



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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE
GONADOTROPİN İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN
HASTALARDA GONADOTROPİN TEDAVİ BAŞARISININ
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ VE TİYOL DİSÜLFİT HEMOSTAZI
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda KARAÇELEBİ ÖNDER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE
GONADOTROPİN İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN
HASTALARDA GONADOTROPİN TEDAVİ BAŞARISININ
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ VE TİYOL DİSÜLFİT HEMOSTAZI
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda KARAÇELEBİ ÖNDER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlem UZUNLAR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde eğitim öğretim sürecimizde bizlere kaliteli bir çalışma ortamı sağlayan, imkan sunan, iyi bir hekim olarak yetişmemiz için her zaman büyük özveride bulunan değerli başhekimimiz; sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında özveri ile destek olan, hekim kimliği, anne kimliği ve zarafetiyle her anlamda bana örnek olan, her daim bilgi, tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, kıymetli bilgi birikimi ile tezimin her aşamasında bana yol gösteren, hoşgörü ve ilgisiyle varlığını hep yanımda hissettiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmanın sonuna kadar sabrı ve özeniyle yanımda olan danışman hocam; sayın Prof. Dr. Özlem UZUNLAR'a,

Tezimi fikir aşamasından itibaren bilimsel çalışma yapmam için beni yüreklendiren, yol gösteren, imkanlarını benden esirgemeyen sayın Prof. Dr. Özcan EREL'e ve Doç. Dr. Salim NEŞELİOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe paylaşımlarını eksik etmeyen, her fırsatta hekimlik sanatını öğretmek için çabalayan değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde emekleri olan, sonsuz sevgilerini, fedakarlıklarını benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan, aile olmanın güzelliklerini yaşatan, desteklerini hep yanımda hissettiğim canım anneannem Güzide TEPEBAŞI, annem Sahure Nuran TEPEBAŞI, babam E. Özden KARAÇELEBİ, ablam Ezgi TUNCAY, abim Bahadır TUNCAY, teyzem Ayşe Tülay TEPEBAŞI, kardeşim Cenk ÜNLÜ, halam Mukadder KÜREN ve canım yeğenim Neva TUNCAY'a

Hayatın yorgunluğu içerisinde sevgisi, şefkati ve varlığıyla beni güçlendiren, uzmanlık eğitimim sürecinde olduğu gibi tez sürecimde de yanımda olup desteklerini esirgemeyen, hayatımın en güzel günlerini beraber geçirdiğim ve her anı birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Gökberk ÖNDER'e

Beni evlatlarından ayırmadan sonsuz seven iyi kötü her anımı benimle paylaşıp desteklerini hissettiren anneannem Zeynep UZUN'a , annem Birgül ÖNDER'e babam Zafer ÖNDER'e

Hekimlik sürecimin başından itibaren bana benden çok güvenen ,umutsuzluğa düştüğüm her anda sevgisini kattığı yemekleriyle beni motive eden teyzem Muhterem TUNCAY’a

Eğitim sürecimin başından itibaren hep yanımda olan kardeşlerim Livia QOSE ve Ceren ATLI ‘ya

Tez sürecimin her aşamasında sabırla beni dinleyip deneyimlerini benimle paylaşan bu yolda beni hiç yalnız bırakmayan Dr. Ecem HALİLOĞLU’na ve asistanlık sürecimde olduğu gibi bu yolda da bana yol arkadaşı olan Dr. Ebru ŞATIR’a

Hayatıma girdiği andan itibaren verdiği sonsuz sevgi ile yorgunluğumu alan, hayatıma neşe katan, canım kedim Pekmez’e ve sonsuz destekçim, pamuk kalpli dostum Asya GÖÇEN’e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eda KARAÇELEBİ ÖNDER



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNFERTİLİTE TANIMI.....	2
2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	2
2.2.1. Değerlendirme Zamanı	2
2.2.2. Anamnez	3
2.2.4. Tanısal Testler.....	5
2.2.4.1. Spermiyogram	7
2.2.4.2. Ovulasyonun değerlendirilmesi.....	9
2.2.4.3. Over Rezervinin Değerlendirilmesi.....	9
2.2.4.4. Tubal geçişin gösterilmesi	12
2.2.4.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi	13
2.2.4.6. Laparoskopi	14
2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİNE GENEL BAKIŞ.....	14
2.3.1. Kadın İnfertilitesi Nedenleri	15
2.3.1.1. Ovulatuar nedenler	15
2.3.1.2. Tubal faktör infertilitesi.....	20
2.3.1.3. Uterin faktör infertilitesi.....	21
2.3.1.4. Endometriozis.....	22
2.3.1.5. Servikal nedenler	23
2.3.1.6. İmmünolojik nedenler.....	24
2.3.1.7. Genetik faktörler.....	24
2.3.2. Erkek İnfertilitesi Nedenleri	25

2.3.3. Açıklanamayan İnfertilite	26
2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE TEDAVİ YAKLAŞIMI	27
2.4.1. Oral İndüksiyon Ajanları ve IUI	29
2.4.1.1. Klomifen sitrat	29
2.4.1.2. Aromataz inhibitörleri	30
2.4.2. Gonadotropinler ve IUI	31
2.4.2.1. Gonadotropinler	31
2.4.3. İntrauterin-inseminasyon (IUI)	32
2.4.4. İn Vitro Fertilizasyon	32
2.5. OKSİDATİF STRES	34
2.5.1. Serbest Radikaller	34
2.5.1.1. Serbest radikallerin biyolojik etkileri	36
2.5.2. Antioksidanlar	39
2.5.2.1. Antioksidan etki tipleri	40
2.5.2.2. Glutasyon ve antioksidan enzimler	41
2.5.3. Total Antioksidan Status (TAS) , Total Oksidan Status (TOS).....	47
2.5.4. Tiyo Disülfid Dengesi.....	48
3. MATERYAL METOD	51
3.1. TİYOL-DİSÜLFİD DENGE PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ	52
3.2. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ	53
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇLAR.....	74
7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZGEÇMİŞ	92
9. EKLER.....	93
EK 1. ETİK KURUL KARARI	93
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	96

KISALTMALAR

[SH/SH+SS]	: Native Tişol/Total Tişol
[SS/SH]	: Disülfid/Native Tişol
[SS/SH+SS]	: Disülfid/Total Tişol
AFS	: Antral Folikül Sayısı
AMH	: Anti Müllerien Hormon
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
CC	: Klomifen Sitrat
CCCT	: Klomifen Sitrat Yükleme Testi
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
CYS	: Sistein
D/C	: Dilatasyon ve Küretaj
E2	: Serum Estradiol
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GNRH	: Gonadotropin Relasing Hormon
GNRH-a	: Gonadotropin Relasing Hormon Agonisti
GNRHR	: Gonadotropin Relasing Hormon Reseptörü
GPX veya GSHPx:	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-TR / GST	: Glutasyon Transferaz
GSSG	: Okside Glutasyon
H/S	: Histeroskopi
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingogram
HYCOSY	: Histerosalpingo Kontrast Sonografisi
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
IVF-ET	: İn Vitro Fertilizasyon - Embrio Transferi
LH	: Luteinize Edici Hormon

MDA	: Malondialdehit
MESA	: Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu
O2*-	: Süperoksit Radikalleri
OH-	: Hidroksil Radikalleri
OHSS	: Over Hiperstimülasyon Sendromu
OSI	: Oksidatif Stress İndikatörü
PESA	: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POF	: Premature Ovarian Yetmezlik
POI	: Primer Overyan Yetmezlik
RIA	: Rahim İçi Araç
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
RSH	: Tiyoller
RSSR	: Disülfid
SERM	: Seçici Östrojen Reseptör Modülatörü
-SH	: Sülfidril Grubu
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAA	: Total Antioksidan Aktivite
TAC	: Total Antioksidan Kapasite
TAOP	: Total Antioksidan Güç
TAS	: Total Antioksidan Status
TD	: Tiyol Disülfür
TESE	: Testiküler Sperm Aspirasyonu
TOS	: Total Oksidan Status
TSOD	: Total Superoksit dismutaz
TT	: Total Tiyol
TVUSG	: Transvajinal Ultrason
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	İnfertilite değerlendirmesinin endikasyonları ve zamanlaması	3
Tablo 2:	İnfertilite değerlendirilmesi	5
Tablo 3:	İnfertilitenin Araştırılmasında Kullanılan Tanı testleri	6
Tablo 4:	Semen Analizi Referans Değerleri WHO 2010/2021	7
Tablo 5:	Semen kalitesine ilişkin terminoloji	8
Tablo 6:	Ovulasyon Disfonksiyon Nedenleri	16
Tablo 7:	Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflaması	17
Tablo 8:	DSÖ'ye göre spermiyogram normal referans değerleri 2010/2021 (4) ...	25
Tablo 9:	Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri	27
Tablo 10:	Açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımları ve siklus başına gebelik oranları	28
Tablo 11:	Açıklanamayan infertilite tedavisinde gonadotropin/ııı'yi ıvf ile karşılaştıran yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar	29
Tablo 12:	Serbest Radikaller (oksijen kaynaklı/oksijen kaynaklı olmayan)	35
Tablo 13:	Antioksidanların işlevlerine göre sınıflandırılması	39
Tablo 14:	Antioksidanlar oluşum yollarına göre sınıflandırılması	40
Tablo 15:	Hastaların biyokimyasal özellikleri	56
Tablo 16:	Hastaların tedavi özellikleri	58
Tablo 17:	İnfertil grupta biyokimyasal özellikler	59
Tablo 18:	Gonadotropin başlangıç ve total dozu	60
Tablo 19:	Siklus 3. Gün özellikleri	60
Tablo 20:	HCG Günü değerleri	61
Tablo 21:	İnfertil hastalarda tedavi öncesi biokimyasal özellikleri	61
Tablo 22:	İnfertil hastalarda tedavi sonrası biyokimyasal özellikleri	62
Tablo 24:	Biyokimyasal değişkenler arasında korelasyon	64
Tablo 25:	İnfertilite üzerine etkili biyokimyasal değerler	64
Tablo 26:	Disülfid seviyesi ile gonadotropin başarısını predikte eden faktörler arasındaki ilişki	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Normal adet döngüsü sırasında hormonal değişiklikler	18
Şekil 2.	Menstrüel Siklusta hormonal değişiklikler	18
Şekil 3:	Serbest radikallerin oluşum mekanizması	36
Şekil 4:	DNA, lipidler ve proteinler üzerindeki reaktif oksijen radikallerinin (ROS) etkisi, sırasıyla DNA baz oksidasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve protein karbonilasyonuna yol açar. * Eşlenmemiş elektron.....	37
Şekil 5:	Antioksidan ve oksidan görünümü.....	41
Şekil 6:	Glutasyon sentezi ve siklusu (13).	42
Şekil 7:	Glutasyon peroksidaz (GPx=GSH-Px) ile glutasyon redüktaz (GR) ın rol aldığı oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu	43
Şekil 8:	Katalaz enziminin antioksidan görevi	44
Şekil 9:	Süperoksit dismutaz enziminin antioksidan görevi.....	45
Şekil 10:	Hastaların biyokimyasal özellikleri.....	57
Şekil 11:	Hastaların tedavi özellikleri	58
Şekil 12:	İnfertil grupta biyokimyasal özellikler	59
Şekil 13:	Disülfid seviyesinin infertilite tanısında tanısal kesinliği ROC eğrisi ile değerlendirilmesi	65

ÖZET

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE GONADOTROPİN İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN HASTALARDA GONADOTROPİN TEDAVİ BAŞARISININ SÜPEROKSİT DİSMUTAZ VE TİYOL DİSÜLFİT HEMOSTAZI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin indüksiyonu yapacağımız hastalarda tedavi öncesi ve sonrası aldığımız kanda tiol disülfid hemostazı ve süperoksit dismutaz düzeylerinin fertil hastalardan alınan tiol disülfid hemostazı ve süperoksit dismutaz düzeyleri ile istatistiksel olarak karşılaştırarak gonadotropin tedavi başarısını ve fertilite prognozunu öngörmekte belirli bir düzeyin olup olmadığını araştırmayı planladık .

