif hasarı dengelemek için artan glutatyon miktarına bağlamışlardır (84). Fakat

biz çalışmamızda melatonin seviyesi ile fertilizasyon arasında korelasyon saptamadık bu duruma sebep olarak artan oksidatif strese bağlı melatoninin yıkım artışı ve böylece intrafoliküler mikroçevrede oksidan-antioksidan dengesinin sağlanması olabileceğini düşündük. Liang ve ark. 2021 yılında DOR tanısı almış 20 hasta, over rezervi normal olan 20 hasta olmak üzere toplam 40 hasta ile yaptığı çalışmada folikül sıvısında otooksidasyonla üretilen oksidatif bir metabolit olan oksipilin seviyesine bakmışlardır, DOR tanısı almış olan hastalarda over rezervi normal olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. DOR tanısı almış olan hasta grubunda oksidatif stresin daha fazla olduğu sonucuna varmıştır; fakat oksipilin seviyesi ile fertilizasyon ve gebelik arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir (85). Pierre-Emmanuel Bouet ve ark. 2020 yılında 28'i DOR tanısı almış hastalar olmak üzere toplam 57 hastanın folikül sıvısında plateletten türetilmiş büyüme faktörü BB (PDGF-BB) düzeyi üzerinde çalışmışlardır, reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltan PDGF-BB değerinin DOR grubundaki hastalarda anlamlı derecede azaldığını bulmuşlardır (86).

Bizim çalışmamızda DOR tanılı hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında; melatonin düzeyinin kontrol grubunda aldığı değer, DOR hasta grubunun aldığı değere göre anlamlı şekilde yüksektir. Kontrol grubu hastalarımızın, DOR grubu hastalarına göre M2 oosit sayısı ve toplam oosit sayısı ve fertilizasyon ve embriyo transfer oranının daha yüksek olduğunu bulduk. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz DOR tanısı almış infertil hastaların oosit sayısı ve fertilizasyon oranının normal overli hastalardan az saptanması literatürde bulunan çalışmalarla koreledir. Bu çalışmaların sonucunda DOR patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülebilir.

Rizzo ve ark. 2010 yılında IVF tedavisindeki 65 hasta üzerinde melatonin, miyo-inositol ve folik asitle birlikte kullanmışlardır. Oosit kalitesi kötü olan hastalarda melatoninin kullanıldığında oosit kalitesini iyileştirdiği ve doğurganlık oranını arttırdığı sonucuna varmışlardır (87). 2023 yılında Russel J. Reiter ve ark. Tarafından yapılan çalışmada infertil kadınlara yönelik melatonin tedavisinin intrafoliküler melatonin konsantrasyonlarını arttırdığını, intrafoliküler oksidatif hasarı azalttığını, fertilizasyon ve gebelik oranlarını arttırdığını

göstermişlerdir (88). Tamura ve ark. 2012 yılında yaptığı çalışmada oosit kalitesi kötü olan ve sonraki siklusta melatonin uygulanan hastalar üzerinde de çalışmışlardır ve melatonin uygulaması fertilizasyon ve gebelik oranını artırdığı görülmüştür. Aynı zamanda intrafoliküler oksidatif stresi gösteren enzim düzeyinin azaldığı sonucuna varmışlardır (89). Bahia Namavar Jahromi ve ark. 2017 yılında DOR tanısı almış 32, kontrol grubunda 34 hasta olan çalışmada melatonin takviyesi verilmiş hasta grubunun oosit ve embriyo kalitelerinin daha iyi olduğunu bulmuştur (90). Luddi ve ark. oksidatif stresi folikül sıvısında azaltmanın oosit kalitesini etkileyeceğini düşünerek IVF sikluslarından 3 ay önce antioksidan tedavi başlamıştır, kaliteli oosit sayısını artırabildiğini ve son olarak IVF sonucunu iyileştirebildiğini göstermiştir (91). 2024 yılında fareler üzerinde yapılmış olan çalışmada yaşlı fare deneklerinde melatonin uygulanan grupta folikül sayısının arttığı izlenmiş, yaşla beraber oosit içindeki oksidatif stresin melatonin seviyesini engellediği düşünülmüştür (92). Bu çalışmaların ışığında intrafoliküler melatonin düzeyi artırılarak oksidatif stresin azaltılması ile apoptozis azaltılarak DOR hastalarının infertilite oranlarının azaltılabileceğini öngörmekteyiz.

