



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ**

**DÜŞÜK OVER REZERVLI KADINLARDA İSKEMİ  
MODİFİYE ALBUMİN SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ İLE  
OKSİDATİF STRESS DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Nazan KAPICI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM HASTANESİ**

**DÜŞÜK OVER REZERVLI KADINLARDA İSKEMİ  
MODİFİYE ALBUMİN SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ İLE  
OKSİDATİF STRESS DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Nazan KAPICI**

**Tez DanıŐmanı  
Prof. Dr. M. Gülnur ÖZAKŞIT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve ilgisini yakından hissettiren kliniğimizin idari sorumlusu sayın Prof. Dr. Melike Doğanay'a ve eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Hacer Cavidan Gülerman'a, tez hazırlama aőamasında deneyim ve bilgisinden faydalandığım ve bana daha az kötüsü değil, daha iyisi için her türlü desteği veren tez danıőman hocam sayın Prof. Dr. Müzeyyen Gülnur Özakşit'e ve değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Serkan Kahyaoğlu'na,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen özellikle annem olmak üzere ailemin tüm üyelerine minnetle teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Nazan KAPICI

Ankara, 2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT .....	vii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. DÜŞÜK OVER REZERVİ (DOR) .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Klinik.....	8
2.1.4. Tanı .....	9
2.1.5. Tedavi.....	13
2.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) .....	15
2.3. TİYOL DİSÜLFİT HEMOSTAZI (TDH) .....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
3.1. ÇALIŞMANIN ETİK KURULU .....	22
3.2. HASTA SEÇİMİ .....	22
3.3. ÇALIŞILACAK PARAMETRELER VE ÇALIŞMA YÖNTEMİ .....	22
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>46</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>61</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>62</b>
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	62

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AMH</b>	: Anti müllerien hormon
<b>AFC</b>	: Antral folikül sayımı
<b>BMI</b>	: Beden kitle indeksi
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DOR</b>	: Düşük over rezervi
<b>E2</b>	: Estrodiol
<b>FSH</b>	: Folikül stimule edici hormon
<b>EAA</b>	: Eğri altında kalan alan
<b>GAST</b>	: GnRH stimülasyon testi
<b>GnRH</b>	: Gonodotropik hormon
<b>HRT</b>	: Hormon replasman tedavisi
<b>H2O2</b>	: Hidrojen peroksite
<b>IMA</b>	: İskemi ile modifiye albümin
<b>IVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>LH</b>	: Lüteinleştirici hormon
<b>NT</b>	: Naturel tiyol
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptifler
<b>PCOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SHBG</b>	: Seks hormon bağlayıcı globülin
<b>TSH</b>	: Tiroit stimule hormon
<b>TDH</b>	: Tiyol disülfid hemostazı
<b>TT</b>	: Total tiyol

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b>	DOR ile birliktelik gösteren otoimmün hastalıklar .....	5
<b>Tablo 4.1.</b>	Grupların yaş, ağırlık, boy ve BMI açısından karşılaştırılması .....	25
<b>Tablo 4.2.</b>	Grupların ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi geçirme sıklıklarının karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 4.3.</b>	Grupların infertilite yılı ve uygulanan IVF sayılarının karşılaştırması ...	26
<b>Tablo 4.4.</b>	Grupların bazal hormon düzeylerinin karşılaştırması.....	27
<b>Tablo 4.5.</b>	Grupların AFC sıklıklarının karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4.6.</b>	Grupların Sperm analizlerinin karşılaştırması .....	27
<b>Tablo 4.7.</b>	Grupların KOH protokollerinin karşılaştırması.....	28
<b>Tablo 4.8.</b>	Grupların Trigger tipi karşılaştırması.....	28
<b>Tablo 4.9.</b>	Grupların stimülasyon süreleri, trigger günü endometriyum kalınlıkları ve hormon profillerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4.10.</b>	Grupların stimülasyon sonrası oosit ve embriyo sayılarının karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4.11.</b>	Tedavi sonrası gebelik durumlarının karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 4.12.</b>	Tedavi sonrası abortus sıklıklarının karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 4.13.</b>	Grupların serum sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 4.14.</b>	Grupların folikül sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 4.15.</b>	DOR'lu grupta oosit, M2 ve PN sayılarının Tiyol ve İMA düzeyleri ile korelasyonu .....	33
<b>Tablo 4.16.</b>	Serum sıvısındaki Tiyol- disülfid ve İMA düzeylerinin EAA, cut-off, sensitivite ve spesifite sonuçları .....	34
<b>Tablo 4.17.</b>	Folikül sıvısındaki Tiyol- disülfid ve İMA düzeylerinin EAA, cut-off, sensitivite ve spesifite sonuçları .....	34
<b>Tablo 4.18.</b>	Grupların serum sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 4.19.</b>	Grupların folikül sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	36

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Normal albümin yapısı .....	15
Şekil 2.2. Disülfid bağlantıları.....	18
Şekil 4.1. Grupların serum sıvısındaki İMA düzeylerinin karşılaştırılması .....	32
Şekil 4.2. Grupların folikül sıvısındaki İMA düzeylerinin karşılaştırılması .....	32
Şekil 4.3. Serum sıvısı Tiyol- disülfid ve İMA düzeylerinin ROC analizi.....	33
Şekil 4.4. Folikül sıvısı Tiyol- disülfid ve İMA düzeylerinin ROC analizi.....	34



## ÖZET

### **Düşük Over Rezervli Kadınlarda İskemi Modifiye Albumin Seviyesinin Ölçümü İle Oksidatif Stres Düzeyinin Araştırılması**

Düşük over rezervinin (DOR) etiyojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. DOR gelişiminde yaş, otoimmünite, genetik, idiyopati, iyatrojenez ve oksidatif stres gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

**Amaç:** DOR tanısı almış olan kadınlarda, iskemi modifiye albüminin (İMA) folikül sıvılarındaki düzeyini ölçmeyi ve DOR ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada DOR (n=40) ve erkek faktörlü infertilite kontrol grubu (n:40) oluşturuldu. Gruplar arasında natural tiyol (NT), total tiyol (TT), disülfid, NT/TT oranı, disülfid/NT oranı, disülfid/TT oranı ve İMA düzeyleri kıyaslandı.

**Bulgular:** DOR'lu grupta serum NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfid/NT, disülfid/TT düzeyi anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ). Grupların disülfid düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). DOR'lu grupta folikül sıvısında NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfid, disülfid/NT, disülfid/TT düzeyi anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ). DOR'lu grupta İMA düzeyleri hem serum hemde foliküler sıvıda anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** DOR'lu hastalarda İMA düzeyinin yükseldiği ve Tiyol-disülfid dengesinin oksidatif yönünde değişim gösterdiği bulunmuştur. Belirlenen seviyelerin follikül sıvısında daha yüksek düzeylerde olması, özgüllük ve duyarlılığın bu örneklerde daha yüksek çıkması sebebiyle oksidatif sürecin folliküller içerisinde daha fazla olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Düşük over rezervi, tiyol/disülfid homeostazisi, iskemi modifiye albümin

## ABSTRACT

The etiology of Diminished Ovarian Reserve (DOR) is still not fully understood. Many factors such as age, autoimmunity, genetics, idiopathy, iatrogenesis and oxidative stress play a role in the development of DOR.

**Objectives:** We aim to measure the level of ischemia modified albumin (IMA) in follicular fluids in women diagnosed with DOR and investigate its relationship with DOR.

**Materials and Methods:** In this study, DOR (n=40) and male factor infertility control group (n:40) were created. Natural thiol (NT), total thiol (TT), disulfide, NT/TT ratio, disulfide/NT ratio, disulfide/TT ratio and IMA levels were compared between the groups.

**Results:** While serum NT, TT, NT/TT ratio was significantly higher in the DOR group, disulfide/NT, disulfide/TT levels were significantly lower ( $p<0.05$ ). No difference was found between the disulfide levels of the groups ( $p>0.05$ ). While the NT, TT, NT/TT ratio in the follicular fluid was significantly higher in the DOR group, the disulfide, disulfide/NT, disulfide/TT levels were significantly lower ( $p<0.05$ ). In the DOR group, IMA levels were found in both serum and follicular fluid. was found to be significantly higher ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It was found that the IMA level increased in patients with DOR and the thiol-disulfide balance changed in the oxidative direction. The fact that the determined levels are higher in the follicular fluid indicates that the oxidative process is greater in the follicles, since the specificity and sensitivity are higher in these samples.

**Key words:** Low ovarian reserve, thiol/disulfide homeostasis, ischemia modified albumin

# 1. GİRİŞ

Düşük over rezervi (DOR), 40 yaşın altında oosit sayısında ve kalitesinde bir azalma olarak tanımlanır. Benzer yaş popülasyonu ile kıyaslandığında over stimülasyonuna zayıf yanıt verildiğini gösterir (1). Tüm infertil kadınlarda DOR görülme sıklığı farklı yaş gruplarında %6 - %64 arasında değişim göstermektedir (2). DOR'un etiyojisi hala tam olarak anlaşılammış olup; yaş, otoimmünite, genetik, idiyopati, iyatrojenik ve oksidatif stres gibi birçok faktör ile ilişkilendirilmiştir (3).

Normal üreme için belirli düzeylerde oksijen radikalleri gerekliken, oksijen radikallerinin artan düzeyleri üreme hücrelerine zarar verir. Artan bu serbest oksijen radikalleri hücrenin neredeyse tüm bileşenlerini (protein, lipitler, nükleik asitler ve karbonhidrat yapıları vb.) bozar ve mitokondriyal hasara yol açarak enerji üretimini azaltır. Bu durum enerjiye bağımlı bir süreç olan oosit olgunlaşmasını ve dolayısıyla oosit döllenenmesini olumsuz etkiler (4, 5).

Tiyoller, merkaptanlar olarak bilinen organik bileşik sınıfı grubunda olup, hücrelerdeki herhangi bir işletim sistemi durumunda kritik bir role sahiptir. Oksidatif reaksiyona oksidanlar yoluyla girerek disülfid bağları oluştururlar. Bu nedenle disülfidler hücrede antioksidan göstergesi olarak kabul edilmektedir (6). Tiyol/disülfid oranı, antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, enzimatik aktivite düzenlemesi, apopitoz ve hücrel sinyalleşme mekanizmalarında kritik bir işleve sahiptir (7). Ayrıca tiyol/disülfid homeostazi'nı (TDH) dinamiklerini anlamak önemlidir; çünkü anormalliği çeşitli hastalıkların patogenezi hakkında bilgi sağlar (8).

Vücutta iskemik durumlar geliştiğinde serum albümin yapısının değiştiği, iskemi modifiye albümin (İMA) adı verilen yeni bir albümin türevi oluştuğunu göstermektedir. İskemi kaynaklı oksijen etkilenen vücut kısmında, albüminde N-terminalinde yapısal bir değişikliğe yol açarak İMA üreten reaktif oksijen türlerinin üretimini içeren bir dizi reaksiyona yol açar (9). Bu nedenle İMA, birçok hastalığın değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres infertilite abortus, preeklampsi ve Diyabetes Mellitus (DM) ilişkili konjenital

malformasyonlar ile ilgili olup, oksidatif stres ile artan biyobelirteçlerin yükselmesine yol açar (9).

Biz bu çalışmada, DOR tanısı almış olan kadınlarda, IMA'nın folikül sıvılarındaki düzeyini ölçmeyi ve DOR ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktayız.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DÜŞÜK OVER REZERVİ (DOR)

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

İlk olarak 1986 yılında Coulam ve ark. tarafından yapılan çalışmada, reproduktif çağıdaki kadınların over sayısındaki azalma DOR olarak tanımlandı. 40 yaşından önceki kadınlarda DOR görülme riski %1'dir (10). DOR görülme sıklığı yaşa göre değişmekte olup, 18-25 yaş aralığında 1:10.000, 25-30 yaş grubunda 1:1000, 35-40 yaş aralığında ise 1:100'dür. DOR vakalarının yaklaşık %15'i genetik bir etiyolojik faktörle ilişkilidir (11). Epidemiyolojik çalışmalar, etnik kökene bağlı olarak DOR'un oluşumunda farklılıklar olduğunu göstermiştir. En yüksek oranda beyaz ırklı kadınlarda, Afrika kökenli Amerikalı ve İspanyol kökenli kadınlarda görülür (10).

#### 2.1.2. Etiyoloji

Düşük over rezervinin çoğu zaman etiyolojisi bilinmez. Bununla birlikte sebebi bilinen etiyolojik nedenler altı temel başlık altında toplanmaktadır (10).

1. Genetik anormallikler
2. Otoimmünite ve metabolik bozukluklar
3. Enfeksiyonlar
4. İyatrojenik
5. Çevresel faktörler
6. Diğer faktörler

#### Genetik anormallikler

Genetik nedenler, DOR'ların %10,8'inden sorumludur. Genetik faktörler kendi içinde kromozomal ve gen anormallikleri olarak ikiye ayrılır (12). Genetik faktörlerin %90'ı X ve Y kromozomundaki mozaizmi içeren sayısal anormalliklerdir. Geri kalan %10 ise X kromozomu üzerindeki translokasyon, delesyon ve diğer yapısal anormalliklerdir (13).

Turner sendromu, X-monozomları, birinci grupta en sık görülen anormalliktir. Klinik olarak primer amenore, kısa boy ve boyunda perdelenme veya kübitus valgus gibi karakteristik fenotipik özelliklerle kendini gösterir. Gonadlar disgenetikdir ve fibröz dokudan oluşur. Normal over fonksiyonunun etkili olabilmesi için, iki adet X kromozomu gereklidir. DOR tanısı alan hastalarda kromozom analizi önerilir (14).

Frajlil-X sendromu, FMR1 geninin 5' UTR'sinde 55-200 CGG tekrarı olduğunda kırılğan bir X ön mutasyonu meydana gelir. 200'den fazla tekrarla karakterize edilen tam mutasyonlarda gen metilasyon yoluyla etkisiz hale gelir ve Frajlil X sendromuna yol açar. Aynı zamanda erkekler arasında en yaygın kalıtsal sakatlık nedenidir. Bu durum 148 kadında bir görülür ve X'e bağlı geçiş gösterir. Bu bireylerin %20-30'unda DOR riski mevcut olup, bu hastalar aynı zamanda mental retardasyon riski taşır. DOR sebebiyle takip edilen hastalar Frajlil-X sendromu açısından taranmalıdırlar (15).

Saf gonadal disgenezi (46,XX) ve Swyer sendromu (46,XY) gonad gelişim bozukluğuna yol açabilir. Etkilenen hastaların overleri fonksiyonel olmayıp, bireyler primer amenore şikayeti ile başvururlar. Y kromozomu mozaizmi olan olgular, gonadoblastom riski altında olduğundan, bu hastalara gonadektomi önerilir (16).

Otozomal gen mutasyonlarının, birçok genin sağlıklı bir folikülogenez veya over fonksiyonu üzerinde etkili olduğu, bu genlerde herhangi bir nedenle meydana gelen mutasyonun ise (otozomal gen mutasyonunun) DOR'a yol açabileceği ifade edilmiştir. Bu gen mutasyonlarının en önemlileri folikülogenez sürecinde aktif olan BMP-15 ve oositlerde granüloza farklılaşması üzerinde etkili, oosit tarafından salgılanan bir büyüme faktörü olan otozomal GDF9'dur (17). Daha az yaygın olan genler ise AIRE, STAR, CYP17A1, CYP19A1, eIF2B, NOG, ATM, PMM1 ve BMPR1B genleridir. Otozomal gen mutasyonları çok nadirdir ve rutin tarama önerilmez (16).

## Otoimmünite ve Metabolik Bozukluklar

Otoimmünite DOR'un %30'undan sorumludur. Otoimmün bozukluklar her zaman DOR yapmak zorunda değildirler veya diğer endokrin bozukluklar (esas olarak adrenal yetmezlik, Hashimoto tiroiditi ve tip 1 DM) ile birliktelik gösterebilir (10).

Düşük over rezervi gelişen hastaların çoğunda, endokrin bezleri ve diğer organlarda reaksiyon oluşturan poliglandüler otoimmün yetmezliğe yol açan tip 1 ve tip 2 otoantikörler mevcuttur. DOR ile birlikte otoimmün hastalık görülme sıklığı % 10-55 düzeyindedir. Bu otoimmün hastalıklar endokrin ve non-endokrin fonksiyon bozukluğuna yol açabilirler (13).

**Tablo 2.1.** DOR ile birliktelik gösteren otoimmün hastalıklar

<b>Endokrin</b>	<b>Non-endokrin</b>
Tiroidit	Kronik kandidiyazis
Adrenal yetmezlik	Kronik aktif hepatit
Hipofizit	Primer biliyer siroz
Hipoparatiroid	Trombositopenik purpura
Diyabetes mellitus	Vitiligo
	Alopesi
	Otoimmün hemolitik anemi
	Pernisiyöz anemi
	Sistemik lupus eritematozis
	Romatoid artrit
	Crohn hastalığı
	Sjögren sendromu
	Myasthenia gravis

Otoimmün bozukluklar ile birlikte görülen en sık endokrin bozukluk tiroit bozukluklarıdır. Tiroit fonksiyon bozukluğu, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %15'inde görülür. Tiroit fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda otoimmün reaksiyonlarının yanında gelişen hipotroidinin de DOR'a yol açabileceği bildirilmiştir. Overler üzerinde tiroit ile ilgili reseptörlerin varlığı, tiroit hormonlarının over gelişiminde önemini ortaya koymaktadır. Tiroit hormon

eksikliğinde over atrofisi ve anti müllerien hormon (AMH) üzerinden over sayısı ile ilişkilendirilmiştir (18).