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İnfertilite polikliniğine başvuran, açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin tedavisi planlanan hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan kan örneklerinden ve kontrol grubu olarak aile planlanmasına kontrasepsiyon amacıyla başvuran fertil hastalardan başvuru anında alınan kan örneklerinden çalışılacak olan süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid hemostazı parametrelerinin gonadotropin tedavisi başarısı ve fertilite ile ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Dahil edilme kriterleri; 23-40 yaş arası, ek hastalığı olmayan, BMI 30 un altında olan, eş spermiyogram sonucu oligospermi tanısı olması halinde tpmss değerinin 5 milyon üstünde olan açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin tedavisi planlanan hastalar hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi aile planlaması polikliniğine kontrasepsiyon amaçlı başvuran , 23- 40 yaş arası herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Ek hastalığı olan, 23 yas altı ya da 40 yaş üstü, BMI 30 un üstü, eş spermiyogram sonucunda oligospermi tanısı almış olup tpmss değeri 5 milyonun altında olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Açıklanamayan infertilite tanısı almış 45 hasta ile kontrol grubu olarak fertil 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,325$). Native Thiol, Total Thiol ve TSOD seviyeleri hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup ($p=0,279$, $p=0,188$, $p=0,490$) total Thiol, disülfid seviyesi, disülfid-native tiol oranı, disülfid-total tiol oranı kontrol grubunda çalışma grubuna göre, native tiol-total tiol oranı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır ($p=0,014$, $p=0,016$, $p=0,018$, $p=0,018$). Ayrıca hasta grubunda gonodotropin tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler

karşılaştırıldığında native thiol, total thiol, disülfid, disülfid-native thiol oranı, disülfid-total thiol oranı, native thiol-total thiol oranı, TSOD değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,185$, $p=0,122$, $p=0,121$, $p=0,253$, $p=0,274$, $p=0,274$, $p=0,905$). Kontrol grubu, çalışma grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 grupta biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,447$, $p=0,246$, $p=0,054$, $p=0,051$, $p=0,059$, $p=0,059$, $p=0,706$). İnfertiliteyi tahminde native thiol, disülfid ve TSOD değerlerinin kullanıldığı logistik regresyon modelinde infertilite üzerine etkili tek değişkenin disülfid seviyesi olduğu görüldü. Disülfid seviyesinde 1 birim artışın infertil olma olasılığını %8,7 azalttığı görüldü (%95 GA %1,1 - %16,3, $p=0,031$). Native thiol ve TSOD seviyelerinin infertilite üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,997$, $p=0,391$). Disülfid seviyesinin infertilite tanısında tanısal kesinliği ROC eğrisi ve eğri altı alan ile incelendiğinde eğri altı alan (AUC –Area Under Curve) 0,585 (%95 GA 0,491-0,679) olarak bulundu. Youden Index metoduyla en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip disülfid seviyesi hesaplandığında 22.725 seviyesinin %54.8 sensitivite ve %64.4 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur. Toplam Gonadotropin dozu ile disülfid seviyesi arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelendiğinde anlamlı ve zayıf korelasyon saptanmıştır ($r=0,313$, $p=0,036$).

Sonuç: Çalıştığımız parametrelerde infertilite üzerine etkili tek değişkenin disülfid seviyesi olduğu görüldü. Serum disülfid değerlerinin fertil grupta infertil gruba göre yüksek çıkması oksidatif stres yükünün kompensatuar mekanizmalarla upregüle edildiğini düşündürmektedir. Düşük doz gonadotropin dozu ile ovulasyon indüksiyonu protokolü uygulanan çalışma grubu siklus yönetiminde, optimal dozun uygulanmasının antioksidan mekanizma üzerinden de katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Oksidatif stres hemostazının üremeye etkisini değerlendirmek için oosit gelişimini daha yakından gösterebileceğimiz mikroçevrede oksidatif stres değerlendirilmesinin yapılmamış olması (folikül sıvısı gibi), hasta sayımızın kısıtlı olması, hasta seçim kriterlerinde oksidatif stres yükünün fazla olmamasının muhtemel etkileri ile, gerek antioksidan marker seviyesi gerekse indeks olarak hesaplandığında, çalışmamızda belirgin bir oksidatif stres tespit edilmemiştir. Oksidatif stresin fertiliteye ve infertilite tedavisinde olan etkilerini değerlendirmek için daha geniş ölçekli randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: tiyol-disülfid hemoztazı, disülfid, superoksit dismutaz, gonodotropin, açıklanamayan infertilite

ABSTRACT

EVALUATION OF GONADOTROPIN TREATMENT SUCCESS IN PATIENTS UNDERGOING OVULATION INDUCTION WITH GONADOTROPIN DUE TO UNEXPLAINED INFERTILITY IN TERMS OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND THIOL DISULFIDE HEMOSTASIS

Objective: In our study, we plan to investigate whether there is a specific level of thiol-disulfide homeostasis and superoxide dismutase levels in the blood obtained before and after gonadotropin induction therapy in patients with unexplained infertility, by statistically comparing them with levels obtained from fertile patients. Our aim is to assess whether there is a certain level that predicts the success of gonadotropin therapy and fertility prognosis.

Materials and Methods: Our study is a prospective case-control study. We aimed to investigate whether there is an association between superoxide dismutase and thiol-disulfide homeostasis parameters obtained from blood samples taken before and after gonadotropin treatment in patients with unexplained infertility who presented to the Infertility Clinic at Ankara Bilkent City Hospital, and their treatment success and fertility outcomes, compared to a control group of fertile patients seeking contraception at the Family Planning Clinic. Inclusion criteria for the study group were patients aged 23-40 years, without any additional diseases, BMI below 30, and in cases where male partners had oligospermia with a total progressively motile sperm count (tpmss) above 5 million. The control group included individuals aged 23-40 years, without systemic diseases, who visited the Family Planning Clinic at Ankara Bilkent City Hospital for contraception purposes. Exclusion criteria were individuals with additional diseases, aged under 23 or over 40 years, BMI over 30, male partners with oligospermia and a tpmss below 5 million, and those who declined to participate in the study.

Results: A total of 45 patients diagnosed with unexplained infertility were included in the patient group, while 62 fertile patients were included in the control group. There was no significant difference in mean age between the patient group and the control group ($p=0.325$). Levels of Native Thiol, Total Thiol, and TSOD did not show significant differences between the patient group and the control group ($p=0.279$, $p=0.188$, $p=0.490$). However, Total Thiol levels, disulfide levels, disulfide/native thiol ratio, and disulfide/total thiol ratio were higher in the control group compared to the patient group, whereas the native thiol/total thiol ratio was higher in the patient group compared to the control group ($p=0.014$, $p=0.016$, $p=0.018$, $p=0.018$). Additionally, when biochemical values were compared before and after

gonadotropin treatment in the patient group, no significant differences were found in Native Thiol, Total Thiol, disulfide, disulfide/native thiol ratio, disulfide/total thiol ratio, native thiol/total thiol ratio, and TSOD values ($p=0.185$, $p=0.122$, $p=0.121$, $p=0.253$, $p=0.274$, $p=0.274$, $p=0.905$).

There were also no significant differences observed when comparing biochemical values among the control group, patient group before treatment, and patient group after treatment ($p=0.447$, $p=0.246$, $p=0.054$, $p=0.051$, $p=0.059$, $p=0.059$, $p=0.706$). In logistic regression models using Native Thiol, disulfide, and TSOD values to predict infertility, only disulfide levels were found to significantly affect infertility. An increase of 1 unit in disulfide levels was associated with a 8.7% decrease in the likelihood of infertility (95% CI 1.1% - 16.3%, $p=0.031$). Native Thiol and TSOD levels were found to have no effect on infertility ($p=0.997$, $p=0.391$). The diagnostic accuracy of disulfide levels in predicting infertility was assessed using ROC curve analysis, yielding an area under the curve (AUC) of 0.585 (95% CI 0.491 - 0.679). According to the Youden Index method, the disulfide level of 22.725 had a sensitivity of 54.8% and specificity of 64.4% for predicting infertility. The relationship between Total Gonadotropin dose and disulfide levels was examined using Pearson correlation, revealing a significant and weak correlation ($r=0.313$, $p=0.036$).

Conclusion: It was observed that the only variable significantly affecting infertility among the parameters studied was the level of serum disulfide. The higher levels of serum disulfide in the fertile group compared to the infertile group suggest that oxidative stress burden may be upregulated through compensatory mechanisms. In the patient group where a low-dose gonadotropin regimen was used for ovulation induction protocol in cycle management, optimal dosing may contribute to antioxidant mechanisms. To evaluate the impact of oxidative stress hemostasis on fertility more comprehensively, assessment of oxidative stress in microenvironments that could more closely reflect oocyte development, such as follicular fluid, was not conducted. Additionally, limitations in our study included a limited number of subjects and potential effects of selecting patients with lower oxidative stress burdens according to our criteria, both in terms of antioxidant marker levels and indices calculated. Notably, significant oxidative stress was not detected in our study. Further large-scale randomized controlled prospective studies are needed to assess the effects of oxidative stress on fertility and in infertility treatment.

Key Words: thiol-disulphide homeostasis, disulphide, superoxide dismutase, gonadotropins, unexplained infertility.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

En az 12 ay boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi infertilite olarak tanımlanır. Açıklanamayan infertilite ise; temel infertilite değerlendirmesinin normal semen parametreleri , ovulasyon kanıtı, açık fallop tüpleri ve infertilitenin başka belirlenen nedeni olmadığını ortaya konulduktan sonra konulan dışlama tanısıdır. Açıklanamayan infertilite olası etiyolojileri arasında antagonist servikal sekresyonlar, defektif endometrial reseptivite, anormal tubal siliyer aktivite, defektif ovum pick-up mekanizması , luteinize unrüptüre folikül sendromu, hormonal anomaliler (örneğin luteal faz defekti), bozulmuş oosit ve/veya orta düzeyde endometriozis varlığı, immünolojik faktörler, bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi ve bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu araştırılmaktadır.

Organizmada fizyolojik süreçte önemi olan oksidan ve antioksidan sistemlerin kadın reproduktivitesi üzerinde pek çok rolü gösterilmiştir. Oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin oksidan parametreler lehine bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres kadınlarda infertilite etiyopatogenezinde önemli rol oynar. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalının sıradan moleküler oksijen ve hidrojen peroksite dismutasyonunu dönüşümlü olarak katalize eden bir enzimdir. Tiyol /disülfid hemostazı Merkaptanlar şeklinde de tanımlanan tiyoller, bir karbon atomuna bağlı birer hidrojen ve sülfür atomlarıyla sülfidril grubuna (-SH) sahip organik bileşiklerdir. Tiyoller (RSH) disülfid (RSSR) bağları aracılığı ile oksidanlarla etkileşim yoluyla oksidasyon reaksiyonlarına girebilmektedir.

Oksidatif stres halleri altında, sistein(cys) kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ve düşük moleküler-kütleli tiyoller arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna yol açabilir. Bu disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir ve bu şekilde dinamik tiyol-disülfid hemostazı korunur .

Biz bu çalışmamızda açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapacağımız 23 ile 40 yaş arasında ek hastalığı olmayan kadın hastalarda; tedavi öncesi ve sonrası süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid hemostazı düzeylerinin, fertilite prognozu ve infertilite tedavisine cevabı öngörmekte predikte eden belirli bir düzeyinin olup olmadığı araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE TANIMI

İnfertilite herhangi bir korunma yöntemi kullanılmaksızın düzenli cinsel ilişkinin olması durumunda 35 yaş üzerindeki kadınlarda 6 ay, 35 yaş altındaki kadınlarda bir yıl içinde gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır (14). İnfertilite, reproduktif çağıdaki çiftlerin %10- 15'ini etkileyen bir problem olup, 20-45 yaş aralığında, insanlar arasında en sık görülen hastalıkların başındadır (15).İnfertilite tek cinsiyet problemi olmayıp çiftleri ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Primer, sekonder ve açıklanamayan infertilite başlıkları altında incelenmektedir. Primer infertil olarak değerlendirilen hastalar daha önce gebelik geçirmemiştir. Sekonder infertilitede ise önceden geçirilmiş sağlıklı veya sağlıksız bir gebelik söz konusudur. Sekonder infertilite çiftlerin istedikleri çocuk sayısına ulaşamamış olması olarak da tanımlanabilmektedir (16).

Fekundabilite; bir menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığıdır, infertiliteyi derecelendirebilmesi nedeniyle daha anlamlı bir tanımlayıcıdır (9). İlk 3 ayda %25 oranında olan fekundabilite, sonra azalarak 9 ayda %11 e kadar kadar düşer.İlk 12 aydan sonra giderek azalmaya devam eder (17).

Fekundite ise bir adet döngüsünde canlı doğum gerçekleşme olasılığıdır (12). Tüm kadınların 12 ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiyle gebelik ihtimali %84 iken bu değer 2 yıl sonra %92 ve 3 yıl sonra %93'e yükselir (13). İnfertilitenin kalıcı olası durumu ise sterilite olarak tanımlanır(18).

2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. Değerlendirme Zamanı

Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM),1 yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerin infertilite açısından incelenmesini önermektedir. 35 yaş üzerindeki kadınlarda bu süre 6 aya düşmektedir. Erkek ve kadın yaşının fertilite üzerinde olumsuz etkisi ve yaş ile birlikte Yardımcı Üreme Tekniklerinin(YÜT) başarı

oranlarının azalması nedeniyle 35 yaş üstü kadınlarda infertilite araştırması için 6 aydan daha uzun süre beklenmemesi önerilir (1,19).

Tablo 1: İnfertilite değerlendirmesinin endikasyonları ve zamanlaması (1).