Pierre-Emmanuel Bouet ve ark. 2020 yılında yaptığı folikül sıvısında plateletten türetilmiş büyüme faktörü BB (PDGF-BB) düzeyi çalışmasının ardından, 15 genç DOR hastası ve 15 yaşlı normal over rezervi olan iki alt grubu karşılaştırmışlardır, reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı düşünülen yani antioksidan olarak hücre içi görev yapan plateletten türetilmiş büyüme faktörü BB (PDGF-BB) konsantrasyonu, 15 genç DOR hastasının folikül sıvısında, 15 yaşlı NOR (normal over rezervi) hastasıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,0079$). Bu sonuçla kronolojik yaştan bağımsız olarak folikül sıvısındaki PDGF-BB konsantrasyonunun azalmasına vurgu yapmıştır (86). Li X ve ark. 2018 yılında fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada Pigment epitelinden türetilmiş faktör (PEDF) eksikliğinde oosit içindeki lipotoksitesine ve oksidatif stresin artmasına neden olarak, over rezervine olumsuz etkisi olduğunu bulmuştur (93). Ling Wang ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmada oosit yaşlanmasında ve üreme patolojisinde başlatıcı olarak oksidatif stresin görev yaptığı ve foliküler anormal atreziye, anormal mayoz bölünmeye, düşük döllenme oranına bu mekanizma üzerinden etki ettiğini düşünmüşlerdir (94).

Bizim yaptığımız çalışmada düşük over rezervi tanısı almış olan hastalar yaşa göre dört gruba ayrıldı ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da melatonin seviyelerinin genç yaş grubunda (24-30 yaş) en düşük seviyede saptandı. Bu sonuç daha önceki yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (93,94). Bu durumda yaştan bağımsız olarak oksidatif hasarın DOR etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini ve erken teröpatik stratejilerin reproduktif başarıyı artırabileceğini düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı DOR hastalarının serum melatonin düzeyine bakılmamasıdır. Sellix ve ark. yaptığı çalışmada serum melatonin düzeyi ve foliküler sıvıda bulunan melatonin düzeyleri arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (95). Bu durum melatonin takviyesi verilecek hastaların seçilmesinde karmaşa yaratabilir. Ayrıca foliküler sıvısında düşük melatonin seviyesi olan hastalara önceden tedavi verilip reproduktif sonuçları etkileyip etkilemediği gösterilememiştir.

Literatürde karşılaştırabileceğimiz DOR tanısı konulmuş infertil hastaların folikül sıvısında yapılmış antioksidan maddelerin düzeyini gösterir çalışma çok azdır. Melatoninin birçok hastalığın patogenezinde olduğu düşünülmektedir bu nedenle melatonin hakkındaki araştırmalar devam etmektedir. DOR hastalarına intrafoliküler melatonin düzeyi ilk defa bizim çalışmamızda değerlendirilmiştir. Melatoninin, DOR patogenezindeki rolü ve infertilite tedavisindeki yeri için daha fazla çalışma yapmak gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

DOR tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 48 hasta ve erkek ve tubal faktör infertilitesi nedeniyle IVF planlanan 49 hasta olmak üzere toplam 97 hastanın folikül sıvısında bulunan antioksidan olarak görev yapan melatonin seviyesi araştırılmıştır. Buna göre;

- DOR hasta grubunda folikül sıvısındaki melatonin düzeyi düşüktür.
- DOR ve kontrol grubu hastalar arasında yaş anlamlı bir faktör değildir.
- DOR ve kontrol grubu hastaları arasında gravida, parite, ektopik gebelik oranları benzerdir.
- DOR ve kontrol grubu hastaları arasında infertilite tipi ve süresi benzer bulunmuştur.
- Kontrol grubu hastalarının M2 oosit ve toplam oosit sayısı daha yüksek olarak bulunmuştur.
- Her iki grup arasında gebelik oranları benzerdir.
- Kontrol grubu hastalarında döllenme varlığı ve embriyo transfer varlığı yüksektir.
- DOR ve kontrol grubu hastalarında melatonin düzeyine göre döllenme, gebelik, embriyo transfer oranı anlamlı bulunmamıştır.
- DOR hasta grubunda yaşa göre dörde ayrıldığında folikül sıvısındaki melatonin düzeyi istatistiksel anlamda farklılık göstermemiş olsa da genç hastaların melatonin düzeyinin en düşük olduğu bulunmuştur.