Adrenal yetmezlikle seyreden addison hastalığı da, DOR ile birliktelik gösteren diğer bir otoimmün hastalıktır. Addison hastalığına yol açan antikorlar, ovaryan dokulara karşı oluşan otoantikorlar ile benzer yapıdadır. DOR gelişen kadınlarda zona pellüsida, lüteinleştirici hormon (LH) reseptörü, folikül stimule edici hormon (FSH) reseptörü ve diğer ovaryan kaynaklı dokulara karşı otoantikorlar geliştiği bildirilmiştir (19). DOR'lu kadınlarda teka hücrelerinde immün infiltrasyon ile birlikte otoimmün ooforit geliştiği görülmektedir. Bu durum hormon dengesizliği ile birlikte dalgalanan over fonksiyonuna da yol açmaktadır. Otoimmün ooforit tespit edilen DOR'lu kadınların tamamına yakınında anti-adrenal antikor varlığı ve/veya addisona bağlı steroid eksikliği bildirilmiştir (20).

### **Enfeksiyonlar**

Başta virüsler olmak üzere bazı patojenlerin gonadlara etki ederek DOR'a yol açabilecekleri bilinmektedir. Puberte sonrası dönemde kabakulak ile enfekte olmuş kadınlarda, DOR gelişme sıklığının %3-7 arasında olduğu bildirilmiştir. Varisella, sitomegalovirüs ve human immunodeficiency virusünde ooforite neden olduğu ve DOR'a yol açtığı ifade edilmektedir. Bakteriyal etkenlerden tüberküloz, sıtma, suçiçeği ve shigellanında ooforite yol açığı belirtilmiştir (13, 16).

### **İyatrojenik sebepler**

İyatrojenik olarak DOR'un en sık sebebi onkolojik hastalara verilen radyoterapi ve/veya kemoterapidir (21). Uygulanan radyasyonun dozu ve alanı, overlerde oluşturduğu hasar ve hastanın yaşı DOR gelişimi ile ilgili faktörlerdir. Hastanın yaşı arttıkça, overlerin radyasyona karşı duyarlılığı artmaktadır. Planlanan radyoterapide, uygulama alanından pelvik bölgenin çıkartılması veya elektif cerrahi ile over transpozisyonu sağlanması DOR riskini azaltabilir (22).

Kemoterapötik ajanın tipine ve dozuna bağlı olarak primordiyal follikülerde azalma meydana gelebilir. Bu durum DOR'un yaygın nedenlerinden biridir. DOR'un gelişiminin etki mekanizmaları foliküler disfonksiyonu, folikül tükenmesini veya

oosit tükenmesini içerebilir. Alkilleyici ajanlar birçok kanser kemoterapötik rejiminin dayanak noktasını oluşturur ve aynı zamanda ototoksik oldukları da bilinmektedir. Monoklonal antikorlarla hedefe yönelik tedavideki son gelişmeler, kanserli kişiler için sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir (23).

Cerrahi prosedüre ooferektomi eklenmesi veya overlere giden kan akımında olan azalmalar DOR'a yol açabilir. Bilateral endometriomaların laparoskopik eksizyonu sonrası %2,4'ünde DOR geliştiği, bu durumun over endometrioma cerrahisi sonrası serum AMH'de ve over rezervinde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (10).

### **Çevresel Toksinler**

Çevresel toksinlerin en önemlileri alkol ve sigaradır. Tüketilen yiyecekler içerisinde yer alan veya çevresel kirleticiler olarak bilinen bir çok maddenin (Bisfenol A, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, poliklorlu bifeniller, pestisitler, dioksinler, genistein) DOR ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu maddeler overler üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir. Ayrıca çevresel faktörler hipotalamohipofizer aksın pulsatil olarak salgıladığı gonodotropik hormonu (GnRH) baskılayarak, over disfonksiyonuna ve oosit sayısında azalmaya yol açabileceği belirtilmiştir. Sigara ile DOR arasında kesin bir bağlantı gösterilememiş olsa da, sigara içenlerin, içmeyenlere kıyasla 1-4 yıl önce menopoza girdiği bildirilmiştir (24, 25).

### **Diğerleri**

Düşük over rezervi sıklığı, etnik kökenle ve hastaların psikolojik durumu ile ilişkilidir. DOR sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Örneğin; Amerikalılar ve Afrikalılarda %1,4; Japonlar %1 ve Çinlilerde %0,5 oranında DOR bildirilmiştir.

Depresyon ve antidepresan kullanımının erken menapoz ve over fonksiyon bozuklukları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. DOR'un eğitim, medeni durum, beden kitle indeksi (BMI) ve yerleşim bölgesi gibi bir faktörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu konu ile ilgili çalışma sayısı yetersizdir. Obez kadınlarda endojen östrojen yüksek, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) değerleri düşüktür (26).

### 2.1.3. Klinik

Düşük over rezervli hastaların yaklaşık %76'sı ergenlik ve yetişkinlik döneminde düzenli adet kanamaları vardır, zaman içinde döngülerde bozulmalar ve kesintiler meydana gelir (10). DOR'lu hastalarda menstrüel döngünün aralıkları ve over fonksiyonları bozulmuş olabilir. Olguların %20'sinde spontan ovulasyon ve yaklaşık %5-10'unda gebelik gelişebilir (27).

Düşük over rezervli hastalar amenore, oligomenore, östrojen eksikliğine bağlı semptomlar ile başvurabilir. Bununla birlikte birçok hasta asemptomatiktir. Hem primer hem sekonder amenore ile başvuran tüm kadınlarda gebeliğin dışlanması zorunludur. Hastalarda östrojen eksikliğine bağlı olarak birçok semptom vardır. Primer amenore durumu daha az sıklıkta görülür; bu da bu semptomların östrojen eksikliğinden ziyade östrojen yoksunluğuna bağlı olduğunu düşündürür. DOR'lu hastalarda over aktivitesindeki dalgalanmalar nedeniyle semptomlar, geçici, aralıklı ve değişken şiddette olabilir (26).

Hastalarda östrojen çekilmesine bağlı olarak sıcak basması, gece terlemesi, vajinal semptomlar, dispareni, vajinal kuruluk, uyku bozukluğu, duygu durum değişiklikleri, düşük konsantrasyon, kuru gözler, değişen idrar sıklığı, düşük libido ve enerji eksikliği görülebilir (26).

Düşük over rezervli hastalar, normal yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay ve osteoporoz açısından yüksek risk altındadır. Erken östrojen eksikliği kemik mineral yoğunluğunun azalmasına (osteopeni, osteoporoz) neden olur. DOR'lu genç kadınların bile kemik mineral yoğunluğunda önemli bir azalma olması muhtemeldir, bu nedenle bu hastalarda dansitometri testi gereklidir. DOR'lu hastaların, DOR dışı nedenlere (hipertiroidizm, steroid tedavisi, hiperparatiroidizm gibi) bağlı olarak osteoporoz gelişen kadınlardan daha yüksek oranda kırık geliştiği gösterilmiştir. Düşük östrojen seviyeleri metabolik bozukluklarla ilişkilidir, dolayısıyla ateroskleroz, hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler hastalıklar; vajinal kuruluk ve enfeksiyonlar nedeniyle ürogenital atrofi gelişebilir (28).

Düşük over rezervli hastalarda demans sıklığında artış ve bilişsel fonksiyonlarda kayıp gösterilmiştir (29). DOR'lu hastalarda depresyon ve anksiyete

bozukluklarında görülebilir. DOR'lu kadınların en az %20'sinde hipotiroidizm, romatoid artrit, vb. otoimmün hastalıklardan en az biri bulunur. Bu nedenle hastalar değerlendirilirken bu patolojilerin tamamı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle addison hastalığında geç kalınırsa, bu durumlar ölümcül seyredebilmektedir (30).

Düşük over rezervi hasta açısından zor bir durum olması sebebiyle, hastaya yaklaşımda dikkatli olunmalı ve gerekli görülmesi halinde psikiyatrik destek alınmalıdır. Hastalara DOR hakkında bilgi verilirken menapozdan farkları, hastalığının çoğu zaman kalıcı olmadığı ve hastanın gebelik şansı olduğu ifade edilmelidir (26).

#### **2.1.4. Tanı**

Sekonder amenorenin ilk tanısı değerlendirilmesi, amenore veya adet düzensizliklerinin zamanlamasına odaklanan dikkatli bir öykü ve fizik muayeneyi içerir. Menopoz yaşlarının yanı sıra aile üyeleri arasında bilinen DOR ve amenore vakalarını da içeren kapsamlı bir aile öyküsü alınmalıdır. Ailenin erkek üyelerindeki bilişsel bozukluk veya otizme dikkat edilmelidir (26).

Laboratuvar değerlendirmesi, serum gebelik testini ve prolaktin, tirotropin ve FSH düzeylerine yönelik testleri içerir. Yüksek FSH seviyeleri overlerde amenore kaynağına işaret eder ve ilk ölçümden 1 ay sonra serum estradiol (E2) ile eş zamanlı olarak yeniden ölçülmelidir. FSH düzeyi yüksek ve E2 düzeyi düşükse DOR tanısı doğrulanır ve nedeni belirlemek için ileri değerlendirme yapılması gerekir (26).

Düşük over rezervli hastalarda istenmesi gereken testler statik (FSH, E2, inhibin B, AMH hormon testleri) ve dinamik testler [Klomifen sitrat testi, GnRHa stimülasyon testi (GAST), Eksojen Follikül stimulan hormon (FSH) stimülasyon testi] olarak ikiye ayrılır. Aynı zamanda ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir.

Ultrasonografide hastanın antral folikül sayımı, over hacmi ölçümü ve ovaryan kan akımı doppler indeksleri incelenmelidir (5,6).

Overlerdeki oosit sayısının azalmaya başlaması ile inhibin ve FSH artışı meydana gelmektedir. Bazal FSH düzeyi en sık kullanılan ölçüt olup, siklusun 2-4. gününde bakılması uygundur. Normal aralıkları 5-10 IU/ml olarak kabul edilir. FSH düzeyinin 10 IU/ml'nin üzerinde olması uygunsuz ovaryan yanıtı ve konsepsiyon

başarısızlığını gösterir. FSH düzeyinde bir kez olan yükselme bile DOR yönünden anlamlı olmaktadır. Yaşı ilerleyen kadınlarda granüloza hücreleri kaynaklı inhibin B'nin salgılanmasının azalması sebebiyle artış göstermektedir (31).

Bazal E2 düzeyinin siklusun 3.gününde bakılması uygundur. Tek başına testin güvenilirliği düşük olmakla birlikte, E2 düzeyinin 80pg/ml üzerinde olması patolojik olarak kabul edilir. Tek başına güvenilir olmaması sebebiyle FHS ile birlikte bakılması önerilir. FSH düzeyinin normal olduğu durumlarda E2 düzeyinin yüksek olması ovaryan yanıtın kötü olduğunun göstergesidir (32).

Serum AMH'ın kaynağı, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleridir. AMH düzeyi over rezervi göstergesi olduğu gibi, AMH folikül gelişiminin de otokrin-parakrin düzenleyicidir. AMH'ın ölçüm zamanı siklusten bağımsız olup, siklusun herhangi bir anında bakılabilir. Oral kontraseptif kullanımı, GnRH agonist kullanımı ve obezite ile düzeyleri değişebilmektedir. Düzeyinin 1 ng/dl'nin altında olması DOR, 1-3.5 ng/dl arasında olması iyi over rezervini ve 3,5 ng/dl'nin üzerinde olması artmış ovaryan yanıtı gösterir (31)

Serum İnhibin B, küçük antral foliküllerin foliküler fazında salınır. Düşüklüğü over rezervinin bir diğer göstergesidir. Siklusun 3.gününde 45pg/ml altında olması DOR göstergesidir. Bununla birlikte testin güvenilirliği düşüktür.

Klomifen Sitrat Challenge testinde, siklusun 3. ve 10.günlerinde FSH düzeyine bakılır. Hastaya bu süreç zarfında (5. ve 9. günleri arasında) 5 gün süreyle 100 mg klomifan sitrat verilir. Hastanın ilk ve ikinci ölçümdeki FSH düzeyi toplamı 26 IU/ml'den fazlaysa veya ikinci FHS değeri 10 IU/ml'den büyükse DOR kabul edilir (33).

GnRH Agonist Stimülasyon (GAST) testinde; GnRH'ın hipofizdeki flare-up etkisine bağlı olarak FSH, LH ve E2 artışına bakılır. Hastaya siklusun ikinci günü 1mg GnRH agonisti uygulanarak takip eden günlerde E2 düzeyleri ölçülür. E2 seviyesinin iki kat veya daha fazla oranda artması durumunda over rezervi yeterli kabul edilir.

Eksojen FSH ovaryan rezerv testi; EFORT testi olarak ta bilinir. İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinin cevabının yeterliliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Hastadan siklusun üçüncü gününde FSH ve E2 ölçümü yapıldıktan

sonra, 300 IU FSH uygulanır. Bir gün sonra serum E2 düzeyi ölçülerek, artış düzeyine bakılır. E2 düzeyindeki artış 30pg/ml'den fazla ise IVF'e cevabının iyi olduğu kabul edilir.

Antral folikül sayımı (AFC); erken foliküler fazda sayılan antral foliküllerin sayısı klinik açıdan oldukça önemlidir. Büyüklüğü 2-10 mm olan iki overdeki toplam AFC sayısı 4 ün altında ise kötü ovaryan yanıtı gösterir. Bununla birlikte gebeliğin öngörülmesinde kullanılamaz.

Bakılması gereken diğer belirteç ise over volümüdür. Ovaryan volüm ölçümü; overin uzunluk, genişlik, derinlik çarpımı ile hesaplanır. DOR hakkında kısıtlı bilgi sağlar (33).

Düşük over rezervli kadınlarda, otoimmün hastalıkların birlikteliği göz önüne alındığında serumda geniş bir hormon paneli [Tiroit stimulan hormon (TSH), fT3, fT4, prolaktin, kortizol, insülin, AntiTPO, Anti-TG, FSH, LH, E2 anti-adrenal antikorlar] bakılmalıdır (28).

Geçmişte DOR vakalarının %70'inden fazlasının idiyopatik kökenli olduğu düşünülürken; günümüzde yapılan bilimsel çalışmalar en az %30'unun genetik bir nedene bağlanabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar tüm genomun/ekzomun dizilenmesi, normal gonadogenez, oogenez, folikülogenez, mitokondriyal ve bağışıklık fonksiyonu, metabolizma, apopitoz, DNA replikasyonu ve onarımında (BRCA1 ve BRCA2 dahil) rol oynayan yeni gen mutasyonları, mRNA işlenmesi, hücre döngüsünün ilerlemesi, mayoz bölünme ve hormonal sinyalleme içerir (34-37). Bazı merkezler, hastaları yaygın olarak tanımlanan genetik varyantlar açısından taramak için standart bir teşhis paneli kullanır, ancak rutin klinik uygulamada genetik testler genellikle karyotip ve Fragil X geninin premutasyonunun taranması ile sınırlıdır.

Turner sendromu (X kromozomu kaybı) DOR'un iyi bilinen nedenlerinden biridir. Bu nedenle tüm hastalara karyotip analizi istenmelidir. Turner sendromu daha çok primer amenore ile ilişkili olsa da; hastaların %10-20'sinde X kromozomunun kısmi kaybı, X kromozomunun uzun kolunun terminal silinmesi veya X otozomal translokasyonları gibi durumlar mevcut olabilir. Bu klinik durumlar sekonder amenore ile ilişkilidir (38).

Frajil X sendromu FMR1 kodlayan genin premütasyonunu taşıyanların %20'sinde DOR gelişir. Bu nedenle DOR sebebiyle takip edilen kadınların tanınasal değerlendirmesinde rutin olarak FMR1 genetik taşıyıcı analizi de önerilmektedir (39). Klinisyenler Frajil-X premütasyonunda nörogelişim ve kardiyovasküler bozukluklar (örn. otonomik disfonksiyon, hipertansiyon ve kardiyak aritmi) dahil ilişkili bozuklukların farkında olmalıdır (40).

Rutin uygulamada, karyotip ve Frajil-X premütasyon durumunun belirlenmesinin ötesinde ek genetik tarama, spesifik bir sendromun klinik özelliklerinin varlığına bağlıdır ve rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, ailede erken menopoz veya DOR öyküsü ek genetik taramayı hak edecektir. Birinci derece akrabada DOR varsa genetik bozukluk olasılığı 6 ila 12 kat artar. Test pozitif çıkarsa, kadın aile üyelerinde doğurganlığın korunması konusunda aile danışmanlığı endikedir (38).

Otoimmünite bağlamında, over aktivitesinde beklenenden daha sık görülen dalgalanmalar, nispeten yüksek over rezervi ve nispeten düşük FSH düzeyi ile ilişkilidir. Otoimmün poliendokrin sendromlar, diğer endokrinopatilerle birlikte DOR'u da içerir. Addison hastalığını ve tip 1 DM'yi içerir. Otoimmün DOR tek başına veya endokrin olmayan sistemik otoimmün bozukluklarla birlikte ortaya çıkabilir. Tiroit peroksidaz antikorları ve tirotropin, adrenal 21-hidroksilaz antikorları ve açlık kan şekeri veya glikolize edilmiş hemogloblin düzeylerinin test edilmesi önerilir. Düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle overyan antikor testi endike değildir (41, 42).

Otoimmün bozukluklar için uygulanan siklofosfamid tedavisi oosit foliküllerinde toksik etkilere neden olabilir ve birincil ovaryan yetmezliğine katkıda bulunabilir. Radyoterapi, kemoterapi ve pelvik cerrahi de DOR'a yol açabilir. Etkiler hastanın yaşına, tedavi sırasındaki over rezervine ve tedavinin türüne, dozuna ve süresine bağlıdır. Ek nedenler arasında çevresel kimyasallara (örn. falatlar, bisfenoller ve dioksinler) toksik maruziyet; genellikle bebeklik döneminde teşhis edilen nadir bir metabolik bozukluk olan galaktozemi; ve kabakulak veya insan immün yetmezlik virüsü ile enfeksiyon 40 yaş altı kadınlarda iki taraflı salpingo-ooferektominin sonuçları fizyolojik olarak gelişen DOR'dan farklıdır. Geçiş aniden

meydana gelir, over hormonlarının tamamen kaybolmasıyla sonuçlanır ve kalıcı doğurganlık kaybına neden olur. Bu hastalarda etyolojiye yönelik tetkik istenmelidir (26).