İnfertilite değerlendirmesi, gebe kalamadıkları için yardım isteyen çiftler için endikedir.
1.12 aylık korunmasız ve sık cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye başlayın:
İnfertilite için risk faktörü olmayan 35 yaşın altındaki kadınlar
2. Altı aylık korunmasız ve sık cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye başlayın:
35-40 yaş arası kadınlar
3. Altı aydan az korunmasız ve sık cinsel ilişkiye girmesine rağmen sunum üzerine değerlendirmeye başlayın:
40 yaşın üzerindeki kadınlar
Oligomenore / amenore olan kadınlar
Kemoterapi, radyasyon tedavisi veya ileri evre endometriozis öyküsü olan kadınlar
Bilinen veya şüphelenilen uterin / tubal hastalığı olan kadınlar
Erkek partnerinde inguinal veya testis cerrahisi, yetişkin kabakulak, erektil disfonksiyon veya diğer cinsel işlev bozuklukları, kemoterapi ve / veya radyasyon öyküsü veya başka bir partnerle subfertilite öyküsü olan kadınlar

2.2.2. Anamnez

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerde tanıya yardımcı en önemli basamaktır. Bu nedenle ayrıntılı bir anamnez infertilite nedeni ve istenecek tetkikler ve tedavi planı açısından yol gösterici olmaktadır. Çiftin infertilite süresi, varsa daha önce uygulanan tedavi protokolleri, infertilite tipi(primer/sekonder), ilişki sıklığı, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sigara, alkol ve diğer madde kullanımı detaylıca sorgulanmalıdır (20,21). Kadın hastanın anamnezinde; yaş, gonadal fonksiyonları etkileyen (galaktore, hirsutizm, akne, sıcak basması, alopesi, yeme bozuklukları, tiroid bozuklukları gibi) endokrin hastalıklar, meslek, sigara alkol ve ilaç kullanımı, detaylı sorgulanmalıdır. Jinekolojik öyküde; menstrüel düzeni, önceki gebelik sonuçları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) öyküsü, kullanılan kontrasepsiyon yöntemi, önceki fertilite tedavileri, servikal sitoloji sorgulanmalıdır (22,23). Yaş ile birlikte kadında over rezervi ve antral folikül sayısı azalmaktadır. Gonadotropinlere verilen overyan yanıtın azalmasıyla tedavi başarısı olumsuz etkilenmektedir. Artan yaş ile birlikte elde edilen

oosit sayısı ve gelişen embriyo sayısı azalmakta, implantasyon ihtimali düşmektedir (23,24).

İnfertilite süresinin uzamasıyla çiftin fonksiyonel ve organik problemleri olabileceği akla gelmelidir. Açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalarda uzun infertilite süresi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Öncesinde elde edilmiş bir gebelik öyküsü varlığı, her iki cinsten de bu dönemde anatomik ve hormonal yeterliliğin bir göstergesi kabul edilir.

Düzenli menstrüasyon ovulasyonun varlığına işaret eder. Düzensiz ve sıklığı azalmış menstrüasyon varlığı ovulatuvar bozukluk olarak değerlendirilir. Adet dönemlerinde dismenore varlığı, cinsel ilişkide ağrı(disparoni), fokal hassasiyet ve kul-de-sac nodularitesi endometriozisi ve peritoneal patolojileri düşündürür.

Geçirilmiş pelvik cerrahiler ve /veya pelvik inflamatuvar hastalık hikâyesi, adezyona neden olarak anatomik ya da ovaryan rezervi olumsuz etkileyebileceğinden önem taşır (19,25).

Erkek hastaların anamnezinde; jinekomasti, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kriptorşidizm, kabakulak orşiti, tüberküloz, inguinal herni onarımı, vazektomi öyküsü, libido kaybı, koitus sıklığı ve testiküler travma öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır (25).

2.2.3. Genel Fizik Muayene

Çiftin fizik muayenesinde; arteriyel kan basıncı ve nabız ölçülmeli, meme ve tiroid muayenesi yapılmalıdır. Hastaların kilosu ve boyu hesaplanmalıdır. Vücut kitle indeksinin $>35 \text{ kg/m}^2$ veya $<19 \text{ kg/m}^2$ olmasının fertilite üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Kadınlarda obezite; menstrüel düzensizlikler, anovulasyon, siklus başına azalmış gebelik ve doğum oranları, abortus oranında artış, infertilite tedavilerinde yetersizlikle ilişkilidir. Erkeklerde artmış vücut kitle indeksi, sperm konsantrasyonu ve motilitesinde azalma ile ilişkilidir.

Artmış tiroid bezi boyutları ve nodularite varlığı, hiperandrojenizm bulguları, galaktore varlığı araştırılmalıdır. Jinekolojik muayenede; servikovajinal anormallikler, uterin boyut, pozisyon, mobilite, cul de sac ve adneksiyal kitle, nodularite açısından değerlendirme yapılmalıdır. Primer amenoreik hastada sekonder seks karakterlerinin

gelişiminin yetersiz olması, hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür. Kısa, kare şekilli göğüs yapısı ve amenore Turner Sendromunu belirteçlerindendir (22,26,27).

Tablo 2: İnfertilite değerlendirilmesi (2) .

Erkek	Kadın
İnfertilite süresi	İnfertilite süresi
Diğer ilişkilerde fertilité	Aynı veya farklı bir partnerle yapılan önceki gebeliklerin (ektopik ve düşükler dahil) sayısı ve sonucu
Testis cerrahisi ve kabakulak öyküsü dahil olmak üzere tıbbi ve cerrahi öykü	Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, fibroidler, endometriozis, servikal displazi dahil olmak üzere jinekolojik öykü; serviks, over, uterus, fallop tüpü, pelvis veya abdominal cerrahisi; rahim içi araç kullanımı, diğer önceki kontraseptif kullanım, dietilstilbestrol maruziyeti, uterin anomaliler.
	Menstrüel öykü (menarş yaşı, siklus uzunluğu ve düzenlilik), molimina veya vazomotor semptomların varlığı (sıcak basması), dismenore
	Saç büyümesindeki, vücut ağırlığındaki veya meme akıntısındaki değişiklikler
	Diğer tıbbi ve cerrahi öykü
İlaç	İlaç
Kemoterapi veya radyasyon öyküsü	Kemoterapi veya radyasyon öyküsü
Sigara içmek, alkol, esrar ve diğer uyuşturucu kullanımı; çevresel ve mesleki maruziyetler	Sigara içmek, alkol, esrar ve diğer uyuşturucu kullanımı; çevresel ve mesleki maruziyetler
Cinsel işlev bozukluğu veya erektil disfonksiyon	Egzersiz ve diyet geçmişi
Cinsel ilişki sıklığı, kayganlaştırıcıların kullanımı (sperm için toksik olabilir)	Cinsel ilişki sıklığı, kayganlaştırıcıların kullanımı (sperm için toksik olabilir). Endometriozisi düşündüren derin disparoni varlığı.
Önceki infertilite testleri ve tedavileri	Önceki infertilite testleri ve tedavileri
Ailede doğum kusurları, zihinsel engellilik veya infertilite öyküsü	Ailede doğum kusurları, zihinsel engellilik veya infertilite öyküsü
	Pelvik veya karın ağrısı, tiroid hastalığının belirtileri

2.2.4. Tanısal Testler

Detaylı bir anemnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra ilk tanı değerlendirmesi şunlardan oluşur:

- Erkek faktörü infertilitesini dışlamak için semen analizi,
- Normal ovülasyon fonksiyonunun belgelendirilmesi,
- Tubal oklüzyonu dışlamak ve yeterli uterin kavitenin varlığının gösterilmesi amaçlanmaktadır. Genellikle hem uterusu hem de tubaları değerlendirmek amacıyla histerosalpingogram (HSG) veya histerosalpingo-kontrast sonografisi (HyCoSy) yapılabilir.

Ovaryan rezervin değerlendirilmesinde en sık kullanılan serum bazal hormon testleridir. Bunlar serum anti mülleryan hormon (AMH) düzeyi, folikül stimüle edici hormon (FSH), östradiol (E2) düzeyi, lüteinizan hormon (LH) testleridir. AMH dışındakiler siklusun 3.günü bakılır. Ayrıca klomifen sitrat challenge testi gibi provakatif testler, antral folikül sayımı (AFS) gibi ultrasonografik ölçüm testleri kullanılabilir.

Çiftin öyküsünden elde edilen risk faktörleri, ilk infertilite değerlendirmesinden sonra ek testlere ihtiyaç duyulduğunu gösterebilir. Prekonsepsiyonel laboratuvar taraması da şu anda yapılabilir, böylece bu sonuçlar tanı ve tedavi danışmanlığı için kullanılabilir. Genetik tarama, etnik köken tarafından tanımlanan riske uygun olarak sunulmalıdır (28).

Tablo 3: İnfertilitenin Araştırılmasında Kullanılan Tanı testleri (3).

Etiyolojik Faktör	Diagnostik Testler
Erkek faktörü Ovulatuvar faktörler Servikal faktör Uterotubal faktör Peritoneal faktör	Semen analizi Serum progesteron seviyesi Bazal vücut sıcaklığı Üriner LH düzeyi Endometrial biyopsi 3. gün FSH düzeyi 3. gün Estradiol düzeyi Klomifen sitrat challenge test Postkoital test Histerosalpingogram Laparoskopi

2.2.4.1. Spermiyogram

Semen analizi, infertil bir çiftin erkekten alınan ejakülatın sayı, hareketlilik ve morfoloji gibi kriterler açısından mikroskop altında değerlendirilmesine değerlendirmesidir. Standart semen analizi aşağıdakilerden oluşur:

- Semen hacmi ve pH
- Mikroskopi
- Sperm konsantrasyonu, sayısı, hareketliliği ve morfolojisi
- Sperm debris ve aglütinasyon
- Lökosit sayısı
- İmmatür germ hücreleri

Semen örneği, iki ila yedi günlük cinsel perhiz sonrası toplanmalıdır.

Mümkünse, hasta doktorun ofisinde mastürbasyon yaparak numuneyi toplamalıdır. Mümkün değilse, numune evde toplanabilir ve toplandıktan sonraki bir saat içinde laboratuvara teslim edilebilir (5,29). Perhiz süresi uzadıkça semen hacim ve sperm sayısı artar, ancak morfolojik olarak anormal sperm sayısı da artış gösterir. Semen örneği maximum 1 saat içerisinde incelenmelidir. Anormal tetkik sonuçlarıyla karşılaşıldığında, semen analizini tekrarlamak gerekmektedir. Semen analizi, tercihen Dünya Sağlık Örgütü(WHO) kriterlerine göre değerlendirilmelidir (30).

Tablo 4: Semen Analizi Referans Değerleri WHO 2010/2021 (4).

	WHO 2010	WHO 2021
Semen volume (mL)	1.5 (1.4–1.7)	1.4 (1.3–1.5)
Total sperm number (10⁶ per ejaculate)	39 (33–46)	39 (35–40)
Total motility (%)	40 (38–42)	42 (40–43)
Progressive motility (%)	32 (31–34)	30 (29–31)
Non progressive motility (%)	1	1 (1–1)
Immotile sperm (%)	22	20 (19–20)
Vitality (%)	58 (55–63)	54 (50–56)
Normal forms (%)	4 (3–4)	4 (3.9–4)

Sperm konsantrasyonunun normal ancak semen hacminin düşük olması, büyük olasılıkla eksik toplanan ejakülat veya kısmi retrograd boşalmaya bağlıdır. Düşük semen hacmi ve düşük sperm konsantrasyonu, testosteron eksikliği olan bazı erkeklerde de görülebilir. Azospermi (sperm yok) veya şiddetli oligozoospermi (ciddi derecede normalin altında sperm konsantrasyonu) ile düşük bir hacim, genital sistem

tıkanıklığını (örneğin, vas deferens ve seminal veziküllerin konjenital yokluğu veya boşalma kanalı tıkanıklığı) düşündürür. Sperm konsantrasyonu için alt referans sınırı 15 milyon / ml'dir. Bununla birlikte, sperm sayısının düşük olduğu düşünülen bazı erkekler fertil olabilirken, normalin alt sınırının üzerindeki diğerleri subfertil olabilir(31,32).

Tablo 5: Semen kalitesine ilişkin terminoloji (5).