Melatoninin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir bu nedenle melatoninle ilgili araştırmalar son yıllarda artmaktadır. Bizim çalışmamız düşük over rezervi tanısı almış infertilite hastalarının folikül sıvısında melatonin düzeyi bakılan ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamız sonucunda yaştan bağımsız olarak oksidatif hasarın DOR tanılı hastaların etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini ve erken teröpatik stratejilerin reproduktif başarıyı artırabileceğini düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kurinczuk JJ. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3096-107. doi: 10.1093/humrep/dep287. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19684046.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032. PMID: 24559617.
3. Lin G, Zhong X, Li S, Xu L. Clinical evidence of growth hormone for infertile women with diminished ovarian reserve undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 7;14:1215755. doi: 10.3389/fendo.2023.1215755. PMID: 38027219; PMCID: PMC10663944.
4. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021 Jul 14;162(2):R19-R33. doi: 10.1530/REP-21-0022. PMID: 33999842; PMCID: PMC9354567.
5. Kawamura Y, Uchijima Y, Horike N, Tonami K, Nishiyama K, Amano T, Asano T, Kurihara Y, Kurihara H. Sirt3 protects in vitro-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. *J Clin Invest*. 2010 Aug;120(8):2817-28. doi: 10.1172/JCI42020. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20644252; PMCID: PMC2912189.
6. Tanghe S, Van Soom A, Nauwynck H, Coryn M, de Kruif A. Minireview: Functions of the cumulus oophorus during oocyte maturation, ovulation, and fertilization. *Mol Reprod Dev*. 2002 Mar;61(3):414-24. doi: 10.1002/mrd.10102. PMID: 11835587.
7. Jana SK, K NB, Chattopadhyay R, et al. Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is

- not favorable. *Reproductive Toxicology* (Elmsford, N.Y.). 2010 Jul;29(4):447-451. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.04.002. PMID: 20406678.
8. Liu Y, Liu H, Li Z, Fan H, Yan X, Liu X, Xuan J, Feng D, Wei X. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients *via* Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol.* 2021 May 17;12:685724. doi: 10.3389/fimmu.2021.685724. PMID: 34079559; PMCID: PMC8165443.
 9. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol.* 2011 Mar;93(3):350-84. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21193011.
 10. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine.* 2005 Jul;27(2):119-30. doi: 10.1385/endo:27:2:119. PMID: 16217125.
 11. Tanavde VS, Maitra A. In vitro modulation of steroidogenesis and gene expression by melatonin: a study with porcine antral follicles. *Endocr Res.* 2003 Nov;29(4):399-410. doi: 10.1081/erc-120026946. PMID: 14682469.
 12. Altıntop, İ. ve Kesgin, B. (2018). İnfertilite tedavisi gören çiftlerin kaygı, psikolojik dayanıklılık düzeyleri ile başa çıkma stratejileri. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 11(55), 1-14.
 13. Kalra B, Baruah MP, Kalra S. The Mahabharata and reproductive endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 May-Jun;20(3):404-7. doi: 10.4103/2230-8210.180004. PMID: 27186562; PMCID: PMC4855973.
 14. Sun H, Gong T, Jiang Y, Zhang S, Zhao Y, Wu Q. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY).* 2019 Dec 2; 11:10952-10991 . <https://doi.org/10.18632/aging.102497>
 15. Snow M, Vranich TM, Perin J, Trent M. Estimates of infertility in the United States: 1995-2019. *Fertil Steril.* 2022 Sep;118(3):560-567. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.018. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35710598.

16. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1992;820:1-111. PMID: 1642014.
17. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, Munro MG. A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. Hum Reprod Update. 2024 May 2;30(3):355-382. doi: 10.1093/humupd/dmae003. PMID: 38412452.
18. Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. Am J Obstet Gynecol. 1971 Jul 1;110(5):746-61. doi: 10.1016/0002-9378(71)90271-7. PMID: 4935165.
19. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab. 1987 Dec;65(6):1231-7. doi: 10.1210/jcem-65-6-1231. PMID: 3119654.
20. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. Hum Reprod. 1995 Apr;10(4):770-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136036. PMID: 7650119.
21. Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. Lancet. 1977 Jun 25;1(8026):1354-5. doi: 10.1016/s0140-6736(77)92562-4. PMID: 69066.
22. Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. Fertil Steril. 2000 Oct;74(4):624-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01527-2. PMID: 11020495.
23. Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoëuille C, BouSSION F, Sentilhes L, Descamps P. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? Fertil Steril. 2014 Mar;101(3):608-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.021. PMID: 24559614.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive

- technology. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):539-45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.031. Epub 2012 Jan 29. PMID: 22285747.
25. Patton PE, Williams TJ, Coulam CB. Results of microsurgical reconstruction in patients with combined proximal and distal tubal occlusion: double obstruction. *Fertil Steril.* 1987 Oct;48(4):670-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59483-7. PMID: 2958367.
 26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017 Sep;108(3):416-425. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.034. PMID: 28865538.
 27. Laufer MR. Structural abnormalities of the female reproductive tract. In: Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology, 7th ed, Emans SJ, Laufer MR, DiVasta A (Eds), Lippincott Williams & Wilkins 2019. Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc.
 28. Shahpar Najmabadi, Karen C Schliep, Sara E Simonsen, Christina A Porucznik, Marlene J Egger, Joseph B Stanford, Cervical mucus patterns and the fertile window in women without known subfertility: a pooled analysis of three cohorts, *Human Reproduction*, Volume 36, Issue 7, July 2021, Pages 1784–1795, <https://doi.org/10.1093/humrep/deab049>
 29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015 Apr;103(4):e27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25681857.
 30. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Jun;15(3):225-31. doi: 10.1097/00001703-200306000-00003. PMID: 12858110.
 31. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred

- for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):437-42. doi: 10.1093/humrep/deh626. Epub 2004 Nov 26. PMID: 15567875.
32. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul-Aug;20(4):582-93. doi: 10.1093/humupd/dmu007. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24619876.
 33. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994 Mar;5(2):247-50. doi: 10.1097/00001648-199403000-00016. PMID: 8173001.
 34. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jul;171(1):171-7. doi: 10.1016/0002-9378(94)90465-0. PMID: 8030695.
 35. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, Wise LA. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):451-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.011. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27125230.
 36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):302-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.032. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22698637.
 37. Younis JS, Iskander R, Fauser BCJM, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Nov 1;26(6):904-928. doi: 10.1093/humupd/dmaa013. PMID: 32514566.
 38. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015 May;125(5):1790-2. doi: 10.1172/JCI81507. Epub 2015 May 1. PMID: 25932676; PMCID: PMC4463217.

39. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007 Aug 1;76(3):405-10. PMID: 17708142.
40. World Health Organization. Manuale di laboratorio della WHO per l'esame del liquido seminale umano e dell'interazione tra spermatozoi e muco cervicale [Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction]. *Ist Super Sanita*. 2001;37(1):I-123.
41. World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. s.l. : Sexual and Reproductive Health and Research (SRH), 2021. ISBN: 978 92 4 0030787.
42. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):231-45. doi: 10.1093/humupd/dmp048. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934213.
43. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol*. 1990 Mar;75(3 Pt 1):412-6. PMID: 2406661.
44. 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)*. 1984 Jan 7;288(6410):7-9. doi: 10.1136/bmj.288.6410.7. PMID: 6418326; PMCID: PMC1444184.
45. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):631-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.011. PMID: 23993665.
46. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 May;122(2):262-3. doi: 10.1016/s0002-9378(16)33500-1. PMID: 1155504.

47. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Mar 15;139(6):636-9. doi: 10.1016/0002-9378(81)90476-2. PMID: 7211967.
48. Laufer MR, Floor AE, Parsons KE, Kuntz KM, Barbieri RL. Hormone testing in women with adult-onset amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40(3):200-3. doi: 10.1159/000292335. PMID: 8529955.
49. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16891297.
50. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod.* 2002 Jan;17(1):118-23. doi: 10.1093/humrep/17.1.118. PMID: 11756373.
51. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998 Jun;69(6):1010-4. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00080-6. PMID: 9627285.
- vee Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1995 Nov;64(5):991-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57916-3. PMID: 7589648.
52. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril.* 2006 Oct;86(4):807-18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.033. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16962116.
53. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-

- stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):291-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.011. PMID: 15705365.
54. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016 Dec 23;5:2911. doi: 10.12688/f1000research.10382.1. PMID: 28232864; PMCID: PMC5302217.
 55. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.
 56. Hamilton JA, Larson AJ, Lower AM, Hasnain S, Grudzinskas JG. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod*. 1998 Sep;13(9):2463-73. doi: 10.1093/humrep/13.9.2463. PMID: 9806269.
 57. Coppus SF, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BW. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod*. 2007 May;22(5):1353-8. doi: 10.1093/humrep/del521. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17234674.
 58. Valle RF. Tubal cannulation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995 Sep;22(3):519-40. PMID: 8524535.
 59. Stanislavsky A, Niknejad M, Campos A, et al. Hysterosalpingogram. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 02 Jul 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-10938>
 60. Dancet EA, D'Hooghe TM, van der Veen F, Bossuyt P, Sermeus W, Mol BW, Repping S. "Patient-centered fertility treatment": what is required? *Fertil*

- Steril. 2014 Apr;101(4):924-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.045. Epub 2014 Feb 4. Erratum in: Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1499. Fleur Dancet, Eline Anke [corrected to Dancet, Eline Anke]; d'Hooghe, Thomas Maria [corrected to D'Hooghe, Thomas Maria]. PMID: 24502889.
61. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med.* 1983 Nov 17;309(20):1201-6. doi: 10.1056/NEJM198311173092001. PMID: 6633567.
 62. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1990 Sep;4(3):419-39. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80302-5. PMID: 2282736.
 63. Snow RC, Barbieri RL, Frisch RE. Estrogen 2-hydroxylase oxidation and menstrual function among elite oarswomen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Aug;69(2):369-76. doi: 10.1210/jcem-69-2-369. PMID: 2753980.
 64. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril.* 2002 Jan;77(1):83-90. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02928-4. PMID: 11779595.
 65. Seli E, Arici A, Barbieri RL, et al. Ovulation induction with Clomifene citrate. Available at: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?22/32/23041?source=HISTORY> [Accessed on 22/9/2016].
 66. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):119-29. doi: 10.1056/NEJMoa1313517. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;371(15):1465. PMID: 25006718; PMCID: PMC4175743.

67. Warraich G, Vause TD. First reported case of sextuplets conceived via letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):535-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.040. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25497467.
68. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):e157-e171. doi: 10.1097/AOG.0000000000002656. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2020 Sep;136(3):638. doi: 10.1097/AOG.0000000000004069. PMID: 29794677.
69. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000002640. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Sep;132(3):786. doi: 10.1097/AOG.0000000000002879. PMID: 29794680.
70. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551-66. doi: 10.1056/NEJMoa063971. PMID: 17287476.
71. Honoré GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):785-95. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00014-x. PMID: 10231034.
72. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(2):157-62. doi: 10.3109/00016348209156548. PMID: 7113692.
73. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 5;12(12):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4. PMID: 30521679; PMCID: PMC6517267.

74. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 2005 Jun;20(6):1632-5. doi: 10.1093/humrep/deh822. Epub 2005 Mar 10. PMID: 15760959.
75. March CM, Israel R, March AD. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1978 Mar 15;130(6):653-7. doi: 10.1016/0002-9378(78)90322-8. PMID: 637078.
76. Helmerhorst FM, Van Vliet HA, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA. Intra-uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;2005(4):CD002809. doi: 10.1002/14651858.CD002809.pub2. PMID: 16235303; PMCID: PMC6599852.
77. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017 Sep 1;32(9):1786-1801. doi: 10.1093/humrep/dex234. PMID: 29117321; PMCID: PMC5850297.
78. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 31;2014(10):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4. PMID: 25358904; PMCID: PMC10767297.
79. AMNON BRZEZINSKI, MACHELLE M. SEIBEL, HARRY J. LYNCH, MEI-HUA DENG, RICHARD J. WURTMAN, Melatonin in Human Preovulatory Follicular Fluid, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 64, Issue 4, 1 April 1987, Pages 865–867, <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>
80. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence

- progesterone production. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1012-6. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01008-2. PMID: 14556825.
81. Shi JM, Tian XZ, Zhou GB, Wang L, Gao C, Zhu SE, Zeng SM, Tian JH, Liu GS. Melatonin exists in porcine follicular fluid and improves in vitro maturation and parthenogenetic development of porcine oocytes. *J Pineal Res*. 2009 Nov;47(4):318-23. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00717.x. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19817971.
 82. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616-24. doi: 10.1093/humrep/der092. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21505041.
 83. Papis K, Poleszczuk O, Wenta-Muchalska E, Modlinski JA. Melatonin effect on bovine embryo development in vitro in relation to oxygen concentration. *J Pineal Res*. 2007 Nov;43(4):321-6. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00479.x. PMID: 17910599.
 84. Huang Y, Cheng Y, Zhang M, Xia Y, Chen X, Xian Y, Lin D, Xie S, Guo X. Oxidative stress and inflammatory markers in ovarian follicular fluid of women with diminished ovarian reserve during in vitro fertilization. *J Ovarian Res*. 2023 Oct 23;16(1):206. doi: 10.1186/s13048-023-01293-0. PMID: 37872635; PMCID: PMC10591385.
 85. Liang, C., Zhang, X., Qi, C. *et al.* UHPLC-MS-MS analysis of oxylipins metabolomics components of follicular fluid in infertile individuals with diminished ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol* 19, 143 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00825-x>
 86. Bouet PE, Boueilh T, de la Barca JMC, Boucret L, Blanchard S, Ferré-L'Hotellier V, Jeannin P, Descamps P, Procaccio V, Reynier P, May-Panloup P. The cytokine profile of follicular fluid changes during ovarian ageing. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Apr;49(4):101704. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101704. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32028036.

87. Rizzo P, Raffone E, Benedetto V. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Jun;14(6):555-61. PMID: 20712264.
88. Reiter RJ, Sharma R, Romero A, Manucha W, Tan DX, Zuccari DAPC, Chuffa LGA. Aging-Related Ovarian Failure and Infertility: Melatonin to the Rescue. *Antioxidants* (Basel). 2023 Mar 11;12(3):695. doi: 10.3390/antiox12030695. PMID: 36978942; PMCID: PMC10045124.
89. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Aasada H, Yamagata Y, Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012 Jan 26;5:5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5. PMID: 22277103; PMCID: PMC3296634.
90. Jahromi BN, Sadeghi S, Alipour S, Parsanezhad ME, Alamdarloo SM. Effect of Melatonin on the Outcome of Assisted Reproductive Technique Cycles in Women with Diminished Ovarian Reserve: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2017 Jan;42(1):73-78. PMID: 28293053; PMCID: PMC5337768.
91. Luddi, A., Capaldo, A., Focarelli, R. *et al.* Antioxidants reduce oxidative stress in follicular fluid of aged women undergoing IVF. *Reprod Biol Endocrinol* 14, 57 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0184-7>
92. Boz, İlay. *Yaşlı fare ovaryumunda melatoninin PTEN/PI3K/AKT yolağına etkisi*. MS thesis. Pamukkale University, 2024.
93. Li X, Wang H, Wu Y, Zou L, Deng S, Fu X, Huang T, Shen C, Wu T, Cai W. A novel mouse model of PEDF-associated serious liver inflammation, hepatic tumorigenesis and cardiovascular injury mimics human nonalcoholic steatohepatitis. *Genes Dis*. 2023 Mar 23;11(1):11-14. doi: 10.1016/j.gendis.2023.01.011. PMID: 37588234; PMCID: PMC10425780.
94. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, Li F. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol*. 2021

Dec;236(12):7966-7983. doi: 10.1002/jcp.30468. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34121193.

95. Sellix MT. Circadian clock function in the mammalian ovary. *J Biol Rhythms*. 2015 Feb;30(1):7-19. doi: 10.1177/0748730414554222. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25367899.