### **2.1.5. Tedavi**

Düşük over rezervinin etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için; psikolojik danışmanlığı, semptomların yönetimi, hormon replasman tedavisi (HRT), doğum kontrolünün sağlanması, doğurganlığa yardımcı olmayı ve spesifik nedene bağlı olarak aile genetik danışmanlık yönetimini içerir. DOR tanısı konduktan sonra, hastaya empati ve şefkat ifadelerinin yanı sıra; görüşmenin yüz yüze yapılması esastır. Klinisyen-hasta karşılaşmasında soruların yanıtlanması ve seçeneklerin tartışılması için hastaya yeterli zamanın sağlanması gerekir. Beklenmeyen infertilite anksiyete ve depresyon semptomlarını hızlandırabileceğinden, psikolojik danışmanlık derhal başlatılmalıdır (30). Östrojen eksikliği oluşan hastalarda depresif semptomlar, anksiyete ve ruh hali değişimleri daha agresif seyirli olabilir (43).

Düşük over rezervli hastalar, kemik metabolizma bozuklukları ve kardiyovasküler hastalıklar, psikolojik bozukluklar, infertilite, seksüel fonksiyon bozukluğu ve diğer otoimmün hastalıklar açısından da değerlendirilmesi ve uygun tedavilerin düzenlenmesi gereklidir.

Kontrendike bir durum olmayan hastalarda semptomların giderilmesi, kemik sağlığı ve muhtemelen kardiyovasküler faydalar için HRT başlanmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda tanı konulduktan sonra zaman kaybetmeden HRT'ye başlanması, doğal menopoza giren kadınlara önerilenlerden daha yüksek dozlarda östrojen reçete edilmesi önerilmektedir. Başlanan HRT tedavisi doğal menopoz yaşına kadar devam edilmelidir. HRT tedavisinde ilk tercih östrojen olup; karaciğer eliminasyonundan kaçınabilmek amacıyla transdermal ya da transvajinal E2 önerilmektedir (42, 43).

Oral kontraseptifler (OKS), fizyolojik hormon replasman tedavisine kıyasla daha fazla oranda steroid içerdiğinden; yüksek kan basıncı, inme, tromboemboli, kötü lipit profili, subaraknoid kanama, emboli gibi birçok yan etkiye yol

açabilmektedir. Ayrıca, OKS'ler de bir haftalık hormonsuz aralığın olması nedeniyle, kadınlar bu süreçte menopozun istenmeyen yan etkilerine maruz kalabilirler (44).

Hastanın tercihine bağlı olarak endometriyal koruma birkaç yolla sağlanabilmektedir. Hasta hamile kalmak istiyorsa ayda 12 ila 14 gün boyunca sentetik progestojen yerine mikronize progesteron kullanılması önerilir. Yüksek dozda östrojen alan genç kadınlarda endometriyal korumaya ilişkin uzun süreli çalışmalar yapılmadığından ara kanamalar değerlendirilmeli, progestojen tedavisine uyum vurgulanmalı ve endometrial izleme düşünülmelidir. Döngüsel progestojen tedavisi sırasında veya tamamlanmaya yakın bir zamanda çekilme kanamasının olmaması, gebelik testi yapılmasının bir göstergesidir. Gebelik oluşmuşsa HRT kesilmelidir.

Endojen östrojenin erken yoksunluğu, artan osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve bilişsel işlev bozukluğu riskleriyle ilişkilidir. DOR gelişen genç kadınları kapsayan çalışmalarda, günde 100 ila 150 µg dozlarda uygulanan transdermal E2'nin kemik yoğunluğunda önemli artışlara neden olmuştur (45). Başka bir çalışmada, 3 yıl boyunca DOR'a yönelik östradiol tedavisi alan gruptaki kemik yoğunluğu, kontrol grubuyla benzer olarak bildirilmiştir (46).

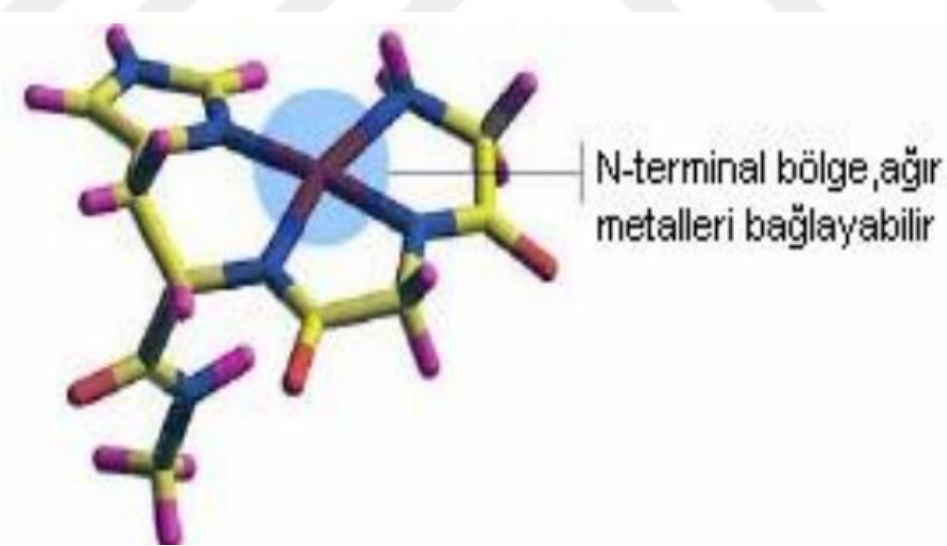
Erken menopoz, Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji tarafından kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir faktör ve cinsiyete özgü benzersiz bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (47). Yapılan bir meta analizde kardiyovasküler hastalık olaylarının riski, 40 yaşından önce menopoza giren kadınlarda, 50 veya 51 yaşında menopoza giren kadınlara göre yaklaşık %50 daha fazla olarak saptanmış; menopozdan sonraki bir yıl içinde HRT'ye başlanan ve 10 yıldan fazla süre tedavi alan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı belirtilmiştir (48). 45 yaş ve altında iki taraflı salpingo-ooferektomi yapılan hastalarda başlanan HRT'nin osteoporoz riskinde azalma sağladığı bildirilmiştir (49). Yapılan bir çalışmada da 45 yaşından önce iki taraflı salpingo-ooferektomi geçirmiş kadınlar arasında, östrojen tedavisi alan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranında azalma olduğu saptanmıştır (50).

Gebelik amacıyla HRT başlanan DOR'lu hastalarda; kadınların %50- 75'inde aralıklı olarak sikluslerin başladığı, %25-50'sinde sikluslerin geri geldiği ve %5-

10'unda hamileliğin görüldüğü bildirilmiştir (51). Gebelik planlamayan hastalarda eğer siklusler yeniden başlamış ise, beklenmedik doğurganlık oluşabileceği göz önüne alınmalı ve uygun kontrasepsiyon önerilmelidir. DOR'lu hastalarda doğurganlık ihtimalinin düşük olduğu göz önüne alındığında, aile kurma fırsatları donör oositlerin veya embriyolarının evlat edinilmesi veya kullanılmasına odaklanılmalıdır. Retrospektif çalışmalar, yeterli sayıda folikül bulunan kadınlarda dondurulmuş embriyo transferi, oosit veya over dokusunun dondurularak saklanması ile in vitro fertilizasyonun dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (52, 53).

## 2.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA)

Albümin insan vücudunda en çok bulunan proteinlerden biri olup, yaklaşık %40'ı kan dolaşımındadır (Şekil 21). Albümin ayrıca lenf, interstisyel ve beyin omurilik sıvılarının da önemli bir bileşenidir. Albümin karaciğerde günlük 10-12 gram oranında sentezlenir ve toplam proteinlerin yaklaşık %25'ini oluşturur. Ayrıca böbrekler, bağırsaklar, pankreas, lenf bezleri meme ve üreme dokularında da az miktarda da olsa albümin sentezlenebilir (54, 55).



Şekil 2.1. Normal albümin yapısı

Oksidatif stres, ROS üretimi ve asidoz gibi iskemik olaylarda albüminin yapısında bazı değişiklikler meydana gelir. (56). N-terminal dizisinin geçiş metallerine (özellikle kobalt) olan ilgisi azalır. Bu albümin çeşidine iskemi modifiye edilmiş albümin (İMA) adı verilir (57). Asp1'in a-amino grubu, bir karboksil grubunun ayrışması ve bir proton salınmasının neden olduğu nükleofilik özellikler

sergiler. Asp1 amin nitrojenin Ala2 ve His3 arasındaki peptit bağının karbonili üzerindeki nükleofilik saldırısı, bunun bölünmesine ve bir siklik dipeptidin salınmasına yol açar. Sonuç olarak, kesik albümin geçiş metali iyonlarını bağlayamaz (58).

İskemi modifiye albümin oluşumu için ön görülen diğer bir mekanizma ise; iskemi sonucu oluşan asidoz, dolaşımdaki proteinler ve peptitler üzerindeki zayıf bağlanma bölgelerinden +2 değerlikli bakır salınımına yol açar. İndirgeyici maddelerin (örneğin askorbik asit) varlığında bu serbest +2 değerlikli bakır +1 değerlikli bakıra dönüşür. Bu indirgenmiş bakır, daha sonra oksijen ile reaksiyona girebilir ve süperoksit radikallerinin oluşumuna yol açar. Süperoksit radikalleri, süperoksit dismutaz ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dönüştürülür ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise katalaz ile parçalanır veya Fenton reaksiyonunda hidroksil serbest radikallerine dönüştürülür. Bu radikaller albümine zarar vererek daha fazla oranda +2 değerlikli bakır salınımına yol açar. Bu kısır döngü kırılmayınca kadar devam eder. İMA, iskemik atağın ardından hızla yükselir. Bu süreçte albümin azalırken, İMA düzeyi artış göstermeye devam edecektir (59). Albüminin yarılanma ömrü 3 hafta kadar olsa da, iskemik hastalarda yapılan çalışmalarda İMA düzeyinin iskemiden kısa bir süre sonra aynı seviyelere döndüğünü göstermektedir. Bu durum İMA'nın vücuttan hızlı bir şekilde elimine edildiğini göstermektedir (60).

Fiziksel aktiviteye, kas dokusunda iskemiye neden olan metabolik değişiklikler eşlik eder. Orta derecede fiziksel aktivitenin neden olduğu iskemi genellikle kısa sürelidir ve genellikle önemli sonuçlar doğurmadan çözülür. Ağır egzersizler sonucu, serumdaki İMA seviyelerinde bir artışın meydana geldiği ve bu seviyelerin 30 dakika içinde başlangıç noktasına döndüğünü bulmuşlardır (61). Bu durum İMA artışına yol açan faktör devam ettikçe, İMA düzeyinin yüksek kalacağını göstermektedir.

Normal gebelikte metabolik değişikliklere bağlı olarak hipoksi görülmektedir. Trofoblast gelişiminin erken evrelerindeki fizyolojik hipoksi, onun invazif ve proliferatif özelliklerini belirler. Ayrıca hamilelik sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artış meydana gelir ve bu da trofoblastta oksidatif hasara ve fetal membran oluşumunun başlamasına yol açar (62). Hamile kadınlarda İMA

düzeıı hamile olmayan kadınlara göre neredeyse iki kat daha yüksektir ve tiobarbitürik asit reaktif maddelerinin düzeyiyle ilişkilidir (63).

İskemi modifiye albümin, miyokart enfarktüsü ve serebrovasküler olaylar, DM ve böbrek yetmezliği ve hipo/hipertiroidizm dahil olmak üzere iskemi ve oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıklar için erken bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (59, 64-66). Deneysel verilerin toplanması, bu işaretleyicinin belirsiz olduğunu ve değerlerinin, patolojik sürecin türüne, aşamasına ve kullanılan yöntemlere bağlı olduğunu göstermektedir.

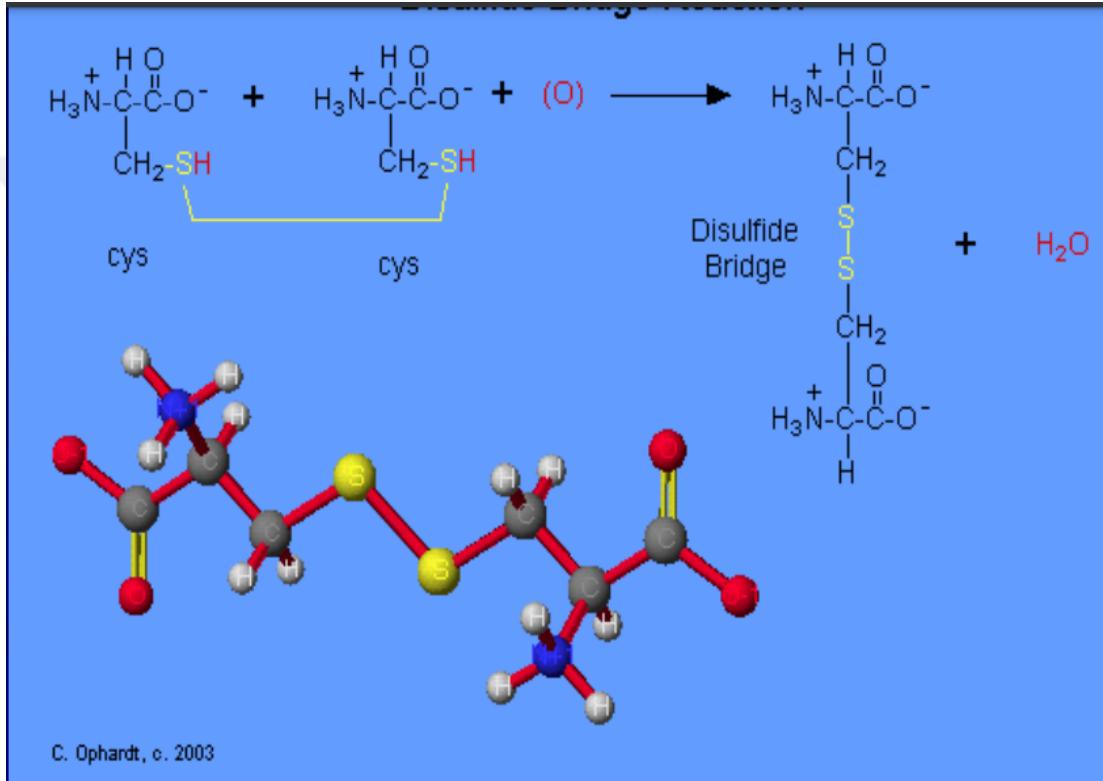
Kadın hastalarda yapılan çalışmalarda gebeliğin erken evrelerinde artmaya başladığını ve gebelik boyunca yüksek kaldığını ifade etmiştir. Bu durum gebeliğin yol ağtığı hipoksi ve artan serbest radikallerle ilişkilendirilmiştir (63). Hyperemesis gravidarum, spontan abortus, plasental yetmezliğe bağlı fetal büyüme geriliği, preeklamsi gibi komplikasyonlarda da, normal gebelikle karşılaştırıldığında annenin serum IMA düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur (67-70). Bozkaya ve ark. IMA'nın ektopik gebeliğin prognozu açısından %81,6 duyarlılığa ve %59,5 özgülüğe sahip olduğunu ifade etmiştir (71).

İskemi modifiye albümin ile jinekolojik bozukluklar arasındaki ilişki son 10 yıldır yoğun olarak araştırılmaktadır. Dismenore, endometriozis, polikistik over sendromu (PCOS), uterin arter embolizasyonu, menopoz ve infertilite gibi jinekolojik patolojilere bağlı olarak kan ve foliküler sıvıda meydana gelen IMA değişikliklerine ilişkin veriler değerlendirilmiş; serum IMA'sının dismenore şiddetini değerlendirmede kullanılabilereği, foliküler IMA'nın oositlerin durumu ve in vitro fertilizasyondaki embriyo kalitesi hakkında bilgi sağlayacağı ifade edilmiştir (72). Reddy ve ark. dokuz çalışmanın meta-analizini yapmış ve PCOS hastalarında serum IMA düzeylerinin PCOS olmayan kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir (73). IMA'nın PCOS'ta artan oksidatif stresi yansıtan potansiyel olarak güvenilir ve yeni bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır.

### **2.3. TİYOL DİSÜLFİT HEMOSTAZI (TDH)**

İnsanlar genel olarak oksijen ile aerobik bir süreç sürdürür. Bu sürecin içerisinde insan organizması ROS adı verilen zararlı yan ürünlerde üretir (74).

Süperoksit anyon radikalleri (O<sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikalleri (-OH) protein sentezi ve mitokondriyal metabolizma sonucu meydana gelen ROS'lardır. Normal şartlarda bu ROS'un oksidatif etkileri, hücrelerin antioksidan kapasitesi tarafından nötralize edilir ve hemostazı korur (74). Hücre içinde redoks tepkimeleri özellikle mitokondri, endoplazmik retikulum ve çekirdek tarafından takip edilir (75). Sistein ve onun disülfid sistin, insan plazmasındaki başlıca düşük molekül ağırlıklı tiyol/disülfid çiftini oluşturur (Şekil 2.2.) (76, 77).



**Şekil 2.2.** Disülfid bağlantıları

Sülfhidril grubunu içeren organik bileşiklere sülfür ve hidrojen atomlarından oluşan tiyol adı verilir. Tiyoller -SH gruplarından dolayı oksidasyona karşı yüksek hassasiyete sahiptir. Disülfidler (-S-S-), iki tiyol grubu arasında dinamik yapıya sahip, redoksa duyarlı kovalent bağların en önemli sınıfıdır. Dinamik TDH proteinlerdeki tiyol oksidasyonunu tersine çevirir. Protein fonksiyonunun düzenlenmesi, protein yapısının stabilizasyonu, proteinlerin sistein kalıntılarının geri dönüşümsüz oksidasyonuna karşı korunması, şaperon fonksiyonu, enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi ve transkripsiyon dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal süreçlerle ilişkili önemli bir parametredir (78).