Aspermi	Semen yok (retrograd ejakülasyon var veya yok)
Astenozoospermi	İleri hareketli spermilerin (PR) yüzdesi alt referans limitin altında
Asteneratozoospermi	Hem ileri hareketli spermilerin (PR) hem de morfolojik olarak normal spermilerin yüzdesi alt referans limitlerinden düşük
Azoospermi	Ejakülatta hiç sperm yok (uygulanan değerlendirme yönteminin kantitatif analiz limitine göre)
Kriptoospermi	Taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen santrifüjlenmiş pellette gözlenir
Hemospermi (hematospermi)	Ejakülatta eritrositlerin varlığı
Lökospermi (lökositospermi, piyospermi)	Ejakülatta eşik değeri üstünde lökosit varlığı
Nekrozoospermi	Ejakülatta düşük yüzdede canlı ve yüksek yüzdede cansız sperm
Normozoospermi	Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)*, ileriye doğru hareketli (PR) ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri
Oligoastenozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* ve ileri hareketli spermatozoa yüzdesi
Oligoasteneratozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)*, hem ileri hareketli (PR) hem de morfolojik olarak normal spermilerin yüzdeleri
Oligoteratozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* ve morfolojik olarak normal spermilerin yüzdesi
Oligozoospermi	Alt referans limitinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)*
Teratozoospermi	Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal sperm

*Konsantrasyona göre daha öncelikli olduğundan her zaman toplam sperm sayısı tercih edilmelidir

2.2.4.2. Ovulasyonun değeriendirilmesi

Ovulasyon fonksiyonunun değeriendirilmesi, kadın partnerin değeriendirilmesinin önemli bir bileşenidir, çünkü ovulatuvar disfonksiyonu infertilitenin yaygın bir nedenidir.

Adetlerden önce molimina semptomları (meme hassasiyeti, şişkinlik, yorgunluk vb.) ile yaklaşık her 28 günde bir düzenli adet gören kadınlarda genellikle ovulasyon gerçekleşir. Menstrual sikluslarını bu şekilde tanımlamayan kadınlarda, ovulasyonun laboratuvar değeriendirmesi yapılmalıdır. Ovulasyon en kolay şekilde, beklenen adetlerden yaklaşık bir hafta önce elde edilmesi gereken bir midluteal faz serum progesteron seviyesi ile belgelenir. Tipik bir 28 günlük döngü için, test 21. günde elde edilecektir. Progesteron seviyesi >3 ng/mL, son ovulasyonun kanıtıdır (35). Ovulasyonu belirlemenin en doğru yöntemi bir folikülün gelişimini ve nihayetinde ortadan kalkmasını takip etmek için günlük ultrasonlar yapmaktır (36). Ancak hiçbir test ovulasyonun gerçekleştiğini kesin olarak göstermemektedir. Ovulasyonun tek pozitif göstergesi ise gebeliktir.

Ovulatuvar disfonksiyonun nedenleri arasında en sık karşımıza polikistik over sendromu, obezite, aşırı kilo alımı ve kilo kaybı, ağır egzersiz, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi çıkmaktadır. İnfertil çiftlerde mevcut problemlerin %20 'sinden ovulasyon disfonksiyonu sorumludur. İnfertilite araştırmasında ovulasyonun saptanması önem arz etmektedir (33).

2.2.4.3. Over Rezervinin Değeriendirilmesi

Over rezervi değeriendirme testleri; fertilitiyi öngörmek ve infertil çiftlerde tedavi başarısı olasılığını belirlemede fayda sağlar. Çiftlere IVF maliyeti ve riskleriyle ilgili danışmanlık verilirken, testler aracılığıyla öngörülen prognostik değeri önem kazanmaktadır. Over rezervi değeriendirme testleriyle oosit havuzu biyomkimyasal (FSH, ösradiol, inhibin B, klomifen sitrat testi) ve ultrasonografik (antral folikül sayımı, over hacmi) olarak değeriendirilebilir. Bu testlerden bazı durumlarda kullanılan klomifen sitrat challenge test (CCCT) ve antral folikül sayısı (AFS) gibi testler, IVF sikluslarında zayıf bir yanıtı tahmin etmek için iyi bir özgülüğe sahiptir, ancak IVF sonucunu tahmin etmek için daha sınırlı bir değeri sahiptir (33,34).

Bazal FSH: Bu testler gösteriyor ki; iyi overyen yanıtı sahip kadınlar, FSH 'yi düşük seviyede tutmak için menstrüel döngünün erken fazında küçük foliküllerden yeterli ovaryan hormon üretimine sahiptirler. Buna karşılık azalmış overyen yanıtı ve folikül havuzuna sahip kadınlar, hipofizden FSH salımının normal inhibisyonunu sağlamak için yetersiz ovaryan hormon üretimine sahiptir, dolayısıyla FSH menstrüel döngünün erken fazında yükselir(34).

Yükselen FSH değeri üremeyeyle birlikte olan yaşlanmanın en önemli göstergelerinden biri olup, siklusun 3. gününde ölçülen bazal FSH seviyesi overyan rezervin indirekt bir göstergesidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen 'ikinci uluslararası standart ölçüm' yöntemine göre ≥ 10 IU/L üzerindeki FSH değerlerinin stimülasyona azalmış overyan yanıtı göstermedeki spesifitesi % 83-100 arasında değişmektedir. Serum FSH düzeyi normal seviyelerde olsa dahi, FSH/LH oranının FSH lehine armış olması, düşük over rezervinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (33–35).

Bazal Estradiol (E2): Ovaryan rezervi öngörmeye ve ovaryan stimülasyon yanıt konusunda çelişkili veriler olmasına rağmen, bazal 3.gün östradiol seviyesine bakılabilir. Östradiol seviyesinin <80 pg/ml altında bir değer olması yeterli over rezervinin zayıf bir göstergesi olarak yorumlanır. IVF uygulanan kadınların prospektif bir çalışmada > 80 pg/ml seviyelerinde, daha yüksek siklus iptal oranları ve daha düşük gebelik oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. 100 pg/ml üzerindeki östradiol seviyelerinde ise % 0 gebelik oranları izlenmiştir (36).

Yüksek bazal östradiol seviyeleri, overyan rezervi zayıf olan kadınlarda ortaya çıkan ileri prematüre folikül alımına bağlıdır. Yüksek östradiol seviyeleri hipofiz bezinden FSH üretimini inhibe edebilir ve böylece perimenapozal kadınlarda azalmış over rezervinin belirtilerinden birini maskeleyebilir. Dolayısıyla, FSH ve östradiol seviyelerinin birlikte ölçülmesi, yanlış negatif FSH testinden kaçınmaya yardımcı olur (37).

Anti-Müllerian Hormon (AMH): TGF-beta ailesinin bir üyesidir. Preantral (< 8 mm) ve erken antral foliküllerden salınması nedeniyle primordiyal folikül rezervini yansıtan AMH, over rezervinin erken ve güvenilir en önemli biyokimyasal belirteçidir (38).Yaş ile birlikte primordiyal folikül havuzunun azalmasıyla AMH

seviyeleri de giderek azalır ve menopozda tespit edilemeyecek düzeylere geriler (39,40).

AMH testlerinin yorumlanması için uluslararası bir standart bulunmamaktadır. Bu nedenle klinisyenler AMH düzeylerini kendi laboratuvarlarının referans aralıklarına göre değerlendirmelidir (38,41).Normalin alt sınırına düştükçe azalmış over rezervi olasılığının artmasıyla birlikte, gebelik oranlarının düştüğü ve IVF tedavisine verilen yanıtın azaldığı düşünülmektedir (42,43).Yapılan bir çalışma aşağıdaki genel yönergeleri önermiştir (44):

AMH < 0,5 ng/ml olması için altında folikül gelişimi ve düşük over rezervinin göstergesidir.

AMH < 1 ng/ml geri alımda sınırlı sayıda oosit toplanmasıyla birlikte bazal over rezervini tahmin eder.

AMH 1-3,5 ng/ml olması over stimülasyonuna yanıtın iyi olduğunu düşündürmektedir.

AMH > 3,5 ng /ml, over stimülasyonuna güçlü bir cevabı öngermektedir ve over hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) önlemek için dikkatli olunmalıdır.

FSH'dan farklı olarak AMH düzeyleri, gonadotropinlerden bağımsız salınması nedeniyle siklus içinde ve sikluslar arasında minimal değişiklik gösterir (45).

İnhibin B:Transformin Growth Faktor -Beta(TGF-B) ailesine mensup, glikoprotein yapıda bir hormondur (50). Foliküler fazda küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınır. Hipofiz üzerinden FSH salınımını inhibe eder. FSH ve östradiol gibi, serum düzeylerinin siklus boyunca dalgalanmalar göstermesi nedeniyle foliküler fazın erken safhasında ölçülmelidir (46).

Sınır değeri genellikle 45 pg/mL alınmakla beraber literatürlerde 40-141 pg/mL arası sınır değerler bildirilmiştir. Düşük over rezervi olan hastalarda inhibin B düzeyi bu sınır değerlerin genellikle altındadır. Düşük over cevabını öngörmedeki pozitif prediktif değeri oldukça düşüktür (%19-22). Dolayısıyla over rezerv testi olarak kullanılması önerilmemektedir (47).

Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT) :Bazal testlerin dışında klomifen sitrat yükleme testi (CCCT), gonadotropin relasing hormon agonisti (GnRH-a)

stimülasyon testi ve ekzojen FSH stimülasyon testleri dahil olmak üzere overyan rezervi değerlendirmek için çeşitli provakasyon testleri önerilmiştir. Bunların arasında CCCT bazal ve uyarılmış durumlarda siklusun endokrin değişkenlerini ölçen, overyan rezerv için daha hassas, dinamik bir testtir. Menstrüel döngünün 5 ila 9.günleri arasında 100 mg klomifen sitrat (CC) uygulanır ve uygulamanın öncesi ve sonrasında FSH düzeyi ölçülür. Düşük over rezervi olan hastalarda kohorta giren folikül sayısının azalmasıyla östrojen ve inhibin B'nin üretimi azalacak, klomifen sitratın indüklediği FSH üzerine olan baskılayıcı etki azalacaktır. Sonuç olarak bu durum fazla yükselmiş 10. gün FSH düzeyi ile karşımıza çıkacaktır (33,48,49).

Antral Folikül Sayımı (AFS):Erken foliküler fazda overlerde gözlenebilen, 2-10 mm boyutlarındaki antral foliküllerin ultrason eşliğinde sayılmasıdır. Litaratüre girmiş birçok çalışma transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) folikül sayısında artan yaşa bağlı azalmaları tespit edebileceğini göstermiş, IVF'de gonadotropin stimülasyonu başlatılmadan önce overyan yanıtı hakkında temel bilgi sağlamak için antral folikül sayımı (AFC) gerçekleştirilmesini kolay ve invaziv olmayan bir yöntem olarak tanıtmıştır. Overdeki antral folikül sayısının histolojik olarak kalan primordiyal folikül sayısı ile orantılı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle antral folikül sayısının over rezervi hakkında indirekt bilgi verdiğini söyleyebiliriz. Antral folikül sayısı overyan rezervi ve indüksiyon cevabını belirleyen başarılı bir belirteç olsa da oosit kalitesi ve gebelik oluşumuyla sonuçları öngermeye yeterli olmaması nedeniyle yardımcı üreme teknik uygulamalarında tek bir gösterge olarak kullanılamaz (39,41,49).

2.2.4.4. Tubal geçişin gösterilmesi

Histerosalpingografi (HSG): Histerosalpingografi (HSG), servikal kanaldan kontrast madde enjeksiyonunu takiben uterin kaviteyi ve fallop tüpü açıklığını ayaktan değerlendiren floroskopi işlemidir. HSG genellikle infertilite değerlendirmesinin bir parçası olarak gerçekleştirilir. HSG için klinik endikasyonlar arasında kadın infertilitesinin veya şüpheli uterin anomalilerinin değerlendirilmesi, histeroskopi için prosedür öncesi planlama ve tubal ligasyon veya tubal reversible prosedürleri takiben prosedür sonrası değerlendirme yer almaktadır.Esas olarak kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan HSG, fallop tüpü tıkanıklığı, hidrosalpinks ve çevresindeki adezyonların ve bunun yanında uterin sineşilerini, intrakaviter lezyonları,

uterin septayı ve uterin konjenital anomalileri (örneğin, septat, bikornuat veya unikornuat uteri) tanımlayabilir(50,51).

HSG için başlıca kontraendikasyonlar gebelik, teşhis edilmemiş aktif vajinal kanama, hasta antibiyotik tedavisi alıyor olsa da aktif pelvik enfeksiyon ve orta veya şiddetli düzeyde iyotlu kontrast maddeye alerjik reaksiyon öyküsü varlığıdır. Menstrüel döneminde aktif kanaması olan kadınlarda ise göreceli bir kontraendikasyondur(52,53).

Histerosalpingo kontrast sonografi (HyCoSy) : Histerosalpingo-kontrast sonografi (HyCoSy), ekojenik yapıda kontrast maddenin (mikrokabarcık kontrastı veya salin) transservikal enjeksiyonundan öncesi ve sonrasında konvansiyonel ultrason kullanılarak tubal durum, uterin kavite, over, adneksler ve miyometriyum hakkında fikir edinmek için güvenilir, iyi tolere edilebilen, hızlı ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Klinik deneyimler göre HyCoSy'nin HSG'den hasta tolerasyonu açısından daha iyi olduğu gözlenmiştir ve HyCoSy'nin uterin görüntüleme, tubal oklüzyonu/açıklığı belirlemede alternatif bir yöntem olarak kullanımının giderek arttığı görülmektedir. (52,54).

2.2.4.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

Uterin kavitenin değerlendirilmesi için çeşitli modaliteler arasında salin infüzyon sonohisterografi, üç boyutlu sonografi, HSG ve histeroskopi(H/S) bulunur. Şüpheli leiomyom lezyonlarının saptanmasında rutin ultrason kullanılabilirken, intrauterin adezyon, polip ve konjenital uterin anomali tanısı koyulmasında rutin ultrasona üstünlüğü olup intaruterin patolojilerin tanısında histeroskopiyle benzer performans göstermektedir. Histeroskopi, uterin kavite anormalliklerini belirlemede altın standart yöntem olup, ofis şartlarında uygulanabilmesi ve kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır. Operatif olarak yapıldığında ise tanıyla beraber tedavi imkanı da sunar. Miyometrium, tubalar ve adneskiyel yapılar hakkında bilgi eksikliği içermesi rutinde kullanımını sınırlayan nedenlerdir. Bunun yanında laparoskopi ve histeroskopi birlikte yapıldığında uterin kavite ve pelvik yapılar bir arada değerlendirilebilir.(55).

2.2.4.6. Laparoskopi

İnvaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle infertilite değerlendirilmesinde rolü tartışmalı ve kullanımı sınırlıdır. İlk infertilite değerlendirmesi normal veya erkek faktör infertilitesi olan çiftlerde laparoskopideki bulgular tedavi planını değiştirmez. Ancak, infertilite tanısı almış kadınların %50 'sine yakınında mevcut olabilen endometriozis ve diğer patolojiler için cerrahi keşif amaçlı laparoskopi yapılabilir (27,56).

Hastanın fizik muayene bulguları (nodülerite, pelvik ağrı) ve öyküsü (mevcut disparonia, pelvik ağrı hassasiyet, geçirilmiş pelvik cerrahi veya dış gebelik, pelvik enfeksiyon, önceki komplike apandisit) ve yapılan tetkikler (HSG) göz önüne alınarak endometriozis / pelvik yapışıklıklar ve tubal hastalıktan şüphe duyulan kadınlarda kullanımı endikedir. Özellikle endometriyozis ve pelvik adezyon düşünülen infertil kadınlarda laparoskopinin erken yapılması ,ovulasyon indüksiyonu gibi potansiyel olarak etkinliği düşük ampirik tıbbi tedavilerden kaçınarak cerrahi tedavinin doğrudan IVF'e yönlendirilebilmesinde ve başlatılmasında avantaj sağlar (57,58).

2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİNE GENEL BAKIŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 8500 infertil çift üzerinde yaptığı çalışmalardan birinde, gelişmiş ülkelerde infertil çiftlerin %37 'sinde kadın nedenli bildirilmiş, %8'inde erkek nedenli, %35'inde hem erkek hem kadın nedenli infertilite bildirilmiştir(64). İnfertil çiftlerin nedene yönelik sınıflaması yapıldığında; % 15-20 ovulasyon bozuklukları,% 30-40 tubal ve pelvik problemler, %45- 50 erkek faktörü, % 10 açıklanamayan infertilite olduğunu görmekteyiz(65). Bunların dışındaki çiftler çalışma sırasına gebe kalan ve açıklanamayan infertilitesi olanlardı (59).

İlerleyen kadın yaşıyla, yaşa bağlı infertilitesi olan kadın yüzdesinde artış görülmektedir. Bununla birlikte, leiomyom, tubal hastalık ve endometriozis gibi fertilitiyi azaltan diğer faktörler ve yaşla birlikte koital frekanstaki azalma da fertilitiyi olumsuz etkiler (60).

Genç hastalarda ovulasyon bozuklukları daha sık izlenmektedir. Tubal ve peritoneal faktörlerin ise genç ve yaşlı kadınlarda sıklığı benzerdir. Yaşlı çiftlerde, erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite daha sık görülür (61).

2.3.1. Kadın İnfertilitesi Nedenleri

Kadın infertilitesinin %81 'ini oluşturan en yaygın tanımlanabilir faktörler şunlardır:

- %25 ovulatuvar disfonksiyon
- %15 endometriozis
- %12 pelvik patolojiler
- %11 tubal blokaj
- %11 diğer tubal anormallikler
- %7 hiperprolaktinemi (59).

2.3.1.1. Ovulatuvar nedenler

Kadın infertilitesinin %25 ini ovulatuvar nedenler oluşturur (59). Ovulasyon, hipotalamo-hipofizer aksın normal çalışmasıyla gerçekleşir. Bu aksın herhangi bir yerinde bir defekt mevcutsa ovulatuvar disfonksiyon meydana gelir (62). Ovulasyon bozuklukları (oligoovulasyon/anovulasyon) infertiliteye sebep olur çünkü fertilizasyon için her ay gerekli olan oosit mevcut değildir. Düzenli adet gören ve molimina (meme hassasiyeti, dismenore, şişkinlik) bildiren kadınların ovule olduğu düşünülür. Mensler ve molimina düzensiz veya yoksa ovulasyon bozukluğu (oligoovulasyon/anovulasyon) ya da gebelik akla gelmelidir (63,64).

İnfertil bir kadında ovulatuvar disfonksiyon düşünülüyorsa ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer aks anormallikleri, anoreksiya nevroza, prematüre overyan yetmezlik, polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları vb. hastalıklar mutlaka akla gelmelidir (Tablo 6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyonu üç gruba ayırmıştır (Tablo 7). Hiperprolaktinemi bu sınıflama da ek bir etyoloji olarak kabul edilmiştir (6).

Kadınlarda primer hipogonadizm, serumda yüksek FSH, azalmış östradiol ve düşük AMH düzeylerinin eşlik ettiği overyan yetmezlik olarak tanımlanır. Günümüzde primer overyan yetmezlik (POI) olarak isimlendirilmiş olup, 40 yaş altındaki kadınlarda primer hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır. POI, overyan oosit kaybı, azalmış folikülogenez, östrojen üretimi ve infertilite ile ilişkilidir. Ovaryan aktivitenin geçici veya kısmi olarak tekrar başlaması, POI'li kadınların %50'sinden fazlasında

belgelenmiştir (65,66). Genç hastalarda görülen en sık neden genetikdir (Turner Sendromu). Sekonder amenoreik olan POI'li kadınlarda kromozal anomali görülme sıklığının %2-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. İleri yaşta hastalarda overyan yetmezliğin en sık nedeni otoimmünitedir (33,67).

Tablo 6: Ovulasyon Disfonksiyon Nedenleri (6)

Primer Hipotalamik -Hipofiz Disfonksiyonu	Diğer Bozukluklar	İlaç
Menarş Başlangıcında Olgunlaşmamışlık veya Perimenapozal Gerileme	Polikistik Over Sendromu	Östrojen
Yoğun Egzersiz	Hipertiroidizm ve Hipotiroidizm	Progestinler
Yeme Bozukluğu	Hormon Üreten Tümörler (adrenal ,over)	Antidepresan ve Antipsikotik ilaçlar
Stres	Kronik Karaciğer ve Böbrek Hastalığı	Kortikosteroid
İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm	Cushing Hastalığı	
Hiperprolaktinemi	Konjenital Adrenal Hiperplazi	
Laktasyonel Amenore	Otoimmün ,Genetik , Cerrahi İdiopatik veya İlaç ve Radyasyonla ilişkili olabilen Prematür Over Yetmezliği	
Hipofiz Adenomu veya Diğer Hipofiz Tümörleri	Turner Sendromu	
Kallman Sendromu	Androjen Duyarsızlık Sendromu	
Hipotalamik veya Hipofiz Bölgesinin Tümörleri , Travması veya Radyasyonu		
Sheehan Sendromu		
Boş Sella Sendromu		
Lenfositik Hipofizit (Otoimmün Hastalıklar)		

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflaması (7).

DSÖ sınıf 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore)
Bu kadınlar, gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) hipotalamik sekresyonunun azalması veya GnRH'ye hipofiz yanıtınlığı nedeniyle düşük veya düşük normal serum folikül stimüle edici hormon (FSH) konsantrasyonlarına ve düşük serum östradiol konsantrasyonlarına sahiptir.
DSÖ sınıf 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon
Bu kadınlar normal miktarlarda gonadotropin ve östrojen salgılayabilir. Bununla birlikte, döngünün foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu normalin altındadır. Bu grup polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınları içerir. Bazıları ara sıra yumurtlar, özellikle oligomenore olanlar.
DSÖ sınıf 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon
Başlıca nedenler prematüre yumurtalık yetmezliği (erken menopoz nedeniyle yumurtalık foliküllerinin yokluğu) ve yumurtalık direncidir (foliküler form).
Hiperprolaktinematik anovulasyon
Bu kadınlar anovulatuardır, çünkü hiperprolaktinemi gonadotropini ve dolayısıyla östrojen sekresyonunu inhibe eder; düzenli anovulatuvar sikluslara sahip olabilirler, ancak çoğunda oligomenore veya amenore vardır. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

2.3.1.1.1. Ovulasyon tespitinde kullanılan yöntemler

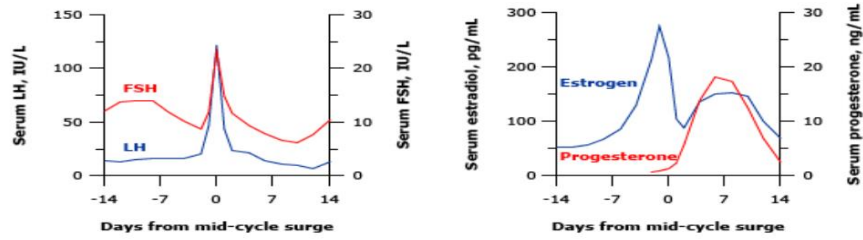
Kadınlarda hipotalamik-hipofiz-overyan aksın işlevini değerlendirmenin her biri farklı maliyet ve zaman dilimlerine sahip birkaç yolu vardır. Ayrıca, ovulasyon varlığının tespiti ve ovulasyon zamanlamasının tespiti gibi farklı konuları da ele alırlar. Menstrüel siklus grafisi, bazal vücut ısısı takibi ve serum progesteron düzeyinin ölçümü, ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini yanıtlamak için kullanılabilirken, folikül boyutunun ölçümü, serum veya idrar kitlerindeki luteinize edici hormon (LH) artışı, diğer teknolojilerle birlikte, ovulasyonun zamanlamasını belirlemek için kullanılabilir (68).

Anamnez

Her ay düzenli mens gören ve premenstrual dönemde molimina bulguları (meme başı değişiklikleri, dismenore, servikal mukus artışı, sıvı tutulması ve iştah veya ruh hali değişiklikleri) veren kadınların siklusları çoğunlukla ovulatuvar kabul edilir. Ovulatuvar disfonksiyonu olduğu düşünülen sikluslar genellikle 21 günden kısa ve 35 günden uzun süren menstrüel sikluslardır (69).

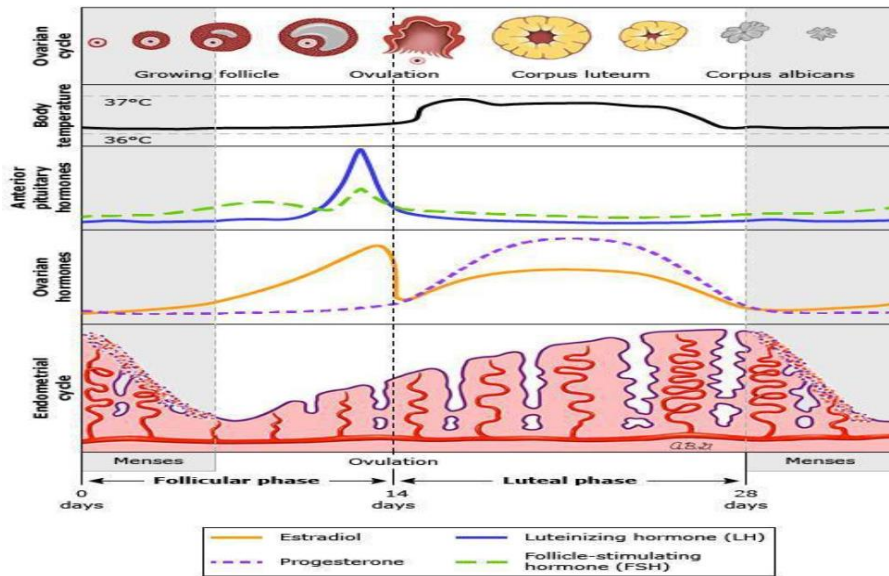
LH Monitorizasyonu

Ovulasyonun tespit edilmesi içinde diğer bir yöntem kanda luteinizan hormon (LH) düzeyi artışının gösterilmesidir. LH kanda yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10-12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir (70). LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır, yarı ömrü kısadır ve hızla idrardan atılır. İdrar kitleriyle üriner LH atılımı tespit edilebilir. Yapılan bir çalışma idrardan bakılan LH kitleri ile tranvajinal ultrasonografide (TVUSG) ovulasyonun gözlenmesi arasında %100 korelasyon olduğunu göstermiştir (71,72). Menstrüel siklusta gerçekleşen hormonal değişiklikler Şekil 1 ve 2 'de gösterilmiştir:



Normal adet döngüsü sırasında hipofiz bezinden (FSH ve LH; sol panel) ve overlerden (östrojen ve progesteron; sağ panel) salınan hormonların serum konsantrasyonlarındaki sıralı değişiklikler. Geleneksel olarak, adetlerin ilk günü döngünün 1. günüdür (burada -14. gün olarak gösterilmiştir). Döngü daha sonra iki aşamaya ayrılır: foliküler faz adetlerin başlangıcından ovulasyona kadardır ve luteal faz ovulasyon bir sonraki adetlere kadardır.