Tiyol değerlendirmesinde birçok farklı yöntem kullanılsa da; en çok kabul göreni Erel ve Neşelioğlu tarafından gerekleştirilendir. Bu yeni yöntemde kandaki hem tiyol hem de disülfit düzeyleri hedeflendi. İlk olarak serum/plazmada mevcut tiyol ön işlem yapılmadan tespit edildi. Bu ilk sonuç naturel tiyol (NT) olarak kabul edildi. Daha sonra, sodyum borohidrat (NaBH<sub>4</sub>) kullanılarak dinamik disülfit bağlarının serbest sülfhidril gruplarına indirgenmesi için bir ön işlem adımı gerçekleştirildi. İkinci lm yapıldı ve ikinci sonuç total tiyol (TT) kabul edildi. Bu adımda, 5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) asitte ekstra azalma sonucu disülfit bağlarında daha fazla azalma meydana gelebilir. Bu pozitif girişimi önlemek için kalan NaBH<sub>4</sub> kalıntıları formaldehit kullanılarak tamamen uzaklaştırıldı. Son olarak TT ve NT arasındaki farkın yarısı disülfit olarak kabul edildi. Ölüm prosedürü sırasında doğrusal bir kalibrasyon eğrisi elde etmek için 2-merkaptolanol kullanılarak iki dalga boyunda (415 nm ve 700 nm) lm yapıldı. TT, NT ve disülfit seviyelerinin toplamından oluşur. Bu yöntem ile organizmadaki dinamik TDH'nin alt türleri NT, TT, disülfit, NT/TT, disülfit/NT ve disülfit/NT'ye oranları incelenebildi (78).

Son yıllarda TDH daha yaygın olarak llmeye başlandı. Düzensiz TDH, etiyolojisi bilinmeyen çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Kalpte ateroskleroz'dan miyokart enfarktüsüne kadar birçok patoloji ile ilişkilendirilmiştir. Stabil angina pektoris ve akut miyokart enfarktüsü hastalarının NT, TT ve disülfit düzeylerinin kontrol hastalarına göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (79, 80). NT'nin, hangi hastaların kardiyak toksisite açısından yüksek riske sahip olduğunu tespit etmek için hekimlere daha objektif veriler sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (81). Birçok yayında TDH'nin DM'si, otoimmün hipotiroidizmi olan hastalarda disülfit oluşumuna doğru kaydığı ve tiroit oto antikorlarının disülfit/NT oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (82, 83). TDH birçok nörolojik (Alzheimer hastalığı, multipl skleroz atak dönemleri, diyabetik aksonal polinöropati hastaları ve febril konvülziyon), psikiyatrik hastalıklarda (şizofreni ve madde bağımlılığı), solunum yolu hastalıkları (pulmoner emboli, solunum yetmezliği, malignite vb.), gastrointestinal sistem hastalıkları (lyak hastalığı, akut pankreatit ve inflamatuvar barsak hastalıkları), enfeksiyoz hastalıklarda (Akut bruselloz, Kırım-Kongo kanamalı ateşi, viral ve bakteriyel tonsilit), romatolojik hastalıklar (ailesel akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, vb.), dermatolojik rahatsızlıklar (atopik dermatit,

psöriazis, vb.), göz hastalıkları (keratokonus, retinopati), üroloji (prostat kanseri), meslek hastalıkları ve diğer birçok patolojide bozulduğu rapor edilmiştir (8, 84-86).

En sık görülen endokrin hastalıklardan biri olan PCOS'un, yüksek tiyol ve düşük disülfid düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Antioksidan özellikli maddelerin antral foliküllerin atrezisini engellediği ve tiyollerin hücre çoğalması, bölünmesi ve apoptozunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Yüksek tiyol seviyeleri; obezite nedeniyle oksidatif yüke karşı antioksidan yanıt veya anovulasyon, çoklu foliküler gelişim ve apoptoz gibi fizyolojik değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (87). PCOS'u araştıran bir çalışmada ise aşırı kilolu PCOS'lu hastaların NT ve TT düzeylerinin normal kilolu PCOS'kilerden daha düşük olduğu bulunmuştur (88). Postmenopozal osteoporozu araştıran bir çalışmada, hastalarda disülfid/NT oranının daha yüksek olduğu ve disülfid/NT oranı ile lomber vertebranın kemik mineral yoğunluğu arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (89). TDH ve DOR ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da TDH'IN disülfid oluşumu lehine kaydığı gösterilmiştir (90). Uterin myomlu hastalarda NT, TT ve disülfid düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (91). Endometriozisli hastalarda NT ve TT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (92). Preeklampside, idiyopatik tekrarlayan gebelik kaybı tanısı alan gebelerde, fetal nöral tüp defekti olan gebelerde ve vajinit hastalarında TDH'nin oksidatif durum lehine kaydığı gösterilmiştir (93, 94). Gestasyonel DMSİ olan NT ve TT düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğu ve azalan NT düzeylerinin olası olumsuz perinatal sonuçların riskini artırdığı bildirilmiştir (95). Gestasyonel DM'li hastalarda, hem bozulmuş glukoz toleransı olan gebe kadınlarda hem de komplike olmayan gebelerde, tiyol düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu, disülfid düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (96). Obez veya DM'li annelerin bebeklerinin artan oksidatif strese maruz kaldıklarını ileri sürmüşlerdir (97).

Abortus imminensli hastalarda tiyol-disülfid homeostazisi araştırılmış; NT ve TT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hamilelik sırasında yetersiz antioksidan savunmanın abortus imminensin patogenezinde etiyolojik bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (98).

Hiperemezis gravidarumlu ve intrahepatik kolestazlı gebe kadınlarda ve doğum sırasında kord patolojisi olan fetuslarda NT ve TT düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ve disülfit düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (99, 100). İntrauterin büyüme geriliği olan gebeliklerde annedeki NT/TT oranı, NT ve TT düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, disülfit/NT ve disülfit/TT oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada azalan NT ve TT seviyelerinin annenin serum H<sub>2</sub>S seviyesini azaltabileceğini ve nitrik oksit sentezi yoluyla vazodilatasyon etkisini inhibe edebileceğini öne sürmüşlerdir (101). Obstrüktif uyku apne sendromu ile komplike olan gebeliklerde NT ve TT düzeylerinin daha düşük olduğu ve disülfitin NT'ye ve disülfitin TT'ye oranlarının hamile olmayan kontrol deneklerine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (102).

Erken doğmuş bebekte TDH'yi araştıran bir çalışmada araştırmacılar başlangıçta, doğumdan sonraki ilk hafta ve üçüncü haftada alınan kan örneklerinde NT ve TT düzeylerinin arttığı, disülfit düzeylerinin ve disülfitin NT'ye ve disülfitin TT'ye oranlarının ilk haftada arttığı, üçüncü haftada azaldığı gösterilmiştir. Artan tiyol seviyelerinin, enteral beslenmeye kıyasla antioksidatif savunmayı artıran sistein içeren amino asit uygulamasından veya anne sütünden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (103).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN ETİK KURULU**

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nin E2-23-3608 Sayı ve 25/04/2023 Tarihli etik kurul onayı alındıktan sonra Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum - Tüp Bebek Kliniği'nde prospektif olarak yapıldı.

#### **3.2. HASTA SEÇİMİ**

Örneklem büyüklüğü: Çalışmada kullanılacak örneklemin büyüklüğünün hesaplanmasında G-power yazılım programı kullanıldı. Çalışmanın gücünün 0.5 etki büyüklüğü ve 0.05 hata payı ile %85'e ulaşabilmesi için gereken örneklem büyüklüğü için en az 35'i DOR hastası 35'i sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 70 katılımcı olarak hesaplandı.

Araştırmaya hastanemiz Tüp Bebek Kliniği'ne başvuran 18-40 yaş arasında DOR tanısı almış 40 DOR hastası ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda, kadın infertilitesi olmayan (erkek faktörü nedeniyle tüp bebek tedavisi planlanmış olan) ve herhangi bir hastalığı olmayan, düzenli adet gören sağlıklı 40 kadın dahil edildi.

Sistemik, endokrin ve metabolik hastalığı (DM, hipertansiyon, adrenal ve tiroit fonksiyon bozuklukları, bağ doku hastalıkları vb.) olan kadınlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara istedikleri zaman hiçbir neden göstermek zorunda olmaksızın araştırmadan çekilebilme hakkı tanındı.

#### **3.3. ÇALIŞILACAK PARAMETRELER VE ÇALIŞMA YÖNTEMİ**

Hasta ve kontrol grubunun; yaş, ağırlık, boy ve BMI açısından karşılaştırılması, cerrahi geçirme öyküsü, infertilite yılı, IVF sayısı, bazal hormon düzeyleri (FSH, LH, E2, TSH, AMH, total FSH), uygulanan total HMG dozu, AFC sayısı, erkek faktörünün belirlenmesi amacıyla spermiyogram sonuçları, IVF tedavi protokolü, stimülasyon gün süresi, stimülasyon günündeki endometriyum kalınlığı,

E2 seviyesi, progesteron seviyesi, IVF sonrası oosit durumları, gebelik sonuçları, NT, TT, disülfit, NT/TT oranı, disülfit/NT oranı, disülfit/TT oranı ve İMA düzeyleri kıyaslandı.

Erkek faktörü tanısı için, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak 48-72 saatlik cinsel perhiz sonrasında yapılan iki semen analizi sonuçlarına göre belirlenen sperm parametrelerinin altında olan hastalar dahil edildi. Erkek faktörü sonuçlarına hasta dosyasından ulaşıldı.

Siklüsün ikinci veya üçüncü gününde ovaryan stimülasyonu gonadotropinler kullanılarak gerçekleştirildi. Gonadotropinlerin dozu, ovaryan yanıtının takibine göre ultrasonografik olarak ayarlandı. Dominant folikül çapı 12-14 mm'ye ulaştığında, günlük gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) antagonisti başlandı. En az üç folikül çapı 17 mm ve üzerine ulaşana kadar ovaryan stimülasyona devam edildi. En az 3 folikül 18 mm çapa ulaştığında rekombinant hCG 250 mikrogram (ovitrelle) ya da GnRH agonist uygulanarak 34-36 saat sonra transvajinal ultrasonografi ile oosit toplama işlemi yapıldı. Bu işlem sırasında folikül sıvısından çalışma için örnek alındı. Alınan örnekler analizlerin yapılacağı güne kadar -80 derecede muhafaza edildi.

Kan örnekleri antekubital bölgeden alınarak, TDH ve İMA düzeyleri çalışılmak üzere jelli biyokimya tüpüne kondu. TDH çalışılacak örnek 1600rpm'de 10 dakika santifiruj edildikten sonra serumlar ayrılarak Eppendorf tüplerine aktarılarak analize kadar -80°C'de saklandı. İMA çalışılacak örnekler 30 dakika oda sıcaklığında saklandı ve ardından 3500 rpm'de 5 dakika santrifuj edildi. Daha sonra alınan örnekler Eppendorf tüplerine aktarılarak analize kadar -80°C'de saklandı.

Tiyol/disülfit homeostazisi testleri amacıyla alınan serum ve folikül sıvısı örnekleri Erel ve Neşelioğlu (78) tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik yöntem kullanılarak yapıldı. Kısaca disülfit bağları, sodyum borohidrat ile serbest fonksiyonlu tiyol gruplarına indirildi. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrit tüketildi ve DTNB'nin (5, 5'-ditiyobis-[-nitrobenzoik]-asit) indirgenmesini önlemek için formaldehit ile çıkarıldı ve tüm tiyol grupları belirlendi. Dinamik disülfit miktarının, TT ile NT arasındaki farkın yarısı kadar olduğu belirlendi. Doğal ve

toplam tiyollerini belirledikten sonra disülfid miktarlarını, disülfid/TT yüzde oranını, disülfid/NT yüzde oranını NT/TT oranları hesaplandı.

İskemi modifiye albümin düzeyleri Bar-Or ark.(104) tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. İMA varlığını tespit etmek için Albümin Kobalt Bağlanma Testi kullanıldı. Bu test, hasta serumuna 50 mL %0,1 kobalt (II) klorür ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2, Steinheim, Almanya) eklenerek gerçekleştirildi. Karıştırıldıktan sonra albümin kobaltın bağlanmasına izin vermek için 10 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra 50 mL 1.5 mg/mL ditiyotritol ilave edildi. Karıştırma ve ardından 2 dakikalık inkübasyonun ardından bağlama kapasitesini azaltmak amacıyla 1,0 mL %0,9 sodyum klorür çözeltisi ilave edildi. Kör, ditiyotritol yerine damıtılmış suyla benzer şekilde hazırlandı. Numuneler Siemens advia 1800 otomatik analizörde çalışıldı. Absorbansı spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de ölçüldü. Sonuçlar absorbans birimleri (ABSU) olarak ifade edildi.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm veriler toplandıktan sonra SPSS for Windows® 22.0 programına girildi. Verilerin analizinde yine bu program kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Parametrelerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerler, olgu sayısı ve yüzdelik dilim kullanıldı. Parametrik verilerin analizinde Student t test, nonparametrik verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin kendi içinde kıyaslanması için pearson korelasyon analizi kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki frekans verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare kullanıldı. Verilerin eğri altında kalan alanını (EAA), uygun kesim değeri özgüllük ve uyarlılığını hesaplamak amacıyla ROC eğrisinden faydalanıldı. Analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda DOR'lu hastaların yaş ortalaması 32,9±4,9 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 29,3±4,6 yıl olarak saptandı. DOR grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Gruplar arasında ağırlık, boy ve BMİ açısından farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Grupların yaş, ağırlık, boy ve BMİ açısından karşılaştırılması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	32,9±4,9 (22-40)	29,3±4,6 (20-39)	0,001*
Kilo (kg)	67,5±10,9 (47-93)	63,2±12 (47-94)	0,075**
Boy (cm)	162,4±6,3 (150-176)	161,7±7,1 (150-178)	0,524**
BMİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,7±4,5 (17,9-36)	24,2±3,8 (18-32,3)	0,181**

\*Student t test, \*\* Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu olguların 11'ine (%22,5) ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi uygulanırken, kontrol grubunda ise olguların 2'sine (%5) ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi uygulandığı saptandı. DOR'lu gruba ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi uygulanma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Grupların ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi geçirme sıklıklarının karşılaştırılması

	Toplam n(%)	GRUP		P
		DOR n(%)	Kontrol n(%)	
Var	11 (13,8)	9 (22,5)	2 (5)	0,023
Yok	69 (86,3)	31 (77,5)	38 (95)	

Kikare testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların infertilite yıl ortalaması 5,1±4,1 yıl, kontrol grubunun infertilite yıl ortalaması 5±2,5 yıl olarak saptandı. DOR grubunda uygulanan IVF sayısı ortalaması 1,7±1,1 kez; kontrol grubunda uygulanan IVF sayısı ortalaması ise 1,8±1,2 kez olarak saptandı. Grupların infertilite yılı ve uygulanan IVF sayıları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Grupların infertilite yılı ve uygulanan IVF sayılarının karşılaştırması

	DOR Ortalama±SS (Min-Maks)	Kontrol Ortalama±SS (Min-Maks)	P
İnfertilite süresi (yıl)	5,1±4,1 (1-16)	5±2,5 (2-12)	0,286
IVF sayısı	1,7±1,1 (1-5)	1,8±1,2 (1-6)	0,847

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların bazal FSH seviyesi ortalaması 11,4±6,1 U/ml, kontrol grubunun bazal FSH seviyesi ortalaması 7,4±1,6 U/ml olarak saptandı. DOR grubunun bazal FSH seviyesi ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). DOR'lu hastaların bazal LH seviyesi ortalaması 6±1,2 U/ml, kontrol grubunun bazal LH seviyesi ortalaması 5,2±2,7 U/ml olarak saptandı. DOR grubunun bazal LH seviyesi ortalaması daha yüksek olsa da istatistiksel bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). DOR'lu hastaların bazal E2 seviyesi ortalaması 50,8±41,4 pg/ml, kontrol grubunun bazal E2 seviyesi ortalaması 42,6±19,4 pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında bazal E2 seviyesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). DOR'lu hastaların TSH seviyesi ortalaması 2,1±0,9 mU/ml, kontrol grubunun TSH seviyesi ortalaması 2,1±0,9 mU/ml olarak saptandı. Gruplar arasında TSH seviyesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). DOR'lu hastaların AMH seviyesi ortalaması 0,7±0,5 ng/ml, kontrol grubunun AMH seviyesi ortalaması 3,1±1,8 ng/ml olarak saptandı. DOR grubunun AMH seviyesi ortalaması anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ). DOR'lu hastaların total FSH seviyesi ortalaması 1109,1±631,9 U/ml, kontrol grubunun total FSH seviyesi ortalaması 1123,4±658,3 U/ml olarak saptandı. Gruplar arasında total FSH seviyeleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). DOR'lu hastaların uygulanan total HMG dozunun ortalaması 1053,8±727,3 mgr, kontrol grubunun uygulanan total HMG dozunun ortalaması 521,3±854,8 mgr olarak saptandı. DOR grubunda uygulanan HMG dozu anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Grupların bazal hormon düzeylerinin karşılaştırması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Bazal FSH (U/ml)	11,4±6,1 (4,4-33,9)	7,4±1,6 (4,7-12,8)	<0,001
Bazal LH (U/ml)	6±1,2 (0,6-66,4)	5,2±2,7 (2,2-17,5)	0,075
Bazal E2 (U/ml)	50,8±41,4 (6,6-250)	42,6±19,4 (17-113)	0,658
TSH (mU/ml)	2,1±0,9 (0-3,9)	2±0,8 (0,5-3,8)	0,076*
AMH (ng/ml)	0,7±0,5 (0-2,3)	3,1±1,8 (1,1-7,4)	<0,001
Total FSH (U/ml)	1109,1±631,9 (0-3225)	1123,4±658,3 (0-3000)	0,547
Total HMG (mgr)	1053,8±727,3 (0-2700)	521,3±854,8 (0-2775)	0,001