Şekil 1. Normal adet döngüsü sırasında hormonal değişiklikler(11).



Şekil 2. Menstrüel Siklusta hormonal değişiklikler (11).

Bazal vücut ısı ölçümü

Sınırlı güvenilirliği olan ucuz bir testtir. Siklusun başından itibaren her sabah aynı saatte vücut ısı ölçümü yapılır ve kayıt altına alınır. Preovulatuvar dönemde 36,1-36,6°C olan normal vücut ısı, ovulasyon sonrası oluşan corpus luteumdan salınan progesteronun termojenik etkisiyle 0,2-0,3°C artar. Luteal fazda vücut ısı en az 10 gün artma eğilimindedir. Bazal vücut ısısında siklusun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen izlenir. Siklusta monofazik düzen izlenmesi anovulasyonu, luteal fazda 10 günden daha kısa süreli bir vücut ısı artışı ise kesin olmamakla luteal faz yetersizliğini düşündürür(11).

Midluteal serum progesteron ölçümü

Progesteron düzeyi ve süresi corpus luteumun işlevini yansıtan, uygun zamanda yapıldığında en basit ve güvenilir ovulasyon göstergesidir. Normal bir menstrual siklus 25 ila 35 gün sürmektedir. İdeal olan ölçümde beklenen mens tarihinden bir hafta önce bakılmasıdır. Siklusu ortalama 28 süren bir kadında 21. günde serum progesteron konsantrasyonu bakılması bir seçenek olsa da, daha uzun ya da kısa siklus süresine sahip kadınlarda yanıltıcı olabilir. Luteal faz yetmezliği tanısını koymak için ovulasyondan sonrası 5-9. günler arasında üç defa progesteron ölçümü yapılmalıdır. Tek ölçüm değeri >10 ng/ml veya bu üç ölçümün toplamı >30 ng/ml olan kadınlarda luteal faz yetmezliği dışlanır (73).

Endometriyal biyopsi

Ovulasyon ve luteal fazın değerlendirilmesinde progesteronun endometrium üzerinde neden olduğu histolojik değişiklikler kullanılabilir. Biyopsi yapılacak ay çiftler bariyer yöntemleriyle korunmalıdır. Geç luteal fazda, menstrual siklusun birkaç gün öncesinde Novak küret veya pipel ile biyopsi alınabilir. Histolojik olarak tanımlanan gün ile kronolojik gün arasında 2 günden fazla fark olması, geçmişte luteal faz yetmezliğini gösteren altın standart test olarak kullanılmış olup, günümüzde invaziv bir işlem olması sebebiyle kullanılmamaktadır. Kullanım endikasyonları endometrit ve hiperplazi şüphesiyle sınırlı kalmıştır (74).

Ultrasonografi

Dominant follikülün varlığı ve çatlamasının seri yapılan ultrasonografik değerlendirmeler ile tespit edilmesi ovulasyonun olduğunu göstermektedir. Normal bir siklusta 5-7. günlerde dominant folikül seçilebilir. Dominant folikülde ovulasyona kadar günde 1 ila 4 mm arasında büyüme beklenir. Folikül çapı 21-23 mm boyutlarına geldiğinde genellikle ovulasyon gerçekleşir. Sonografide, kenarları belirsizleşen, kollebe olmuş, internal ekojenitesinde artış izlenen folikül ve douglasta serbest mayi görülmesi ovulasyon lehine değerlendirilir (75).

2.3.1.2. Tubal faktör infertilitesi

Tubal ve peritoneal patolojiler, infertilite nedenlerinin yaklaşık %30-35 'ini oluşturur. Bu patolojiler, oosit ve spermin fallop tüpünden normal transferine engel olarak fertilitiye olumsuz etkiler. Tubal faktör infertilitesinin en sık sebebi, klamidya ve gonoreenin neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalıktır. Pelvik adezyonlar, geçirilmiş pelvik cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan rahim içi araç kullanımı, ekstras genital orijinli enfeksiyonlar, genital tüberküloz, tubal polipler, hidrosalpinks gibi patolojiler tubal faktör infertilitesinin diğer nedenleri arasında gösterilebilir(33,76,77). Tubal patolojiler HSG veya laparoskopi ile değerlendirilebilir. HSG tubal geçişin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Laparoskopi ise tanıda altın standarttır. Histerosalpingografi siklusun 6 ila 10.günleri arasında yapılır ve tubal oklüzyon tanısını koymada duyarlılığı %80, özgüllüğü %90 civarındadır (78).Mukus tıkaçları veya tubal ostium spazmı proksimal tubal blokaja neden olabilir, ancak bu gerçek oklüzyonu göstermez (79).Tubanın distal obstrüksiyonu ve önceki ameliyatlardan veya yapışıklıklardan kaynaklı tuba hasarı da hidrosalpinkse neden olabilir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) düzeldikten sonra hasarlanan tuba tıkanabilir, steril sıvı ile dolup genişleyebilir (80,81). IVF uygulanan hastalarda hidrosalpenks; gebelik, implantasyon, erken gebelik kaybı, erken doğum ve canlı doğum oranları üzerinde olumsuz sonuçlara sahiptir (80,81).

Distal tuba oklüzyonunun IVF tedavisi başarı şansından daha az olarak, %10-30 civarında cerrahi başarı şansı bulunmaktadır. Ektopik gebelik oranı ise daha yüksektir. Tubal sterilizasyon yapılmış hastalarda, mikrocerrahi yöntemiyle tekrar tubal ağzılaştırma yapılabilir de, cerrahi prognozun kötü olduğu olgularda cerrahi

istemeyenlerde IVF tedavisi cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanabilir. Hidrosalpenkste tuba drenajı, distal tuba fenestrasyonu ile birlikte ya da tek başına proksimal tubal ligasyon ve salpenjektomi, tedavi seçenekleri arasında gösterilebilir (82,83)).

Yapılan çalışmalar ile IVF-ET öncesi salpenjektominin, hidrosalpenksli hastalarda gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığını gösterilmiştir. Periadneksiyel yapışıklıklar genellikle infertilite ile ilişkili bulunmuş olup, adezyolizis sonrası gebelik oranlarının arttığı gözlenmiştir. Spontan gebeliklerin çoğu cerrahi sonrası 6-12.ayda olmakta olup, özellikle ileri kadın yaşı ve başka infertilite faktörü varsa daha uzun süre beklenmeden, IVF tedavisi için geç kalınmamalıdır (82,84,85).

2.3.1.3. Uterin faktör infertilitesi

İnfertilite nedenlerinin %2-5 ini oluşturmakta olup konjenital veya edinsel olabilir. Temelinde mekanik veya azalmış endometriyal reseptiviteye bağlı bozulmuş implantasyon vardır. Uterin leiomyom, intrauterin adezyonlar ve endometrial polipler uterusun edinsel anomalileri arasındadır. Konjenital defektler, uterus, tubalar, serviks ve üst vajinanın oluşumunu sağlayan müllerian kanalların agenezisi (Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu), arcuat uterus, vajinal septum gibi anomalilerdir(84,86). Mülleryan anomaliler içinde reproduktif bozukluklar ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile en çok ilişkili olan ve en sık görülen konjenital anomali uterin septumdur. Konjenital malformasyonların çoğu, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik komplikasyonlarla ilişki olsa bile gebelik potansiyelini genellikle etkilemez (87).

Uterin fibrinoidler sık görülen benign tümörlerdir. İntrakaviter ve submukozal komponenti olan fibrinoidlerin gebelik ve implantasyon oranını azalttığı düşünülmektedir. Lezyonların çıkarılması sonrası gebelik oranlarında artış gösterilse de, canlı doğum üzerindeki etkisi net değildir (88,89).

Literatürdeki çalışmalar Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'ya göre endometriyal kaviteyi etkileyen tip 0 ila 3 miyomların, fertilité üzerindeki olumsuz etkisinin daha fazla olduğu ve cerrahi tedavinin fertilitéyi düzeltmede etkin rol oynadığı sonucuna varmıştır. Özetle miyomların serozal yüzeye yakınlığı arttıkça fertilité üzerindeki etkisi azalır (88).

Dilatasyon ve küretaj (D/C), zor doğum, rahim içi araç (RİA), geçirilmiş uterin cerrahi sonrası gelişen endometrit, sineşi (Asherman Sendromu) ile endometriyal kavitenin parsiyel veya total tıkanıklığı sekonder infertilite ile gelen hastalarda araştırılmalıdır (94,95). İntrauterin kavitede skar dokusunun geliştiği intrauterin adezyonlara (sineşi) semptomlar (örn: infertilite, amenore) eşlik ediyorsa Asherman sendromu olarak adlandırılır. Adezyonların derecesi uterin kaviteye etkisi değişmekte olup; minimal hastalık uterin boşluk boyunca uzanan ince doku şeritleri iken, şiddetli hastalık kavitenin tamamen obliterasyonu ile karakterizedir (86-88). İntrauterin adezyonlar embriyo implantasyonunu bozabilir. Tedavide altın standart histeroskopik rezeksiyondur (90).

Endometriyum yüzeyinden saplı veya sapsız bir çıkıntı oluşturarak endometriyal gland ve stromanın lokalize büyümesiyle oluşan endometriyal poliplerin tanısı, çoğunlukla polip eksizyonu sırasında numunenin değerlendirilmesiyle konulan histolojik bir tanıdır (91). Klinisyenlerin çoğu infertil kadınlarda polipektomi uygular ancak, fertilite üzerine etkisi net olmamakla birlikte, öneride bulunmak için kanıtlar yetersizdir. Ancak sistematik bir retrospektif çalışma polip eksizyonunun infertil hastalarda yararlı sonuçları olduğunu göstermiştir (92).

2.3.1.4. Endometriozis

Endometriozisli bireyler, üreme çağında genellikle pelvik ağrı (dismenore ve dispareni dahil), infertilite veya adneksiyel kitle gibi semptomlarla başvururlar. Bağırsak ve mesane disfonksiyonu (örneğin, dischenia ve disüri), anormal uterin kanaması, bel ağrısı veya kronik yorgunluk daha az görülen semptomlar arasında bulunur. Endometriozisin en yüksek prevalansı 25 ila 35 yaşları arasında görülür, ancak premenarşiyal dönem ve menopoz sonrası bireylerde de ortaya çıkabilir.

Fizik muayene bulguları implantların konumu ve boyutuna göre, kişiden kişiye farklılık göstermekte olup; posterior vajinal forniks hassasiyeti, muayenede ele gelen ağrılı nodüler yapılar, serviksin laterale deviye olması; serviks, adneks ve uterin fiksasyon ve/veya hassas adneksiyel kitle bulgular arasındadır.

Endometrioz tanısı için patognomik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Serum kanseri antijeni CA125 düzeyleri diğer birçok durumda yükselebileceğinden

endometriozisin primer tanısında yeterli değildir. Kesin tanı tipik olarak laparoskopi sırasında elde edilen biyopsinin histolojik incelemesiyle konur(92). Kadın infertilitesinin yaklaşık %15 'ini oluşturur. Endometriozisi olan kadınların yüzde 30 ila 50'sinin infertiliteye sahip olduğu tahmin edilmektedir (93,94).

Endometriozisin infertilite mekanizmaları arasında pelvik adezyonlara sekonder olarak anatominin bozulması, overyan doku hasarı, artan sitokin ve büyüme faktörlerinin fertilizasyon ve implantasyon üzerine negatif etkileri gösterilebilir. Tubal anatomik hasarın üstesinden IVF ile gelinebilmekte iken diğer olumsuz etkiler için yapılacak ek bir müdahale bulunmamaktadır (33).

Endometrioma da tedavi seçenekleri evrelemeye göre değişmektedir. İleri evre endometriozisli olgularda koruyucu cerrahi ve IVF tedavi seçenekleri arasında karşımıza çıkmaktadır. Semptom ve şikâyetleri olmayan infertil kadınlar doğrudan IVF için yönlendirilebilir. Ciddi semptomatik olgularda ise cerrahi daha iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkabilir. Vaka bazlı çalışmalardan elde edilen sonuca göre endometriyozis nedeniyle opere olan kadınlarda cerrahi sonrası kümülatif gebelik oranları %50 olarak bildirilmiştir (33). Bilateral endometrioma sebebiyle opere olan olgularda %2,5 oranında overyan yetmezlik görülebildiğinden tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanmış kadınlarda dikkatli olunmalı, overyan damarlara ve fazla doku eksize etmemeye dikkat edilmelidir (95).

Minimal endometriozisi olan kadınlarda veya endometriomadan şüphelenilen olgularda ekspektan yaklaşım, cerrahi tedavi, klomifen veya gonadotropin ile ampirik tedavi, IUI/IVF tedavi seçenekleri arasındadır. İleri yaşlı kadınlarda, endometrioma dışında başka infertilite nedenleri eşlik ediyorsa diğer tedavi seçeneklerinin tükendiği durumlarda, gebellekle en iyi tedavi seçeneği IVF' tir (33).

2.3.1.5. Servikal nedenler

Siklus ortası normal servikal mukus, spermin geçişini kolaylaştırır. Sperm ile mukus etkileşimini ve servikal mukus kalitesini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Ancak bu test ile ilgili problem normal ve anormal sonuçların değerinin az olmasıdır (96).Normal siklus ortası doğuştan malformasyonlar, servikal travma (cerrahi dahil) ve stenoz serviksin normal mukus üretememesine neden olarak fertilitiyi bozabilir.

Östrojen foliküler fazda servikal mukus üretimini, miktarını ve akışkanlığını artırarak sperm geçişini kolaylaştırır. Progesteron ise mukus üretimini ve akışkanlığını azaltarak sperm geçişine engel olur. Servikal mukustaki bu siklik değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını açıklar (97).

Servikal patolojilerin fertiliye olumsuz etkisi intrauterin inseminasyon (IUI) ile ortadan kaldırılabilir. Ancak servikal faktörde IUI tedavisinin başarısını gösteren güçlü bir kanıt gösterilememiştir. IUI tedavisi başarısızlığında, tedavi seçeneği arasında IVF önerilmektedir (98).

2.3.1.6. İmmünolojik nedenler

Otoantikörlerin fertilizasyon ve implantasyon üzerindeki doğrudan etkilerinden bağımsız olarak otoimmün hastalıklar kadınlarda artmış infertilite oranlarına neden olur. Örneğin, sistemik lupus eritematozus ve miyastenia gravisli kadınlarda primer overyan yetmezlik (POF) de tanımlanmıştır. Otoimmün ooforit, endokrin sistem ve çoklu organ tutulumu otoantikörlerle ilişkili olan poliglandüler otoimmün yetmezliğin tip I ve tip II sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilir.

İnfertilite ve abortus gibi üreme anormalliklerinin sıklığında, çölyak hastası kadınlarda da artış izlenmiştir(99).

İmmün sebeplere bağlı infertilite yönünden çiftleri değerlendirmek amacıyla, astisperm antikörlerin tanısında çeşitli testler mevcut olsa da, bunların infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır (96).

2.3.1.7. Genetik faktörler

Karyotip anormalliklerinin (trizomiler, mozaikler, translokasyonlar vb.) infertil çiftlerde normal popülasyona göre daha yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir. Turner sendromu ve erkeklerde görülen Klinifelter sendromu infertilite ile ilişkili en yaygın görülen anöplöidilerdir (96).

2.3.2. Erkek İnfertilitesi Nedenleri

Erkek infertilitesi nedenleri dört grupta incelenebilir:

Testiküler hastalıklar (%65-80)

Hipotalamo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (%1-2)

Sperm transport bozuklukları (%5)

İdiyopatik (%10-20)

İnfertilitesi değerlendirilmesi; anamnez, fizik muayene, semen analizi, genetik ve endokrinolojik testleri içerir. Erkek faktörü açısından spermiyogram, fertilité değerlendirilmesinde temel laboratuvar testidir (100). Semen analizindeki anormallikler infertil çiftlerin %30' unda tek neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Semen sıvısındaki patolojilerin nedeni, tıbbi ve cerrahi düzeltilebilir bozukluklar ise tedavi edilebilir, hafif ama önem arzeden semen patolojilerinde intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Tedavinin mümkün olmadığı durumlarda; testis, epididim veya ejakülattan elde edilen spermier (MESA, PESA, TESE) ile IVF ya da ICSI uygulaması tedavi seçeneği olabilir (101,102).

Standart sperm analizinde önemli parametreler aşağıdaki gibidir (112):

Semenin hacmi ve pH'ı değerlendirilir

Mikroskopik incelemede ise;

Sperm konsantrasyonu, sayısı, hareketliliği ve morfolojisi,

Debris ve aglütinasyon,

Lökosit sayısı,

Olgunlaşmamış germ hücreleri incelenir.

Tablo 8: DSÖ'ye göre spermiyogram normal referans değerleri 2010/2021 (4).

	WHO 2010	WHO 2021
Semen volume (mL)	1.5 (1.4–1.7)	1.4 (1.3–1.5)
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	39 (33–46)	39 (35–40)
Total motility (%)	40 (38–42)	42 (40–43)
Progressive motility (%)	32 (31–34)	30 (29–31)
Non progressive motility (%)	1	1 (1–1)
Immotile sperm (%)	22	20 (19–20)
Vitality (%)	58 (55–63)	54 (50–56)
Normal forms (%)	4 (3–4)	4 (3.9–4)

IUI için en iyi sonuçlar, total motil sperm sayısı 10 milyonun üzerinde, normal morfoloji %14' ten büyük ise alınır. 1 milyondan az total sperm motilitesinde veya <%4 morfolojide gebelik nadiren sağlanır (101,102).

2.3.3. Açıklanamayan İnfertilite

Kadın infertilitesinin %15' ini oluşturur. Açıklanamayan infertilite, detaylı incelemeye rağmen bir yıl boyunca ve 35 yaş ve üstü kadınlarda 6 ay sonra spontan gebelik elde edilememesi durumunda etyolojide tanımlanabilir bir neden gösterilememesi olarak tanımlanabilir (115). Hastaların aylık spontan fekundite hızları düşük olup her ay %1-3 arasındadır(103,104).

Açıklanamayan infertilite tansısı aşağıdaki patolojilerin dışlanması ile konur; ancak infertiliteye neden olabilen ve rutin testler tarafından tespit edilemeyen başka potansiyel faktörler vardır (105).

- Ovulasyonun kanıtlanması,
- Tubal faktörün dışlanması,
- Yeterli overyan rezerv varlığı,
- Uterin kavitenin yeterli olması,
- Normal spermiyogram ile erkek faktörünün dışlanması.

Açıklanamayan infertilite tanısı almış hastaların bazılarında folikül gelişim evresi, ovulasyon ve luteal fazda minimal değişiklikler saptanmıştır (106).

İmplantasyon başarısızlığı, servikal nedenler, sperm ve oosit transportu veya etkileşimi gibi sorunlarda nedenler arasındadır. Açıklanamayan infertilite olası etiyolojileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 9: Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri (8).

1.	Antagonist servikal sekresyonlar
2.	Defektif endometrial reseptivite
3.	Anormal tubal siliyal aktivite
4.	Defektif ovum pick-up mekanizması
5.	Luteinize unrüptüre follikül sendromu
6.	Hormonal anomaliler (örneğin; luteal faz defekti)
7.	Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon yeteneği
8.	Teşhis konamamış minimal/orta düzeyde endometriozis varlığı
9.	İmmünolojik faktörler
10.	Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi ve bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Bozulmuş endometrial reseptivite varlığının; blastokistin endometriuma invazyonunu ve implantasyonunu önlediği ve açıklanamayan infertilite ile tekrarlayan gebelik kaybı hastalarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak endometrial reseptiviteyi objektif olarak değerlendirecek biyomarkerlar veya radyolojik tetkikler üzerinde uzun yıllardır çalışılmasına rağmen, henüz objektif bir belirteç elde edilememiştir (107).

Blastosistin endometrium invazyonu ve implantasyonu, bozulmuş endometriyal reseptivite varlığında gerçekleşemez ve bu durum açıklanamayan infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları olarak karşımıza çıkar. Ancak biyomarkerlar veya radyolojik tetkikler üzerinde yıllar boyunca çalışılmış olsa da, endometriyal reseptiviteyi değerlendirebilecek objektif bir belirteç elde edilememiştir(107,108).

Mikrobiyaya, açıklanamayan infertilite olası etyolojik nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir. Lactobasillus basil mikrobiyomu olan hastalar, non -laktobasil dominant hastalarda karşılaştırıldığında; laktobasil dominant kadınlarda implantayon, gebelik ve canlı doğum oranlarında artış gözlenmiştir. Bu konuda ki çalışmalar yetersizdir (106,109).

2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların yaklaşık % 1-3'ü her ay spontan olarak gebe kalabilmektedir (104,110). Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin

yönetimi, çeşitli tedavi alternatiflerinin etkinliğini, maliyetini, güvenliğini ve risklerini dengelemelidir. Yaygın bir yaklaşım, maliyeti düşük ve hasta odaklı tedavilerle başlamak (örneğin, yaşam tarzı değişiklikleri veya zamanlanmış ilişki) ve ardından orantılı olarak daha fazla kaynak gerektiren tedavilere (klomifen sitrat ile intrauterin inseminasyon) ve son olarak yüksek kaynaklı müdahalelere (gonadotropin enjeksiyonları artı IUI, IVF) geçmektir . Tedavi yaklaşımı her çift için kişiselleştirilmelidir. Genel olarak, belirli bir doğurganlık tedavisi üç döngüden sonra gebelikle sonuçlanmazsa, alternatif tedaviler düşünülmelidir(9).

Ovulasyon indüksiyonu ; overdeki foliküller yeterli olgunluğa ulaştığında (18mm çapında dominant folikül varlığı ve folikül başı serum estradiol düzeyinin 200 pg/mL [734 pmol/L] ve üzeri olması) ovulasyon indüksiyonu gerçekleşmektedir. Ovulasyon indüksiyonu için en ideal ortalama endometrium çift duvar kalınlığı 8mm ve üzerinde olmasıdır. açıklanamayan infertilite tedavisinin gebelik sonuçları tablo 10 ve tablo 11 de özetlenmektedir.

Tablo 10: Açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımları ve siklus başına gebelik oranları (9).

Tedavi yaklaşımları	Siklus başına gebelik oranı(%)
Ekspektan yaklaşım	1-3
IUI	4-6
Klomifen sitrat	4-6
Klomifen sitrat + IUI	7-9
Gonadotropin enjeksiyonu	4-10
Gonadotropin enjeksiyonu+ IUI	9-16
In vitro fertilization	30-45

Tablo 11: Açıklanmayan infertilite tedavisinde gonadotropin/ıuı'yi ıvf ile karşılaştıran yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar(10).

Referans	Konu sayısı"	Klinik gebelik oranı	
		Gonadotropin/ıuı	TÜP BEBEK
Goverde ve diğ., 2000	172	döngü başına% 7,8	döngü başına% 12,2
Reindollar ve diğ., 2010	503	üç döngüden sonra% 21,4	üç döngüden sonra% 52
van Rumste ve diğ., 2014	116	üç döngüden sonra% 17,2	döngü başına% 22,4
Bensdorp ve diğ., 2015	602	altı döngüden sonra% 56,0	üç döngüden sonra% 58,7
Goldman ve diğ., 2014b	154	iki döngüden sonra% 17,3	iki döngüden sonra% 49
Nandi ve diğ., 2017	207	üç döngüden sonra% 28,7	döngü başına% 33,1

bazı çiftler her iki tedavi stratejisine de randomize edildi.

b Bu çalışma özellikle kadının yaşının 38-42 olduğu çiftleri değerlendirdi.

2.4.1. Oral İndüksiyon Ajanları ve IUI

2.4.1.1. Klomifen sitrat

Hem östrojenik, hem de anti-östrojenik özellikleri bulunan, steroid yapısında olmayan ovulasyon indükleyen bir moleküldür. Klomifen sitrat, dietilstilbestrol ile uzaktan ilişkili, steroid olmayan bir trifeniletillen türevidir. Tamoksifen ve raloksifene benzer şekilde seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) görevi görür(111,112).

Klomifen sitrat, hipofizer gonadotropik hormonların salgılanmasını stimüle eder. Bu etkisini östrojenlerin hipotalamus ve hipofizdeki reseptörlerini blokajı yaparak etki ettiği kabul edilmektedir. Gonadotropik hormonların (FSH,LH) uyarılması over foliküllerinin gelişmesini ve endokrin fonksiyonunu stimüle eder. Bunun sonucunda korpus luteum ortaya çıkar ve işlevsel hale gelir. Klomifen sitrat tedavisi sırasında, hem luteinize edici hormon (LH) hem de folikül uyarıcı hormonun (FSH) seviyeleri yükselir ve tipik olarak 5 günlük tedavi tamamlandıktan sonra tekrar düşmeye başlar. Başarılı bir tedavi döngüsünde bir veya daha fazla baskın folikül ortaya çıkar ve bunlar olgunlaşır. En yaygın olarak, son klomifen sitrat dozu alındıktan 5-12 gün sonra LH piki görülür (113).Klomifen sitrat, çoğu anovulatuvar veya oligoovulatuvar infertil kadın için tercih edilen ilk tedavidir (113).