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların AFC sayısı ortalaması 3,1±1,9 adet, kontrol grubunun AFC sayısı ortalaması 14±5,9 adet olarak saptandı. DOR grubunun AFC sayısı ortalaması anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Grupların AFC sıklıklarının karşılaştırılması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
AFC sayısı	3,1±1,9 (1-10)	14±5,9 (0-28)	<0,001

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu grubun erkeklerinde sperm konsantrasyonu mililitrede 14,9±7,6 milyon adet, toplam sperm konsantrasyonu 51,9±8,57 milyon ve bu spermlerin hareketlilik oranı %44±24'üne hareket saptanırken, kontrol grubunda sperm konsantrasyonu 3,4±1,4 milyon adet, toplam sperm konsantrasyonu 40,6±23,8 ve bu spermlerin hareketlilik oranı %9,2±7,5 hareketli olduğu saptandı. DOR'lu hastaların partnerlerindeki sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve hareketliliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,05) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Grupların Sperm analizlerinin karşılaştırması

	DOR	Kontrol	p
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Spermkonsantrasyonu (x10 <sup>6</sup> /ml)	14,9±7,6 (0-83)	3,4±1,4 (1-7)	<0,001
Toplam sperm sayısı (x10 <sup>6</sup> )	51,9±8,57 (0-385)	40,6±23,8 (2-90)	0,041
İleri hareket (%)	44±24 (3-150)	9,2±7,5 (0-40)	<0,001

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu olguların 2'sine (%5) agonist, 38'sine (%95) antagonist protokol uygulanırken; kontrol grubunun 11'ine (27,5) agonist ve 29'una (%72,5) antagonist protokol uygulandı. DOR grubunda antagonist protokol uygulama sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Grupların KOH protokollerinin karşılaştırması

	Toplam n(%)	GRUP		p
		DOR n(%)	Kontrol n(%)	
Agonist	13 (16,3)	2 (5)	11 (27,5)	0,006
Antagonist	67 (83,8)	38 (95)	29 (72,5)	

Kikare testi

Çalışmamızda DOR'lu olgularının tamamına HCG, kontrol grubunun ise 1'ine (2,5) GnRH ile ve 39'una (%97,5) HCG ile stimülasyon uygulandığı saptandı. Gruplar arasında trigger tipi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Grupların Trigger tipi karşılaştırması

	Toplam n(%)	GRUP		p
		DOR n(%)	Kontrol n(%)	
GnRH	1 (1,3)	0	1 (2,5)	0,314
HCG	79 (98,8)	40 (100)	39 (97,5)	

Kikare testi

Çalışmamızda DOR grubunda stimülasyon uygulanan süre ortalaması  $8,3\pm 1,6$  gün, trigger günü endometriyum kalınlıkları  $9,3\pm 1,9$  mm, trigger günü E2 seviyesi ortalaması  $910,1\pm 548,8$  ng/ml ve trigger günü progesteron seviyesi ortalaması  $0,70\pm 0,34$  µg/ml; kontrol grubunda stimülasyon süre ortalaması  $9\pm 1,4$  gün, trigger günü endometriyum kalınlıkları  $10,0\pm 1,6$  mm, trigger günü östrojen seviyesi ortalaması  $1781,7\pm 1074,3$  ng/ml ve trigger günü progesteron seviyesi ortalaması  $0,97\pm 0,69$  µg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında stimülasyon süresi ve trigger günü endometriyum kalınlıkları arasında farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ), kontrol grubunun trigger günü E2 ve progesteron seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Grupların stimülasyon süreleri, trigger günü endometriyum kalınlıkları ve hormon profillerinin karşılaştırılması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Stimülasyon süresi (Gün)	8,3±1,6 (5-11)	9±1,4 (6-12)	0,071
Trigger günü endometriyum kalınlığı (mm)	9,3±1,9 (6-14)	10,0±1,6 (7-13)	0,081
Trigger günü östrojen (ng/ml)	910,1±548,8 (161-2600)	1781,7±1074,3 (236-5094)	<0,001
Trigger günü progesteron (µg/ml)	0,70±0,34 (0,21-1,63)	0,97±0,69 (0,34- 4,09)	0,021

Mann Whitney U testi

Kontrol grubunda toplanan oosit, M2 ve PN sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu, transfer gününün daha geç olduğu ( $p<0,05$ ); gruplar arasında total freeze sayısı, transfer edilen ve dondurulan embriyo sayıları açısından fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Grupların stimülasyon sonrası oosit ve embriyo sayılarının karşılaştırılması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Toplanan oosit	4,7±3 (1-10)	9,8±5,3 (2-21)	<0,001
M2	3,5±2,3 (0-10)	7,7±4,7 (2-19)	<0,001
PN	2,5±1,8 (0-6)	5±3,9 (0-13)	0,005
Total freeze sayısı	0,02±0,15 (0-1)	0,13±0,51 (0-3)	0,302
Transfer günü	2,9 ±1,5 (0-5)	3,9±1,0 (2-5)	0,03
Transfer edilen embriyo	1,1±0,7 (0-2)	1,0±0,4 (0-2)	0,374
Dondurulan emb. Sayısı	0,3±0,5 (0-1)	0,53±1,1 (0-4)	0,923

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların 10'unda (%25) HCG pozitifliği, 7'sinde (%17,5) klinik gebelik geliştiği; kontrol grubunda ise olguların 14'ünde (%35) HCG pozitifliği, 4'ünde (%10) biyokimyasal gebelik ve 10'unda (%25) klinik gebelik gerçekleştiği saptandı. Gruplar arasında HCG pozitifliği ve klinik gebelik sıklığı

açısından fark saptanmazken ( $p>0,05$ ); kontrol grubunda biyokimyasal gebelik sıklığı anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Tedavi sonrası gebelik durumlarının karşılaştırılması

	Toplam n(%)	GRUP		p
		DOR n(%)	Kontrol n(%)	
HCG pozitifliği	24 (30)	10 (25)	14 (35)	0,329
Biyokimyasal gebelik	4 (5)	0	4 (10)	0,040
Klinik gebelik	17 (21,3)	7 (17,5)	10 (25)	0,412

Kikare testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların 2'sinde (%5), kontrol grubunun ise olguların 1'inde (%2,5) abortus saptandı. Gruplar arasında abortus sıklığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Tedavi sonrası abortus sıklıklarının karşılaştırılması

	Toplam n(%)	GRUP		p
		DOR n(%)	Kontrol n(%)	
Abortus (+)	3 (3,8)	2 (5)	1 (2,5)	0,556
Abortus (-)	77 (96,3)	38 (95)	39 (97,5)	

Kikare testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların serum sıvısındaki NT düzeyi ortalaması  $384,1\pm 44,4$   $\mu\text{mol/L}$ , TT düzeyi ortalaması  $425\pm 47,9$   $\mu\text{mol/L}$ , disülfid düzeyi ortalaması  $20,4\pm 4,4$   $\mu\text{mol/L}$ , disülfid/NT oranı ortalaması %  $5,3\pm 1,2$ , disülfid/TT oranı ortalaması %  $4,8\pm 0,9$  ve NT/TT oranı ortalaması %  $90,4\pm 1,9$  saptandı; kontrol grubunun serum sıvısındaki NT düzeyi ortalaması  $235,5\pm 83,5$   $\mu\text{mol/L}$ , TT düzeyi ortalaması  $278,5\pm 92,9$   $\mu\text{mol/L}$ , disülfid düzeyi ortalaması  $21,5\pm 7,9$   $\mu\text{mol/L}$ , disülfid/NT oranı ortalaması %  $9,5\pm 3,3$ , disülfid/TT oranı ortalaması %  $4,8\pm 0,9$  ve NT/TT oranı ortalaması %  $84,3\pm 4,6$  saptandı. DOR'lu grupta NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfid/NT, disülfid/TT düzeyi anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda disülfid yüksek olsa da, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Grupların serum sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Native Tiyol (µmol/L)	384,1±44,4 (292,9-467,9)	235,5±83,5 (136,5-553,2)	<0,001
Total Tiyol (µmol/L)	425±47,9 (323,1-519,4)	278,5±92,9 (166-620,6)	<0,001
Disülfid (µmol/L)	20,4±4,4 (10,7-37,3)	21,5±7,9 (7,4-37,8)	0,63
Disülfid/Native tiyol (%)	5,3±1,2 (2,5-11,2)	9,5±3,3 (3,3-17,5)	<0,001
Disülfid/Total tiyol (%)	4,8±0,9 (2,4-9,1)	7,8±2,3 (3,1-13)	<0,001
Native Tiyol/Total tiyol	90,4±1,9 (81,7-95,2)	84,3±4,6 (74-93,8)	<0,001

Mann Whitney U testi

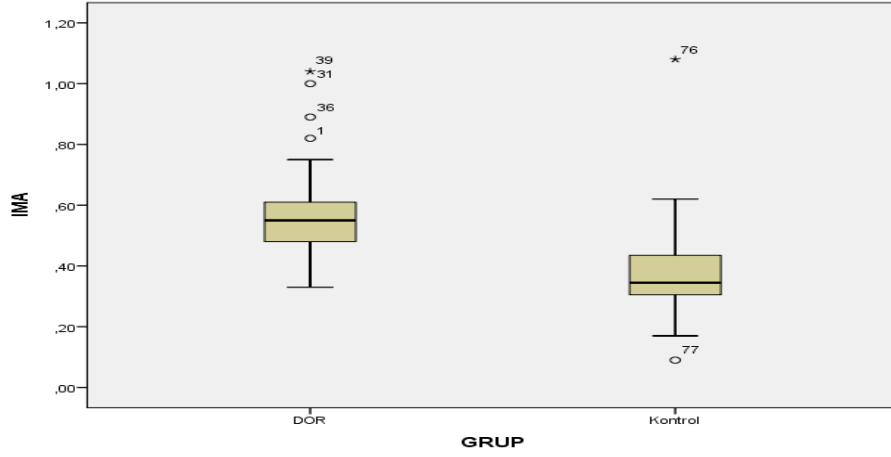
Çalışmamızda DOR'lu hastaların folikül sıvısındaki NT düzeyi ortalaması 334,4±42,4 µmol/L, TT düzeyi ortalaması 369,8±47,2 µmol/L, disülfid düzeyi ortalaması 17,7±3,2 µmol/L, disülfid/NT oranı ortalaması % 5,3±0,6, disülfid/TT oranı ortalaması % 4,8±0,5 ve NT/TT oranı ortalaması %90,5±1,1 saptandı; kontrol grubunun folikül sıvısındaki NT düzeyi ortalaması 235,5±83,5 µmol/L, TT düzeyi ortalaması 345,7±64,4 µmol/L, disülfid düzeyi ortalaması 22,9±5,9 µmol/L, disülfid/NT oranı ortalaması % 7,8±2,1, disülfid/TT oranı ortalaması % 6,7±1,6 ve NT/TT oranı ortalaması % 86,6±3,1 saptandı. DOR'lu grupta NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfid, disülfid/NT, disülfid/TT düzeyi anlamlı olarak düşüktü (p<0,05) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Grupların folikül sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	DOR	Kontrol	P
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Native Tiyol (µmol/L)	334,4±42,4 (227,8-457,4)	299,9±59,5 (112,2-436,7)	0,002
Total Tiyol (µmol/L)	369,8±47,2 (250-503,7)	345,7±64,4 (136,2-481,2)	0,046
Disülfid (µmol/L)	17,7±3,2 (8,5-24)	22,9±5,9 (11,2-36,8)	<0,001
Disülfid/Native tiyol (%)	5,3±0,6 (2,3-6,3)	7,8±2,1 (3,1-14,1)	<0,001
Disülfid/Total tiyol (%)	4,8±0,5 (2,2-5,6)	6,7±1,6 (2,9-11)	<0,001
Native Tiyol/Total tiyol (%)	90,5±1,1 (88,9-95,6)	86,6±3,1 (78-94,1)	<0,001

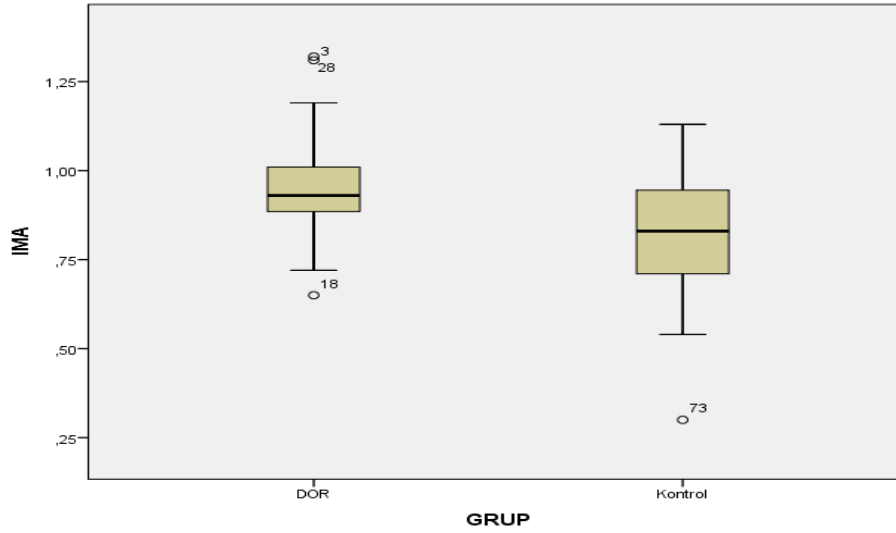
Mann Whitney U testi

Çalışmamızda DOR'lu hastaların serum sıvısındaki grupta ortalama İMA düzeyi 1±0,1 ABSU, kontrol grubunda ise 0,8±0,2 ABSU, olduğu saptandı. DOR'lu hastalardaki İMA düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05) (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Grupların serum sıvısındaki İMA düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda DOR'lu gruptaki hastaların foliküler sıvıdaki ortalama İMA düzeyi  $0,6\pm 0,2$  ABSU, kontrol grubunda ise  $0,4\pm 0,2$  ABSU olarak saptandı. DOR'lu hastalardaki İMA düzeyi anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Grupların folikül sıvısındaki İMA düzeylerinin karşılaştırılması

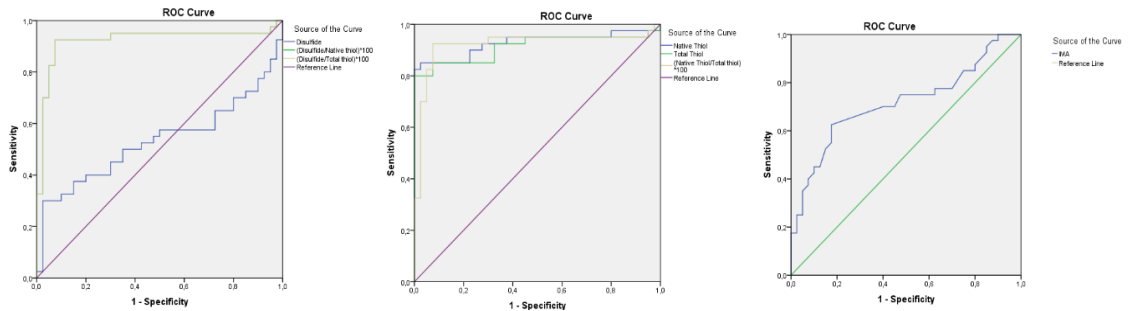
Çalışmamızda DOR'lu hasta grubunda toplanan oosit, M2 ve PN sayılarının; serum ve foliküllerden alınan NY, TT ve disülfid düzeyleri disülfid/NT, disülfid/NT ve NT/TT oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** DOR'lu grupta oosit, M2 ve PN sayılarının Tiyol ve İMA düzeyleri ile korelasyonu

		Toplanan Oosit		M2		PN	
		r	p	r	p	r	p
Native Tiyol (µmol/L)	Serum	0,150	0,355	0,133	0,415	0,090	0,581
Total Tiyol (µmol/L)	Serum	0,156	0,337	0,130	0,425	0,081	0,619
Disülfit (µmol/L)	Serum	0,153	0,346	0,077	0,637	0,002	0,988
Disülfit/Native Tiyol (%)	Serum	0,086	0,600	-0,009	0,958	-0,079	0,629
Disülfit/Total Tiyol (%)	Serum	0,083	0,611	-0,013	0,936	-0,083	0,611
Native Tiyol/Total Tiyol (%)	Serum	-0,081	0,620	0,015	0,929	0,085	0,603
İMA (ABSU)	Serum	0,053	0,747	0,142	0,382	0,250	0,119
Native Tiyol (µmol/L)	Folikül	-0,164	0,313	-0,113	0,489	-0,044	0,788
Total Tiyol (µmol/L)	Folikül	-0,136	0,401	-0,072	0,660	-0,024	0,884
Disülfit (µmol/L)	Folikül	0,083	0,612	0,176	0,276	0,092	0,574
Disülfit/Native Tiyol (%)	Folikül	0,162	0,318	0,234	0,146	0,095	0,560
Disülfit/Total Tiyol (%)	Folikül	0,168	0,299	0,235	0,144	0,099	0,541
Native Tiyol/Total Tiyol (%)	Folikül	-0,167	0,302	-0,234	0,146	-0,099	0,545
İMA (ABSU)	Folikül	0,060	0,713	0,148	0,362	0,054	0,740

Pearson korelasyon analizi (r: korelasyon katsayısı)

Çalışmamızda serum sıvısındaki NT, TT, disülfit, disülfit/NT, disülfit/TT, NT/TT ve İMA'ya ait ROC eğrisinden elde edilen EAA, uygun kesim değeri duyarlılık ve özgüllük değerleri Şekil 4.3'te gösterilmiş ve Tablo 4.16'da verilmiştir.

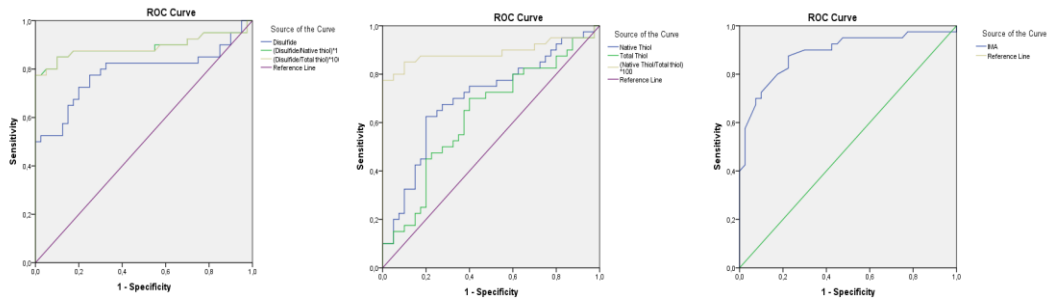


**Şekil 4.3.** Serum sıvısı Tiyol- disülfit ve İMA düzeylerinin ROC analizi

**Tablo 4.16.** Serum sıvısındaki Tiyol- disülfit ve IMA düzeylerinin EAA, cut-off, sensitivite ve spesifite sonuçları

	EAA (%)	Cut- off	Sensitivite	Spesifite
Native Thiol	70	310 $\mu\text{mol/L}$	62.5%;	80%
Total Thiol	62,9	356.7 $\mu\text{mol/L}$	77.5%	75%
Disulfide	78.6	19.3 $\mu\text{mol/L}$	77.3 %;	75%
Disulfide/Native thiol	89.1	5.8 %	82.5%;	90%
Disulfide/ Total thiol	89 %	5.2 %	82.5%;	90%
Native Thiol/Total thiol	89.1	87 %	82.5%;	90%
IMA	71.6	0.87 ABSU	62.5%	82.5%

Çalışmamızda serum sıvısındaki NT, TT, disülfit, disülfit/NT, disülfit/TT, NT/TT ve İMA'ya ait ROC eğrisinden elde edilen EAA, uygun kesim değeri duyarlılık ve özgüllük değerleri Şekil 4.4'te gösterilmiş ve Tablo 4.17'da verilmiştir.



**Şekil 4.4.** Folikül sıvısı Tiyol- disülfit ve IMA düzeylerinin ROC analizi

**Tablo 4.17.** Folikül sıvısındaki Tiyol- disülfit ve IMA düzeylerinin EAA, cut-off, sensitivite ve spesifite sonuçları

	EAA (%)	Cut- off	Sensitivite	Spesifite
Native Thiol	92.7	294.4 $\mu\text{mol/L}$	62.5%	97.5%
Total Thiol	91.2	356.7 $\mu\text{mol/L}$	85%	97.5%
Disulfide	78.6	20 $\mu\text{mol/L}$	57.5%	50%
Disulfide/Native thiol	92.1	5.9%	82.5%	90%
Disulfide/ Total thiol	89	5.9%	82.5%	90%
Native Thiol/Total thiol	89.1	89.8%	82.5%	90%
IMA	88.7	0.47 ABSU	62.5%;	82.5%

Çalışmamızda klinik olarak gebe kalan DOR'lu 7 hastanın serum sıvısındaki NT düzeyi ortalaması  $394,9 \pm 32,1 \mu\text{mol/L}$ , TT düzeyi ortalaması  $434 \pm 35,4 \mu\text{mol/L}$ , disülfit düzeyi ortalaması  $19,6 \pm 5 \mu\text{mol/L}$ , disülfit/NT oranı ortalaması  $\% 5 \pm 1,2$ ,

disülfit/TT oranı ortalaması % 4,5±1, NT/TT oranı ortalaması %91±2 ve İMA düzeyi ortalaması 0,9±0,1 ABSU saptandı. Klinik olarak gebe kalmayan 33 hastanın serum sıvısındaki NT düzeyi ortalaması 381,9±46,7 µmol/L, TT düzeyi ortalaması 423,1±50,4 µmol/L, disülfit düzeyi ortalaması 20,6±4,4 µmol/L, disülfit/NT oranı ortalaması % 5,4±1,2, disülfit/TT oranı ortalaması % 4,9±0,9, NT/TT oranı ortalaması % 90,2±1,9 ve İMA düzeyi ortalaması 0,9±0,1 ABSU saptandı. DOR’lu grupta klinik olarak gebe olan ve olmayan hastaların serum NT, TT, disülfit, NT/TT, disülfit/NT, disülfit/TT ve İMA düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Grupların serum sıvısındaki Tiyol- disülfit düzeylerinin karşılaştırılması

	Klinik Gebelik		P
	Var Ortalama±SS (Min-Maks)	Yok Ortalama±SS (Min-Maks)	
Native Tiyol (µmol/L)	394,9±32,1 (359,9-440,2)	381,9±46,7 (292,9-467,9)	0,466
Total Tiyol (µmol/L)	434±35,4 (393,7-491,8)	423,1±50,4 (323,1-519,4)	0,606
Disülfit (µmol/L)	19,6±5 (10,7-25,8)	20,6±4,4 (12,6-37,3)	0,901
Disülfit/Native tiyol (%)	5±1,2 (2,5-6,2)	5,4±1,2 (3,4-11,2)	0,776
Disülfit/Total tiyol (%)	4,5±1 (2,4-5,5)	4,9±0,9 (3,2-9,1)	0,789
NativeTiyol/Total tiyol (%)	91±2 (89-95,2)	90,2±1,9 (81,7-93,6)	0,776
İMA (ABSU)	0,9±0,1 (0,8-1,1)	1±0,1 (0,7-1,3)	0,986

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda klinik olarak gebe kalan DOR’lu 7 hastanın folikül sıvısındaki NT düzeyi ortalaması 333,9±42,6 µmol/L, TT düzeyi ortalaması 370,2±50 µmol/L, disülfit düzeyi ortalaması 18,2±3,9 µmol/L, disülfit/NT oranı ortalaması % 5,4±0,6, disülfit/TT oranı ortalaması % 4,9±0,5, NT/TT oranı ortalaması %90,3±1 ve İMA düzeyi ortalaması 0,6±0,2 ABSU saptandı. Klinik olarak gebe kalmayan 33 hastanın folikül sıvısındaki NT düzeyi ortalaması 334,6±43 µmol/L, TT düzeyi ortalaması 369,7±47,4 µmol/L, disülfit düzeyi ortalaması 17,6±3,1 µmol/L, disülfit/NT oranı ortalaması % 5,3±0,6, disülfit/TT oranı ortalaması % 4,7±0,5, NT/TT oranı ortalaması

% 90,5±1,1 ve İMA düzeyi ortalaması 0,6±0,2 ABSU saptandı. DOR'lu grupta klinik olarak gebe olan ve olmayan hastaların folikül sıvısındaki NT, TT, disülfid, NT/TT, disülfid/NT, disülfid/TT ve İMA düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Grupların folikül sıvısındaki Tiyol- disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Klinik Gebelik			
	Var	Yok	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
	(Min-Maks)	(Min-Maks)	P
Native Tiyol (µmol/L)	333,9±42,6 (274,1-382,9)	334,6±43 (227,8-457,4)	0,817
Total Tiyol (µmol/L)	370,2±50 (303,9-430,9)	369,7±47,4 (250-503,7)	0,789
Disülfid (µmol/L)	18,2±3,9 (12,1-24)	17,6±3,1 (8,5-23,1)	0,606
Disülfid/Native tiyol (%)	5,4±0,6 (4,3-6,3)	5,3±0,6 (2,3-6,1)	0,444
Disülfid/Total tiyol (%)	4,9±0,5 (3,9-5,6)	4,7±0,5 (2,2-5,4)	0,465
Native Tiyol/Total tiyol (%)	90,3±1 (88,9-92,1)	90,5±1,1 (89,1-95,6)	0,455
İMA (ABSU)	0,6±0,2 (0,4-1)	0,6±0,2 (0,3-1)	0,682

Mann Whitney U testi

## 5. TARTIŞMA

Oksidatif stresin kadın fertilizasyonunda öneminin olduğu vurgulanmaktadır (105). Oksidatif stresin artması veya antioksidan kapasitenin azalması ROS'un artmasına yol açmaktadır (106). Bozulmuş antioksidan-oksidan dengesi hücrelerde ve makromoleküllerde değişiklikler yaparak, hücre ölümü ve işlev bozukluğuna yol açabilir (107). Oksidatif stres; oosit olgunlaşması, oosit steroidogenezi ve korpus luteum oluşumu, üreme sisteminin fertilizasyon, embriyo gelişimi ve gebelik gibi neredeyse tüm fizyolojik fonksiyonlarında rol oynar (108).

Knauff ve ark. yaptıkları çalışmada DOR'lu hastaların yaş ortalaması ve BMI'lerinin kontrol grubundaki ile benzer olduğunu ifade etmiştir (109). Sun ve ark. çalışmada DOR'lu hastaların yaş ortalamasının ve BMI'lerinin kontrol grubu ile arasında fark olmadığını ifade etmiştir (110). Cai ve ark. yaptıkları çalışmada DOR'lu hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve BMI açısından farklılık olmadığını ifade etmiştir (111). Çalışmamızda DOR'lu grubun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek, BMI'lerinin ise kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kontrol grubunun istatistiksel olarak fark yaratmasının önüne geçilmek istendiğinde, genel olarak sağlıklı fertil kadınlardan seçilmiş olması sebebiyle fark oluşmadığı kanısındayız. Öte taraftan bizim çalışmamızda kontrol grubu erkek faktörlü infertil hastalarından oluşturulmuştur. DOR'lu kadınların, erkek faktörlü infertiliteye göre daha yaşlı olmasının temel nedeninin, zaman içinde kadın popülasyonundaki over rezervinin azalmasına bağlı olduğu kanısındayız. Fertilité dönemindeki genç kadınların sosyoekonomik açıdan benzer popülasyonda olması sebebiyle BMI'leri arasında fark oluşmadığı kanısındayız.

Cerrahi prosedüre ooferektomi eklenmesi veya overlere giden kan akımında olan azalmalar DOR'a yol açabilir. Bilateral tendometriomaların laparoskopik eksizyonu sonrası %2,4'ünde DOR geliştiği, bu durumun serum AMH ve over rezervinde azalmaya yol açtığı ifade edilmiştir (10). Çalışmamızda DOR'lu grupta ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi uygulanma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Over veya pelvik bölge cerrahisi DOR'un bir nedeni iken, erkek kaynaklı fertilizasyon yer almaması sebebiyle DOR'lu grupta yüksek çıktığı kanısındayız.

Erdoğan ve ark. çalışmasında kontrol grubu ve DOR'lu hastaların IVF deneme sıklığı ve infertilite süresinin benzer olduğunu ifade etmiştir (3). Çalışmamızda grupların infertilite yılı ve uygulanan IVF sayıları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Sebebi her ne olursa olsun, IVF tedavisinin başarı oranlarının %40 civarında olması sebebiyle tekrarlayan denemeler olduğu ve hastaların belirli bir süreden sonra tedaviye başvurması sebebiyle gruplar arasında farklılıklar oluşmadığı kanısındayız.

Düşük over rezervi, biyokimyasal olarak düşük seviyelerde gonadal hormonlar (östrojenler) ve yüksek düzeyde gonadotropinler (LH ve FSH) ile karakterize edilir. Bununla birlikte AMH testinin DOR'u belirlemede yaygın olarak kullanılan, FSH biyobelirteçlerinden daha hassas, doğru ve spesifik olduğu gösterilmiştir (112). Erdoğan ve ark. DOR hastalarında AMH değerinin daha düşük, FSH ve E2 değerinin ise daha yüksek olduğunu bildirmiştir (3). Yapılan bir çalışmada foliküler havuzun azalmasıyla granüloza hücrelerinin AMH üretimi azaldığı, bununla birlikte daha hızlı folikülogenezin, DOR hastalarında E2 düzeylerinin yükselmesine yol açabileceği belirtilmiştir (113). Knauff ve ark. yaptıkları çalışmada geçici ve yeni başlayanlara kıyasla DOR'lu hastalarda FSH seviyelerinin yüksek, AMH seviyesinin ise düşük olduğunu ifade etmiştir (109). Sun ve ark. çalışmasında DOR'lu hastalarda bazal FSH, LH yüksek; E2 ve AMH seviyelerinin ise düşük bulmuştur (110). Cai ve ark. yaptıkları çalışmada DOR'lu hastalarda FSH ve LH seviyelerini yüksek, AMH ve E2 seviyelerinin ise düşük olduğunu ifade etmiştir (111). Yapılan bir çalışmada DOR'a sebep olan etiyolojik nedenlerin sadece %7,7'sinin otoimmün nedenlere bağlı olduğu, bu nedenlerin ise %32,7'sinin tiroit hastalıkları ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (114). Çalışmamızda DOR grubunun bazal FSH seviyesi, bazal LH seviyesi yüksek; AMH seviyesi düşük saptandı. E2, TSH ve total FSH seviyesinin kontrol grubu ile benzer olduğu belirlendi. Bu durumun hastalarda primer olarak ovaryan yapılardan kaynaklanan yetersiz over üretiminin önüne geçmek amacıyla hipotalamustan daha fazla oranda GnRH ve hipofiz bezinden daha fazla oranda FSH ve LH salınımı ile açıklanabileceği kanısındayız. Yine literatür ile uyumlu olarak AMH düşük olması kadınlarda granüloza hücreleri tarafından üretilmesi ve yeterli oosit olmaması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda olguların daha önce almış oldukları tedaviler,

patolojinin kısmen hormonal düzeylerle ilişkili olması sebebiyle total FSH ve E2 seviyelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu kanısındayız. Ayrıca kontrol grubunda infertilite erkek faktörüne bağlanmış olsa da, bu grupta da KOH protokolü uygulanması, grubun tamamen sağlıklı olmadığı düşüncesini doğurmaktadır. Hasta popülasyonumuzun kısıtlı olması ve DOR'un sadece küçük bir kısmının tiroit fonksiyonları ile ilişkili olması sebebiyle TSH düzeylerinin benzer olduğu kanısındayız. Ayrıca bilinen endokrin fonksiyon bozukluğu olan hastaların çalışmadan dışlanması veya tiroit patolojisi olan hastaların başka semptomlar ile dâhiliye bölümüne başvurmuş olabileceği ve burada tedavi başlanmış olabileceği de göz önüne alındığında gruplar arasında TSH'ın benzer olmasını açıklayabilir.

Antral folikül sayısı, erken foliküler fazdaki iki taraflı foliküllerin (2-10 mm çapında) sayısı olarak tanımlanır. AFC'nin, ovaryan yanıtını tahmin etmedeki yüksek duyarlılıkları ve özgüllükleri ve iyi sikluslar arası güvenilirlikleri göz önüne alındığında, over rezervinin değerlendirilmesinde kullanımı daha uygundur (115). Jiao ve ark. çalışmasında AFC'nin DOR'lu olgularda ilk düşen parametre olduğunu, DOR öncesi dönemde de AFC'nin düştüğünü ifade etmiştir (115). Knauff ve ark. yaptıkları çalışmada geçici ve yeni başlayan DOR'lara kıyasla, AFC seviyelerinin DOR'lu hastalarda daha düşük olduğunu ifade etmiştir (109). Yapılan başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunun AFC sayısının, DOR'lu hastalardan 6-7 kat fazla olduğu belirtilmiştir (110). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak DOR grubunun AFC sayısı ortalamasının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bu durum gerek ovaryan kaynaklı gerekse hipotalamohipofizer aks kaynaklı patolojiler sonucunda oosit üretiminde azalma ile açıklanabilir.

Erkek faktörü (=male factor)" terimi, infertilite nedenlerinin erkeğe bağlı olduğunun düşünüldüğü genellikle sperm anormalliklerinde kullanılan bir terimdir. İnfertil tanısı konmuş çiftlerin %30- 40'ında erkeğe bağlı olduğu bilinmektedir (116). Sağlıklı bir ejakülatta semen volümünün en az 1,5 ml, total sperm sayısı 39 milyon/ejakulat, sperm konsantrasyonu 15 milyon/ml ve bu spermelerin total motilitesinin %40 olması gerektiği ifade edilir (117). Çalışmamızda DOR'lu hastalardaki sperm konsantrasyonu ve hareketliliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kontrol grubumuzun erkek faktörlü infertil grup olması; kontrol grubunun

sperm sayısı, konsantrasyonu ve motilite azlığı olması sebebiyle, DOR grubunun göreceli olarak daha iyi sonuçlar verdiği kanısındayız.

İnfertilite tedavisinde GnRH analogları aracılığıyla; agonist veya antagonistler kullanılarak hipofizer down-regülasyon sağlanarak veya down-regülasyon olmadan farklı gonadotropinlerin kullanıldığı çeşitli tedavi protokolleri vardır. Burada LH pikini engelleyerek, folliküllerin erken çatlaması ve oosit sayısını artırmak amaçlanır. Cochrane derlemesinde GnRH antagonist ve agonist protokoller karşılaştırılmış, antagonist protokolde daha düşük oranda gebelik oranları bildirilmiştir (118). GnRH antagonist ve agonist protokollerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da canlı doğum ve gebelik oranlarının benzer olduğu rapor edilmiştir (119). Çalışmamızda DOR grubunda antagonist protokol uygulama sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında triger tipi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hasta sonuçlarının değerlendirilmesinden sonra DOR'lu hastalarda mevcut oositleri korumak amacıyla daha fazla oranda antagonist protokol seçildiği ve çoğu hastada HCG kullanıldığı kanısındayız.

Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada stimülasyon yapılan gün içinde erkek faktörlü infertilitede; DOR ve sebebi bilinmeyen infertilitedeki progesteron seviyelerinin daha yüksek, E2 seviyesinin daha düşük olduğunu ve endometriyumun da daha kalın olduğunu ifade etmiştir. Aynı çalışmada indüksiyon uygulanan süreler açısından farklılık olmadığı ifade edilmiştir (120). Erdoğan ve ark. yaptıkları çalışmada DOR'lu ve erkek kaynaklı infertil grubu (kontrol) kıyaslamış; üçüncü günde alınan kan örneklerinde DOR'lu hastalarda E2'nin daha yüksek olduğunu, gruplar arasında LH açısından fark olmadığını bildirmiştir (3). Özelçi ve ark. çalışmasında DOR'lu olgulara verilen tedavi protokollerini değerlendirmiş; GnRH antagonist uygulanan hastalarda hCG günü E2 düzeyi ortalamasını 795,9 pg/ml, long GnRH uygulanan hastalarda 658,1 pg/ml ve mikrodoz flare-up uygulanan hastalarda ise 1128pg/ml; GnRH antagonist uygulanan hastalarda hCG günü endometriyum kalınlığı ortalamasını 8 mm, long GnRH uygulanan hastalarda 6,1mm ve mikrodoz flare-up uygulanan hastalarda 8,5 mm ölçülmüştür (121). Çalışmamızda gruplar arasında stimülasyon süresi ve trigger günü endometriyum kalınlıkları arasında farklılık saptanmazken; kontrol grubunun trigger günü E2 ve progesteron seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz E2

ve endometriyum kalınlıkları literatür ile uyumludur. Verilen tedavi her ne kadar E2 ve progesteron seviyesini arttırsa da, erkek kaynaklı infertil grup seviyesine ulaştırmadığı kanısındayız. Bununla birlikte tedaviye bağlı olarak endometriyum kalınlığının arttığı ve kontrol grubunu yakaladığı kanısındayız. Unutulmaması gereken diğer bir faktöründe transfer gününün DOR'lu grupta bir gün erken olmasıdır, bu durum hormon düzeylerinin ve endometriyum kalınlığının daha fazla oranda artmasını engellemiş olabilir.

Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada kontrol grubunun embriyo, PN, toplanan oosit ve M2 oosit sayısının DOR'lu gruba kıyasla fazla olduğunu ifade etmiştir. Aynı çalışmada indüksiyon uygulanan süreler açısından farklılık olmadığı ifade edilmiştir (120). Erdoğan ve ark. çalışmasında DOR'lu grupta alınan oosit sayısı, M2 oosit sayısı ve embriyo sayısının kontrol grubundan düşük olduğunu belirtmiştir (3). Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi, IVF tedavisi sırasında artan embriyoların saklanması durumu olup, bu durum başka siklusta transferin yapılmasına olanak sağlar. Bu durumun üzerine pozitif etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (122). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak toplanan oosit, M2 ve PN sayısının anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi. Ayrıca çalışmamızda gruplar arasında total freze sayısı, transfer edilen ve dondurulan embriyo sayıları açısından fark olmadığı saptandı. Bu durum her ne kadar indüklense de DOR'da kontrol grubu kadar oosit oluşmaması ile ilgili olduğu kanısındayız. Her iki grupta da dondurulmaya ve transfere uygun embriyo sayısı kısıtlı olması sebebiyle sadece belirlenen oranda embriyonun dondurulduğu kanısındayız.

İnvitro fertilizasyonda başarı oranı, endometriyum kalınlığı başta olmak üzere birçok faktöre (yaş, hormon düzeyi, etiyoloji, vb.) bağlıdır (123). Yapılan bir çalışmada IVF sonrası fertilizasyon oranı %63,5 ve gebelik oranı %45 olarak bildirilmiştir (123). Yapılan başka bir çalışmada İVF sonrası gebelik başarısının %42 olduğu ifade edilmiştir (124). Erdoğan ve ark. yaptıkları çalışmada DOR'lu grubun %40'ında erkek faktörlü infertilite grubunda ise %46 oranında gebelik başladığını, gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığını ifade etmiştir (3). Ayrıca yapılan birçok çalışmada DOR hastalarından alınan oosit, M2 oosit sayısı ve embriyo kalitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (125, 126). Çalışmamızda DOR'lu hastaların %25'inde HCG pozitifliği, %17,5'inde klinik gebelik geliştiği; kontrol grubunda ise

olguların %35'inde HCG pozitifliği, %10'unda biyokimyasal gebelik ve 10'nunda (%25) klinik gebelik gerçekleştiği saptandı. Gruplar arasında HCG pozitifliği ve klinik gebelik sıklığı açısından fark saptanmazken; kontrol grubunda biyokimyasal gebelik sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında abortus sıklığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Çalışmamızda HCG pozitiflik ve klinik gebelik oranlarının literatürden düşük saptanmış olmasının, gerek hasta gerek klinisyen gerekse de uygulanan yöntemlerle ilişkili olduğu kanısındayız. Yine benzer faktörler ve oluşan embriyonun kalitesinin düşük olması abortus gelişimi ile ilişkili olabilir.

Son araştırmalar oksidatif stresin infertilite ile önemli etkileşimi olduğunu, ROS ve serbest oksijenli moleküllerin birçok fizyolojik süreçte üretildiğini ve düşük konsantrasyonlarda faydalı olduğunu belirtir (127). Ayrıca foliküllerde üretilen ROS, folikülogenez ve oosit oluşumunda da rol oynar (128). Ancak yüksek konsantrasyonlarda oksidasyon, ROS'un artmasına yol açar. Bunun sonucunda hücrelerde ve makromoleküllerde bozulmalara, sonuçta hücre ölümü ve işlev bozukluğuna yol açar (107). Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada sebebi bilinmeyen infertilite, DOR ve erkek faktörlü infertiliteyi değerlendirmiş; DOR'lu hastalarda NT, TT, NT/TT'nin yüksek, disülfit, disülfit/NT ve disülfit /TT düzeyinin ise düşük olduğunu ifade etmiştir (120). Işık ve ark. DOR hastalarında kontrollere göre disülfit düzeyleri, disülfit/NT ve disülfit/TT oranları anlamlı derecede artarken, NT/TT düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını ifade etmiştir (90). Erdoğan ve ark. antioksidan sistem belirteçleri olan serum NT ve TT düzeylerinin DOR grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını; serum disülfit düzeylerinin, disülfit/NT oranlarının ise DOR ve kontrol grubuna benzer olarak bulmuşlardır (3). Çalışmamızda serum sıvısında DOR'lu grupta NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfit/NT, disülfit/TT düzeyi anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda disülfit yüksek olsa da, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Folikül DOR'lu grupta NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfit, disülfit/NT, disülfit/TT düzeyi anlamlı olarak düşüktü. Bu durumun DOR hastalarında artan oksidan sürecin bir göstergesi olduğu, artan oksijen radikallerinin ve hipoksinin oosit ve diğer hücreleri olumsuz etkilediği; oosit olgunlaşması, oosit steroidogenezi ve korpus luteum oluşumu ile ilgili üreme

sisteminin fertilizasyon ve embriyo gelişimi gibi birçok fizyolojik sürecini bozduğu kanısındayız. Sadece artan NT ve TT gibi oksidatif faktörlerin değil aynı zamanda azalan disülfitin koruyucu etkisinin de ortadan kalkması oosit oluşumunu ve gelişimini engellediği kanısındayız. Oosit oluşumunun tamamlanmaması sebebiyle artan oksidatif stresinde tiyol oluşumunu tetiklediği, disülfit oranında azalmaya yol açmış olabileceği de unutulmamalıdır.

Yapılan çalışmalar sonucunda İMA üretiminin kesin patofizyolojik mekanizması hala bilinmemektedir, albüminin metal bağlanma alanlarını değiştiren radikal oksijen türlerinin (ROS) oluşumuyla ilişkili olduğu ve çeşitli klinik koşullar nedeniyle oksidatif strese maruz kalan kişilerde yükseldiği rapor edilmiştir (129). Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada sebebi bilinmeyen infertilite, DOR ve erkek faktörlü infertilite arasında İMA düzeyleri arasında fark bulamamışlardır (120). Beyazıt ve ark. yaptıkları çalışmada İMA'nın başarılı ve başarısız IVF'lerde benzer düzeylerde olduğunu ifade etmiştir (9). Karakoyun ve ark. otoimmün hastalıklarda İMA düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını ifade etmiştir (130). Yapılan bir çalışmada infertil erkeklerin daha yüksek İMA düzeylerinin olduğu ifade edilmiştir (131). Kıncı ve ark. incelemesinde foliküler İMA, oositlerin durumu ve in vitro fertilizasyondaki embriyo kalitesi hakkında bilgi sağladığını ifade etmişlerdir (72). DOR'lu hastaların serum ve foliküler sıvılardaki İMA düzeyi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Artan oksidatif faktörler sebebiyle hücre yapısına katılan lipit ve proteinlerin bozulduğu mitokondriyal hasarın meydana geldiği ve enerji üretiminin azaldığı, dolayısıyla bağımlı bir süreç olan oosit olgunlaşmasını ve oosit döllemesini olumsuz etkilediği kanısındayız. Ortamda gelişen asidoz ve iskemi albümin yapısında değişimler meydana getirmiş dolayısıyla İMA düzeylerinde artmaya yol açmış olabilir. Literatür ile farklı sonuçlara ulaşmamız oksidatif sürecin hem azlığı hemde fazlalığının DOR'a yol açması ile ilişkili olabilir.

Özdemir ve ark. çalışmasında disülfit, NT, TT, disülfit/TT, disülfit/NT, NT/TT ve İMA düzeylerinin oosit oluşumu ile arasında ilişki saptamamışlardır. Bununla birlikte, izole edilmiş disülfit seviyelerinin M2 oositleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (120). Literatürde DOR'lu hastalarda İMA düzeyinin oosit sayısı ile ilişkisinin olduğu çalışmaya rastlanmadı. DOR'lu hasta grubunda toplanan oosit, M2 ve PN sayılarının; serum ve foliküllerden alınan NY,

TT ve disülfıt düzeyleri disülfıt/NT, disülfıt/NT, NT/TT oranları ve İMA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hem İMA'nın hemde tiyol- disülfıt dengesinin artan oksidatif faktörlerin bazı oositleri değil de tüm oositleri etkilediğinden gruplar arasında korelasyon çıkmadığı kanısındayız. Özdemir ve ark. iddia ettiğı gibi bir denge var ise daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarda bu sonuçların daha anlamlı bir şekilde ortaya konacağı kanısındayız.

Uterin kanamalı kadınlarda endometrial hiperplazi TDH ilişkisinin değerlendirildiğı bir çalışmada tiyollerin duyarlılığının %64, özgüllüğünün ise %66 olduğu ifade edilmiştir (132). Erken gebelik canlılığının yeni bir öngörücü test aracı olarak tiyol-disülfıt testlerinin kullanıldığı bir çalışmada ise TT'nin duyarlılığı %79, özgüllüğü %46; NT'nin duyarlılığı %79, özgüllüğü %44; disülfıtın duyarlılığı %81,3, özgüllüğü %53; disülfıt/NT'nin duyarlılığı %92, özgüllüğü %42; disülfıt/NT'nin duyarlılığı %91,7, özgüllüğü %42,7; NT/TT'nin duyarlılığı %81,3, özgüllüğü %56 olarak bulunmuştur (133). Çalışmamızda NT'nin EAA'sı %70-92,7, duyarlılığı %62,5-85 ve özgüllüğü %80-97,5; TT'nin EAA'sı % 62,9-91,2, duyarlılığı %77,5-%85 ve özgüllüğü %75-97,5; disülfıt EAA'sı %78,6-53,1 duyarlılığı %77,3-57,5 ve özgüllüğü %75-%50; disülfıt/NT'nin EAA'sı %89,1-92,1 duyarlılığı %82,5-92,5 ve özgüllüğü %90-92,5; disülfıt/TT'nin EAA'sı %89-92,1 duyarlılığı %82,5-92,5 ve özgüllüğü %90-92,5; NT/TT'nin EAA'sı %89,1-89,8 duyarlılığı %82,5-92,5 ve özgüllüğü %90-92,5 olarak saptandı. Bu sonuçlar DOR tanısı konmasında tiyol-disülfıt ilişkisinin kullanılabileceğini gösterebilir. Ayrıca çalışmamızın konu ile ilgili diğer çalışmalardan üstün yanı tiyol- disülfıt dengesinin hem foliküler sıvıda hemde serumda çalışılmasıdır. EAA, duyarlılık ve özgüllükler göz önüne alındığında, foliküler sıvıdaki tiyol-disülfıt değerlerinin, serumdakinden üstün olduğu kanısı doğmaktadır.

Sağlıklı gebe kadınları ve ilk trimesterde gebelik kaybı yaşayan kadınları sınıflandırmada İMA'nın kesim değeri 163 ng/ml kabul edilmiş ve bu değerdeki duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %55 olarak tespit edilmiştir (69). Bozkaya ve ark. ektopik gebelik takibinde 0,545'lik kesme değerinde duyarlılığın ve özgüllüğün %59,5 olduğunu ifade etmiştir (71). Çalışmamızda İMA'nın EAA'sı %71,6-88,7, duyarlılığı %62,5-87,5 ve özgüllüğü %82,5-77,5 olarak saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda İMA'nın DOR tanısında yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği

kanısında. Ayrıca tiyol-disülfid dengesinde olduğu gibi serum yerine, foliküllerden çalışılacak bir İMA'nın daha anlamlı sonuçlar verebileceği kanısında.



## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır.

Çalışmamızda DOR'lu grubun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında ağırlık, boy ve BMI açısından farklılık saptanmadı. DOR'lu grupta ovaryan cerrahi/geçirilmiş cerrahi uygulanma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında infertilite yılı ve uygulanan IVF sayıları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Düşük over rezervi grubunun bazal FSH seviyesi ve bazal LH; AMH seviyesi düşük saptandı. E2, TSH, total FSH seviyesinin kontrol grubu ile aynı olduğu belirlendi. DOR grubunun AFC sayısı ortalaması anlamlı olarak düşük saptandı. Düşük over rezervi grubuna uygulanan HMG dozu yüksek saptandı.

Çalışmamızda DOR grubunda antagonist protokol uygulama sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında trigger tipi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda gruplar arasında stimülasyon süresi ve trigger günü endometriyum kalınlıkları arasında farklılık saptanmazken, kontrol grubunun trigger günü E2 ve progesteron seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Kontrol grubunda toplanan oosit, M2 ve PN sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu, transfer gününün daha geç olduğu; gruplar arasında total freze sayısı, transfer edilen ve dondurulan embriyo sayıları açısından fark olmadığı saptandı.

Gruplar arasında HCG pozitifliği ve klinik gebelik sıklığı açısından fark saptanmazken; kontrol grubunda biyokimyasal gebelik sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında abortus sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda DOR'lu grupta serum sıvısında NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfid/NT, disülfid/TT düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. disülfid açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Folikül sıvısında; DOR'lu grupta NT, TT, NT/TT oranı anlamlı olarak yüksek iken, disülfid, disülfid/NT, disülfid/TT düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı.

Çalışmamızda DOR'lu hastaların hem serum sıvısında hemde foliküler sıvıda ortalama İMA düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmamızda DOR'lu hasta grubunda toplanan oosit, M2 ve PN sayılarının; serum ve foliküllerden alınan NY, TT ve disülfid düzeyleri disülfid/NT, disülfid/NT ve NT/TT oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Folikül sıvısının NY, TT ve disülfid düzeyleri disülfid/NT, disülfid/NT, NT/TT ve İMA düzeylerin EAA, özgüllük ve duyarlıklarının serum sıvısındakilerden yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızda İMA'nın EAA'sı %71,6-88,7, duyarlılığı %62,5-87,5 ve özgüllüğü %82,5-77,5 olarak saptandı.

Sonuç olarak DOR'lu hastalarda İMA düzeyinin yükseldiği ve Tiyol-disülfid dengesinin oksidatif yönünde değişim gösterdiği bulunmuştur. Belirlenen seviyelerin follikül sıvısında daha yüksek düzeylerde olması, özgüllük ve duyarlılığın bu örneklerde daha yüksek çıkması sebebiyle oksidatif sürecin folliküller içerisinde daha fazla olduğunu göstermektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zhang Q-l, Lei Y-l, Deng Y, Ma R-l, Ding X-s, Xue W, et al. Treatment progress in diminished ovarian reserve: Western and Chinese medicine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2023;29(4):361-7.
2. Bunnewell SJ, Honess ER, Karia AM, Keay SD, Al Wattar BH, Quenby S. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2020;113(4):818-27.
3. Erdoğan K, Şanlıer N, Utlu E, Güvey H, Kahyaoğlu İ, Neşelioğlu S, et al. Serum and Follicular Fluid Thiol/Disulfide Homeostasis in Diminished Ovarian Reserve Patients Undergoing In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Treatment. *Cureus*. 2023;15(2).
4. Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Journal of Andrology*. 1995;16:464-8.
5. Sikka SC. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Frontiers in bioscience: A Journal and Virtual Library*. 1996;1:e78-86.
6. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(37):26489-96.
7. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical pharmacology*. 2006;71(5):551-64.
8. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. 2017;251:212-6.
9. Beyazıt F, Balcı O, Adam M, İnal H, Bardakçı Y, Yılmaz N. Serum ischemia modified albumin levels in infertile couples underwent in vitro fertilization. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2015;21(1):14-7.
10. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency–aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2018;17(3):105-8.
11. Franić-Ivanišević M, Franić D, Ivović M, Tančić-Gajić M, Marina L, Barac M, et al. Genetic etiology of primary premature ovarian insufficiency. *Acta Clinica Croatica*. 2016;55(4):629-35.

12. Lakhali B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, et al. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. *Clinical Genetics*. 2010;78(2):181-5.
13. Evrke İM. 35 yaş altı dşk over rezervi olan hastalarda otoimmn marker taramasi (Uzmanlik Tezi) İstanbul – 2020.
14. Fukami M. Ovarian dysfunction in women with Turner syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1160258.
15. Poteet B, Ali N, Bellcross C, Sherman SL, Espinel W, Hipp H, et al. The diagnostic experience of women with fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023;40(1):179-90.
16. Akdner A, ztrk D, Celiloğlu M, ağliyan E, Saritaş SD, Yavuz O. Prematr Ovaryen Yetmezlik Tanımı, Etiyolojisi ve Hastaya Yaklaşım. *Trk reme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi (Online)*. 2021;5(1):23-31.
17. Liu M-n, Zhang K, Xu T-m. The role of BMP15 and GDF9 in the pathogenesis of primary ovarian insufficiency. *Human Fertility*. 2021;24(5):325-32.
18. Eren CY, Grer HG, Grsoy , Godek O. Prevalence of premature ovarian failure in patients with autoimmune thyroiditis. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. 2022;9(4):317-21.
19. Khole V. Does ovarian autoimmunity play a role in the pathophysiology of premature ovarian insufficiency? *Journal of Mid-Life Health*. 2010;1(1):9-13.
20. Vogt EC, Breivik L, Ryrvik EC, Grytaas M, Husebye ES, ksnes M. Primary ovarian insufficiency in women with Addison’s disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(7):e2656-e63.
21. Larsen EC, Mller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation-and chemotherapy-treated childhood cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5307-14.
22. Hilal L, Cercek A, Navilio J, Hsu M, Zhang Z, Brady P, et al. Factors associated with premature ovarian insufficiency in young women with locally advanced rectal cancer treated with pelvic radiation therapy. *Advances in Radiation Oncology*. 2022;7(1):100801.
23. Maristany S, DuVall AS, Stock W, Adeleye AJ. Primary ovarian insufficiency secondary to chemotherapy with inotuzumab ozogamicin and other agents. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(8):1733-8.

24. Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, Devine PJ. Xenobiotic effects on ovarian preantral follicles. *Biology of Reproduction*. 2011;85(5):871-83.
25. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health*. 2017;16(1):1-18.
26. Stuenkel CA, Gompel A. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(2):154-63.
27. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2016;15(4):210-4.
28. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2017;16(2):51-6.
29. Ryan J, Scali J, Carriere I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(13):1729-39.
30. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):606-14.
31. Deadmond A, Koch CA, Parry JP. Ovarian Reserve Testing. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
32. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718.
33. Karlı P. Over rezervini değerlendirmede neler önemlidir? In *Health Sciences-2018*. 2018:9-6.
34. Heddar A, Ogur C, Da Costa S, Braham I, Billaud-Rist L, Findikli N, et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. *EBioMedicine*. 2022;84.
35. França MM, Mendonca BB. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;36(1):101594.
36. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen Z-J. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(11):795-807.

37. Gorski B, Hernandez E, Moore MB, Moriwaki M, Chow CY, Coelho E, et al. Causal and candidate gene variants in a large cohort of women with primary ovarian insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(3):685-714.
38. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French national diagnosis and care protocol (NDCP; national diagnosis and care protocol). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):1-39.
39. Obstetricians ACo, Gynecologists. Committee opinion no. 691: carrier screening for genetic conditions. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):e41-e55.
40. Tassanakijpanich N, Cohen J, Cohen R, Srivatsa UN, Hagerman RJ. Cardiovascular problems in the fragile X premutation. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:586910.
41. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016;31(5):926-37.
42. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, Pinkerton JV, Lumsden MA, Santen RJ. Approach to the patient with new-onset secondary amenorrhea: is this primary ovarian insufficiency? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(3):825-35.
43. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63.
44. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertility and Sterility*. 2016;106(7):1588-99.
45. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clinical Endocrinology*. 2010;73(6):707-14.
46. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(9):3418-26.
47. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early

- prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e32.
48. Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e64.
  49. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, Grossardt BR, Faubion SS, Shuster LT, et al., editors. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*; 2016: Elsevier.
  50. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, Chlebowski RT, Anderson GL, Rossouw JE, et al. Menopausal estrogen-alone therapy and health outcomes in women with and without bilateral oophorectomy: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(6):406-14.
  51. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(12):3864-72.
  52. Zhu X, Ye J, Fu Y. Premature ovarian insufficiency patients with viable embryos derived from autologous oocytes through repeated oocyte retrievals could obtain reasonable cumulative pregnancy outcomes following frozen-embryo transfer. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(7).
  53. De Vos M, Grynberg M, Ho TM, Yuan Y, Albertini DF, Gilchrist RB. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(6):1265-80.
  54. Ahn SM, Simpson RJ. Body fluid proteomics: Prospects for biomarker discovery. *Proteomics Clinical Applications*. 2007;1(9):1004-15.
  55. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Disease Markers*. 2021;2021:9945424.
  56. Lee P, Wu X. Modifications of human serum albumin and their binding effect. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(14):1862-5.
  57. Watanabe H, Imafuku T, Otagiri M, Maruyama T. Clinical implications associated with the posttranslational modification-induced functional impairment of albumin in oxidative stress-related diseases. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;106(9):2195-203.

58. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site- specific N- terminal auto-degradation of human serum albumin. *European Journal of Biochemistry*. 1995;227(1- 2):524-8.
59. Collinson P, Gaze D. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *Journal of Clinical Pathology*. 2008;61(9):1025-8.
60. Sinha M, Vazquez J, Calvino R, Gaze D, Collinson P, Kaski J. Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating ischemia modified albumin and trans myocardial lactate extraction. *Heart*. 2006;92(12):1852-3.
61. Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, Hammerer-Lercher A, Gruber I, Scharnagl H, et al. Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise-induced calf-muscle ischemia. *CCLM*. 2007;45(4):1-6.
62. Chang C-W, Wakeland AK, Parast MM. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. *Journal of Endocrinology*. 2018;236(1):R43-R56.
63. Bahinipati J, Mohapatra PC. Ischemia modified albumin as a marker of oxidative stress in normal pregnancy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(9):BC15.
64. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 2003;49(4):581-5.
65. Bilgi M, Keser A, Katlandur H, Sahin E, Kalkan AO, Yildiz M, et al. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and urine ischemia- modified albumin levels in patients with diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017;31(3):e22058.
66. Reddy VS, Bukke S, Mahato K, Kumar V, Reddy NV, Munikumar M, et al. A meta-analysis of the association of serum ischaemia-modified albumin levels with human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Bioscience Reports*. 2017;37(1):BSR20160268.
67. Rossi A, Bortolotti N, Vescovo S, Romanello I, Forzano L, Londero AP, et al. Ischemia-modified albumin in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(2):348-51.
68. Yaman S, Ayhan S, Tulmaç ÖB, Çandar T, Tokmak A, Şahin D. Serum ischaemia-modified albumin concentration in hyperemesis gravidarum. *İstanbul Medical Journal*. 2020;21(4):297-300.

69. Cengiz H, Dagdeviren H, Kanawati A, Suzen Çaypınar S, Yesil A, Ekin M, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in early pregnancy loss. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(11):1754-7.
70. Papageorghiou AT, Prefumo F, Leslie K, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Human Reproduction*. 2008;23(4):803-6.
71. Bozkaya G, Karaca I, Fenercioglu O, Yildirim Karaca S, Bilgili S, Uzunçan N. Evaluation of maternal serum ischemia modified albumin and total antioxidant status in ectopic pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(12):2003-8.
72. Kınıcı MF, Kasap B, Sivaslıoğlu AA. Ischemia-modified albumin in gynecology. *Biomarkers in Medicine*. 2021;15(6):455-62.
73. Seshadri Reddy V, Bukke S, Munikumar M. Elevated levels of the circulatory ischemia-modified albumin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(10):868-74.
74. Yi MC, Khosla C. Thiol–Disulfide exchange reactions in the mammalian extracellular environment. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*. 2016;7:197-222.
75. D'Autreaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(10):813-24.
76. Jones DP, Go Y-M, Anderson CL, Ziegler TR, Kinkade Jr JM, Kirlin WG. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control. *The FASEB Journal*. 2004;18(11):1246-8.
77. Jones DP, Mody Jr VC, Carlson JL, Lynn MJ, Sternberg Jr P. Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(9):1290-300.
78. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
79. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2016;74(11):1346-53.

80. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American journal of Emergency Medicine*. 2015;33(11):1567-71.
81. Topuz M, Şen O, Kaplan M, Akkus O, Erel O, Gur M. The role of thiol/disulphide homeostasis in anthracycline associated cardiac toxicity. *International Heart Journal*. 2017;58(1):69-72.
82. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51:47-51.
83. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. *Endocrine Research*. 2016;41(4):343-9.
84. Erel O, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(10):1728-38.
85. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatrica*. 2016;28(6):315-20.
86. Tufan ZK, Hasanoglu I, Kolgelier S, Alisik M, Ergin M, Yilmaz GR, et al. A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Redox Report*. 2017;22(6):241-5.
87. Yildirim M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AFY. Dynamic thiol-disulphide status in polycystic ovary syndrome and its association with the pathogenesis of the disease. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2017;82(1):54-9.
88. Ozler S, Oztas E, Tokmak A, Ergin M, Isci E, Eren F, et al. The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(4):516-23.
89. Korkmaz V, Kurdoglu Z, Alisik M, Turgut E, Sezgin O, Korkmaz H, et al. Thiol/disulfide homeostasis in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40:431-5.
90. Isik H, Sahbaz A, Timur H, Aynioglu O, Atalay Mert S, Balik AR, et al. The use of thiol/disulfide as a novel marker in premature ovarian failure. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2017;82(2):113-8.

91. Eroglu S, Haskul İ, Aziz V, Yurtcu E, Karatas F, Neşelioğlu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with Uterine Myoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;216:24-6.
92. Turkyilmaz E, Yildirim M, Cendek BD, Baran P, Alisik M, Dalgaci F, et al. Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;199:164-8.
93. Desdicioglu R, Yildirim M, Ozbek B, Kilic G, Erel O, Yavuz A. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with vaginitis. *J Gynecol Obstet*. 2018;6(1):1-5.
94. Erkenekli K, Sanhal CY, Yucel A, Bicer CK, Erel O, Uygur D. Thiol/disulfide homeostasis in patients with idiopathic recurrent pregnancy loss assessed by a novel assay: Report of a preliminary study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(2):136-41.
95. Ozler S, Oztas E, Caglar AT, Uygur D, Ergin M, Erel O, et al. Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24–28 weeks of pregnancy in gestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(22):3699-704.
96. Yıldırım M, Türkyılmaz E, Cendek BD, Dauletkazin G, Alışık M, Baran P, et al. Altered maternal serum dynamic thiol-disulfide interchange reactions in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2016;22(3):129-34.
97. Ozler S, Oztas E, Erel O, Guler BG, Ergin M, Uygur D, et al. Impact of gestational diabetes mellitus and maternal obesity on cord blood dynamic thiol/disulfide homeostasis. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2017;36(1):8-15.
98. Katar-Yildirim C, Tokmak A, Yildirim C, Erel O, Caglar AT. Investigation of serum thiol/disulphide homeostasis in patients with abortus imminens. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2018;31(18):2457-62.
99. Sanhal CY, Daglar K, Kara O, Yilmaz ZV, Turkmen GG, Erel O, et al. An alternative method for measuring oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy: thiol/disulphide homeostasis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2018;31(11):1477-82.

100. Ergin M, Cendek B, Neselioglu S, Avsar A, Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *Journal of Perinatology*. 2015;35(10):788-92.
101. Cetin O, Karaman E, Boza B, Cim N, Alisik M, Erel O, et al. The maternal serum thiol/disulfide homeostasis is impaired in pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(5):607-13.
102. Ustundag Y, Demirci H, Balik R, Erel O, Ozaydin F, Kucuk B, et al. Thiol/disulfide homeostasis in pregnant women with obstructive sleep apnea syndrome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2019;32(7):1136-41.
103. Unal S, Ulubas Isik D, Bas AY, Erol S, Arifoglu I, Alisik M, et al. Evaluation of dynamic thiol-disulfide homeostasis in very low-birth-weighted preterms. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2019;32(7):1111-6.
104. Bar-Or D, Winkler JV, VanBenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *American Heart Journal*. 2001;141(6):985-91.
105. Gupta S, Ghulmiyyah J, Sharma R, Halabi J, Agarwal A. Power of proteomics in linking oxidative stress and female infertility. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-25.
106. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2009;21(3):219.
107. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan R. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*. 2009;7(1):65-74.
108. Ulubas Isik D, Akdaş Reis Y, Bas AY, Unal S, Ozcan B, Mollamahmutoğlu L, et al. The effect of the modes of delivery on the maternal and neonatal dynamic thiol–disulfide homeostasis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(23):3993-7.
109. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, et al. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):786-92.

110. Sun S, Chen H, Zheng X, Ma C, Yue R. Analysis on the level of IL-6, IL-21, AMH in patients with auto-immunity premature ovarian failure and study of correlation. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(4):3395-8.
111. Cai Y, Zhang Q, Yu K, Wang Q. Study of Serum Anti-Mullerian Hormone in the Diagnosis of Ovarian Reserve Function in Patients with Premature Ovarian Insufficiency. *BioMed Research International*. 2022;2022.
112. Abed FA, Maroof RE, Al-Nakkash UMA. Comparing the diagnostic accuracy of anti-Müllerian hormone and follicle stimulating hormone in detecting premature ovarian failure in Iraqi women by ROC analysis. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*. 2019;8(2):126.
113. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomarker insights*. 2008;3:BMI. S537.
114. Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher A-C, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2020;25(1):72-5.
115. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:601752.
116. Bayram H. Açıklanamayan İnfertil Çiftlerde Erkek Faktörü: Sperm DNA Fragmantasyonu Değerlendirmesi. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2020;3(3):109-13.
117. Yılmaz F. Sperm değerlendirme testleri: dünden bugüne. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2020;3(1):71-6.
118. Ai-inany H. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:640-9.
119. Al- Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin- releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
120. Ozdemir AZ, Karlı P, Neşelioğlu S. Does thiol/disulfide homeostasis affect the number of metaphase 2 oocyte in the treatment of in vitro fertilization? *Future Science OA*. 2020;6(2):FSO452.

121. Özelçi R, Aldemir O, Yenigül NN, Dilbaz S, Tekin ÖM. Azalmış over rezervi olan olgularda long GnRH Agonist, GnRH Antagonist ve Mikrodoz Flare-up Agonist protokollerinin IVF sonuçları üzerine etkisi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2019;9(3):140-5.
122. Pabuçcu R, Pabuçcu EG, Şahn FN. Embriyo Kriyoprezervasyonu Öncesi Morfolojik Kriterlerinin, Donma Günlerinin, Çözme Sonrası Morfolojik Kriterleriyle Kıyaslanması ve Bu Oranların Gebelik Sonuçlarına Etkisi. *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi (Online)*. 2021;5(3):94-101.
123. Kara Ö, Kaçmaz DA. Endometriyal Kalınlık ile IVF Başarısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Ahi Evran Medical Journal*. 2023;7(2):243-7.
124. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S, Checa MA. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32:951-7.
125. Liang C, Zhang X, Qi C, Hu H, Zhang Q, Zhu X, et al. UHPLC-MS-MS analysis of oxylipins metabolomics components of follicular fluid in infertile individuals with diminished ovarian reserve. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19:1-14.
126. Wang J, Liu B, Wen J, Qu B. The role of dehydroepiandrosterone in improving in vitro fertilization outcome in patients with DOR/POR: a systematic review and meta-analysis. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2023;26(5):916-27.
127. Tola EN, Mungan MT, Uğuz AC, Nazıroğlu M. Intracellular Ca<sup>2+</sup> and antioxidant values induced positive effect on fertilization ratio and oocyte quality of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization. *Reproduction, Fertility and Development*. 2013;25(5):746-52.
128. Pasqualotto EB, Agarwal A, Sharma RK, Izzo VM, Pinotti JA, Joshi NJ, et al. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures. *Fertility and Sterility*. 2004;81(4):973-6.
129. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus—preliminary report. *Disease Markers*. 2008;24(6):311-7.
130. Karakoyun I, Ulaşoğlu C, Arslan FD, Selin O, İyilikçi V, Basok BI, et al. Oxidative imbalance in autoimmune liver disease: evaluation of oxidant-antioxidant status and ischemia-modified albumin. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;28(1):127-35.
131. Inal HA, Ozturk Inal Z, Mermer S, Aksoy E, Bayraktar AM, Can U. Investigation of serum vitamin D and ischaemia- modified albumin levels in infertile Turkish men. *Andrologia*. 2020;52(3):e13507.

132. Aksakal SE, Diktaş EG, Pay RE, Tapısız ÖL, Timur B, Korkmaz V, et al. The relationship between Thiol/disulfide homeostasis and endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Sağlık Akademisi Kastamonu*. 2022;7(2):340-51.
133. Akkaya H, Uysal G, Büke B, Gök G, Erel Ö, Karakükçü Ç. Evaluation of thiol/disulphide homeostasis as a novel predictor testing tool of early pregnancy viability. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;57(3):427-31.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Nazan KAPICI  
Doğum yeri ve tarihi :  
Uyruğu : T.C.  
Medeni durumu : Bekar  
E-posta adresi :  
Telefon :  
Yabancı dil bilgisi : İyi Derece

### II- Eğitimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng.) 2005

### III- Mesleki Deneyimi

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2015-2018	Hacettepe Tıp Fak Aile Hekimliği- Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği	Asistan
2018-2020	Şırnak Güçlükonak İlçe Devlet Hastanesi	Aile Hekimi Uzmanlığı Mecburi Hizmeti
2020-	Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	Asistan Doktor

### IV- Özgeçmiş Sahibinin İmzası

Yukarıda beyan ettiğim bilgilerin doğru ve güncel olduğunu kabul ve beyan ederim.

Ad Soyadı	NAZAN KAPICI
Tarih (gün/ay/yıl olarak)	25/04/2024
İmza	

## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi  
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-3608 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde planlanan; Prof. Dr. Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞİT'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Düşük Over Rezervli Kadınlarda İskemi Modifiye Albümin Seviyesinin Ölçümü İle Oksidatif Distress Düzeyinin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

25/04/2023

Prof. Dr. Fıat Emre CANPOLAT  
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan  
K.Çetindağ  
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197-721198

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düşük Over Rezervli Kadınlarda İskemi Modifiye Albümin Seviyesinin Ölçümü İle Oksidatif Distress Düzeyinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:E2-23-3608</b>	<b>Tarih: 25/04/2023</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düşük Over Rezervli Kadınlarda İskemi Modifiye Albümin Seviyesinin Ölçümü İle Oksidatif Distress Düzeyinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞIT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: <b>Prospektif Çalışma (Dr. Nazan KAPICI'nın tezi)</b>					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düşük Over Rezervli Kadınlarda İskemi Modifiye Albümin Seviyesinin Ölçümü İle Oksidatif Distress Düzeyinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü )	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>			

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**