Menstrüel döngünün 2-6 günlerinde günde 1 kez 50 mg olacak şekilde başlanır. Çoklu gebelik ve OHSS olasılığını önlemek için 12.günde transvajinal ultrason ile kontrolü önerilir (115).Yedi adet randomize kontrollü çalışmayı inceleyen Cochrane

analizine göre açıklanamayan infertilitenin klomifen sitrat ile ampirik tedavisi arasında klinik hiçbir fark bulunamamıştır(111).

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler için genellikle klomifen ve IUI kombinasyonlu tedavi önerilir, ancak etkinliğine dair kanıtlar sınırlıdır. 932 tedavi döngüsünü içeren 8 çalışmanın incelenmesinde, klomifen kullanımında döngü başına tahmini doğurganlık oranı %5.6 iken, klomifen ve IUI kombinasyonunda bu oran %8.3 olarak hesaplandı. İki büyük retrospektif çalışmada, klomifen ve IUI ile yapılan toplam 8,000'den fazla tedavi döngüsünde, 40 yaş altı kadınlarda döngü başına doğurganlık oranı 4 ile 6 döngü sonrasında %5 ila %10 arasında değişirken, 40 yaş üstündekilerde bu oran %5'in altında kalmıştır(33).

Özetle, diğer seçeneklerle karşılaştırıldığında nispeten düşük maliyet ve karmaşıklık düzeyi göz önüne alındığında, klomifen ve IUI ile tedavi edilmesi, büyük ölçekli prospektif ve geriye dönük çalışmalarda gözlenen döngü başına doğurganlık oranının, tedavi almayan açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde beklenenden önemli ölçüde yüksek olması nedeniyle savunulabilir(33).

2.4.1.2. Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörlerinden sadece biri olan letrozol, PCOS'da ovülasyonu stimule etmek amacıyla kullanılan bir ajandır. Yan etkisi ve çoğul gebelik ihtimali az ve gebelik başarısı diğer indüksiyon yöntemlerine göre yüksek bulunmuştur(115). Letrozol, klomifen sitrat ve gonadotropinlerin kullanıldığı 900 açıklanamayan infertil hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; letrozol kullananlarda klinik gebelik oranları tek başına klomifen sitrat kullanan hasta grubu ile benzer, gonadotropin kullanan hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Komplikasyon açısından bakıldığında ise çoğul gebelik ve diğer komplikasyonlar açısından fark bulunamamıştır(116). Klomifen sitrata avantajları; yüksek oranda monofoliküler gelişim, daha kısa bir yarı ömür, periferik östrojen reseptör blokajının olmaması ve yarı ömrünün daha kısa olması nedeniyle endometrium üzerinde doğrudan antiöstrojenik yan etki görülmemesidir (117).

2.4.2. Gonadotropinler ve IUI

2.4.2.1. Gonadotropinler

Gonadotropinler over ve testis fonksiyonunu düzenleyen ve normal büyüme, cinsel gelişim ve üreme için gerekli olan peptit hormonlarıdır. İnsan gonadotropinleri, hipofizde yapılan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) ve plasenta tarafından yapılan koryonik gonadotropin (HCG) içerir (118).

Sıklıkla, gonadotropin tedavisi açıklanamayan infertilite tedavisinde IUI ile birlikte kullanılır.

Son birkaç yılda yapılan çok merkezli bir ABD çalışmasında, açıklanamayan infertiliteye sahip 900 kadın (ortalama yaş 32.2, ortalama infertilite süresi 35 ay) gonadotropin, klomifen veya letrozol ile en fazla 4 döngü boyunca yumurtalık stimülasyonu ve IUI'ya randomize edilmiştir. Kadınların %35.5'inde klinik gebelik ve %32.2'sinde canlı doğum meydana gelmiştir. Gonadotropin ile gebelik oranları, letrozol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (mutlak fark = -13.1, 95% CI = -20.3 ila -6.0, $p = 0.001$), ancak klomifen kullanımıyla anlamlı fark gözlenmemiştir (-7.2, 95% CI = -14.7 ila 0.2). Döngü başına gebelik oranları sırasıyla %12.3, %7.9 ve %6.2 olarak hesaplanmıştır. Gonadotropin kullanımı, klomifen ve letrozol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek çoğul gebelik oranları ile ilişkilidir (%31.8 vs. %9.4).

Belçika'da yapılan başka bir çalışmada ise, 330 çift (ortalama kadın yaş 32, ortalama infertilite süresi 25.5 ay) klomifen veya düşük doz gonadotropin ile ovulasyon stimülasyonu ve IUI'ya randomize edilmiştir. Gonadotropin kullanımı, klomifen ile karşılaştırıldığında klinik gebelik (%14.4'e karşı %9) ve canlı doğum oranlarını (%13.8'e karşı %8.7) anlamlı derecede artırmıştır.(33).

Bu sonuçlar, klomifen ve IUI ile tedavi gören ve gebe kalmayan çiftlerde sonrasında gonadotropin ve IUI kullanımının faydaları konusunda klinik olarak önemli soruları gündeme getirmektedir. Şu ana kadar elde edilen veriler, klomifen ve IUI tedavisinin ardından gebe kalamayan çiftlerde gonadotropin ve IUI'nin kullanımının faydalarını değerlendirmiştir. Bu verilere göre, gonadotropinlerin kullanımı klomifen ve IUI'ya kıyasla hafif bir avantaj sağlayabilir (%11 döngü başına gebelik oranı), fakat

daha yüksek maliyetler, karmaşıklık ve riskler göz önüne alındığında bu fark klinik olarak önemli değildir .

Gonadotropinler ve IUI ile tedavi, açıklanamayan infertilite süresi uzun olan çiftlerde (3 yıl) klomifene kıyasla hafif bir etkinliğe sahiptir ve klomifen ve IUI ile tedavi sırasında gebe kalamayan çiftler için düşünülmelidir. Özellikle klomifen tedavisi çoğul folliküler gelişimi uyarmada başarısız olduğunda ve tüp bebek (IVF) uygun bir seçenek olmadığında düşünülmelidir. Yukarıda bahsedilen iki büyük randomize çalışmanın sonuçlarına dayanarak, gonadotropinler ve IUI, ilk alternatif olarak da kullanılabilir; ancak, çoğul gebeliklerle ilgili endişeler genellikle bu yaklaşımı engeller(33).

2.4.3. İntrauterin-inseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon, yıkanmış ve hazırlanmış spermin yumurtlama zamanı civarında (spontan veya hormonal tedavilerle indüklenen) bir kateter yoluyla uterus boşluğuna enjeksiyonunu içerir (119).İntrauterin inseminasyonda sperm, servikal bariyerin üstesinden gelerek gebelik oranlarını potansiyel olarak artırabilir.Gözlemsel veriler, tek başına intrauterin inseminasyon ile gebelik oranlarında üç kat artış olduğunu ve eş zamanlı olarak gonadotropin ile over stimülasyonu (süperovülasyon) ile daha da arttığını göstermektedir (119). Coitus engeli olan (psikoseksüel bir sorun nedeniyle veya fiziksel bir engeli varsa), erkek faktörün HIV pozitif olduğu durumlarda sperm yıkamayı takiben veya donör sperm kullanan aynı cinsiyetteki çiftler için endikasyondur. 40 yaşın altındaki kadınların yarısından fazlası 6 döngü IUI ve %75'i 12 döngü içerisinde gebelikle sonuçlanacaktır. Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda IUI, (yumurtalık foliküler büyümesinin hormonal indüksiyonu) gebelik başarı oranlarını artırabilir, ancak çoğul gebelik riskini de arttırmaktadır (119).

2.4.4. İn Vitro Fertilizasyon

Ovulasyon indüksiyonu ile multifoliküler gelişim ve HCG ile ovulasyon indüksiyonu sonrası oosit toplama günü erkekten 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası sperm eldesi için ejakulat için örnek alınır. Erkekten alınan semen örneğinden ya da TESE (testiküler sperm aspirasyonu) ya da MESA (mikrocerrahi yöntemle epididimal

sperm aspirasyonu) gibi yöntemlerle elde edilen spermatozoa uygun bir kültür ortamında fertilizasyon için hazır hale getirilir. Bundan sonraki aşama da ise intrasitoplazmik enjeksiyon (ICSI) yöntemiyle erkekten elde edilen tek bir spermin kadından elde edilen oositin içerisine mikroskop eşliğinde iğne yardımıyla enjekte edilir ve sonrasında döllenme sağlanır (120,121).

İnvitro fertilizasyon tedavisindeki başarı toplanan yumurtanın kalitesiyle çok ilişkilidir. Endometrial ortamın uygun hale getirilmesi için tedavi alan hastalara luteal faz desteği olarak progesteron kullanması tercih edilebilir.

2015 yılı ABD Ulusal ART sonuçlarının özeti, tüm yaş gruplarındaki açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler için döngü başına canlı doğum oranının %29 olduğunu göstermiştir. Döngü başına karşılaştırıldığında, IVF açıkça yumurtalık stimülasyonu ile IUI'dan daha üstündür. Ancak, etkililik dışındaki diğer faktörler de karar verme sürecinde dikkate alınır. IVF'nin daha invaziv doğası, yüksek maliyeti ve döngü başına başarı oranı göz önüne alındığında, denemeler genellikle IVF'yi üç ila altı döngü yumurtalık stimülasyonu ile karşılaştırmıştır.

Üç randomize kontrollü çalışma, yaş ortalaması 32-34 olan ve ortalama infertilite süresi yaklaşık 2.5 yıl olan kadınları IVF ile yumurtalık stimülasyonu IUI ile karşılaştırmıştır. İlk çok merkezli Hollanda çalışması, 116 çifte 1 IVF döngüsü elektif tek embriyo transferi veya 3 döngü yumurtalık stimülasyonu IUI randomize etmiş ve benzer devam eden gebelik oranları (%24'e karşı %21) bildirmiştir. Diğer bir çok merkezli Hollanda çalışması, 602 kadını 3 döngü IVF elektif tek embriyo transferi, 6 döngü doğal döngü IVF veya 6 döngü yumurtalık stimülasyonu IUI randomize etmiş ve benzer kümülatif canlı doğum oranları (%52, %43 ve %47) bildirmiştir. En son İngiliz çalışması, 207 kadını 1 IVF döngüsü veya 3 döngü yumurtalık stimülasyonu IUI randomize etmiş ve benzer kümülatif canlı doğum oranları (%33.9 ve %28.7) bildirmiştir. Hangi çiftlerin yumurtalık stimülasyonu IUI yerine IVF'den faydalanabileceği net değildir.

Özetle, açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler için açıkça en etkili tedavi ilk veya son tedavi olması fark etmeksizin IVF tedavisidir(33).

2.5. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres; serbest radikal üretimi ile antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik, oksidatif ürünlerin birikmesine yol açar (122).Bu, hücresel düzeyde oksidan üretiminin artması veya antioksidan sistemlerin azalması nedeniyle oluşur.

Oksidatif stres ilk olarak 1985 yılında Sies tarafından tanımlanmıştır. Serbest radikaller vücutta doğal metabolik yollarla oluşur. Ancak antioksidan sistemin ürettiği serbest radikaller ortadan kaldırıldığı için sitotoksiste oluşmaz. Bununla birlikte, oksidatif stres olarak tanımlanan hücresel savunma mekanizmaları tarafından ortadan kaldırılanlardan daha fazla reaktif oksijen türü (ROS) mevcut olabilir. Hücreler, lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA gibi biyomoleküllerin aşırı oksidasyonu nedeniyle zarar görür. Son aşamada nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümü meydana gelir.

2.5.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, fizyolojik koşullar altında oluşan, oldukça reaktif, kararsız ve dış yörüngelerinde bölünmemiş elektronlara sahip moleküllerdir. Bu moleküllere aynı zamanda "oksidatif moleküller" veya "aktif oksijen radikalleri" de denir. Serbest radikallerin vücudun antioksidan sistemleri tarafından uzaklaştırılma hızı dengelidir. Kararsız yapısından dolayı ömrü çok kısadır. Kararlı bir yapıya mümkün olduğu kadar çabuk ulaşmak için diğer moleküllerle reaksiyona girmek isterler. Bu moleküller, canlı organizmalardaki normal metabolik reaksiyonlar sırasında ve çeşitli dış faktörlerin etkisiyle oluşur(123–125).

Aerobik organizmalar için önemli bir molekül oksijendir. Oksijen atom numarası 8 olan kararsız bir elementtir. Bu element, mitokondri içinde bir elektron taşıma zinciri reaksiyonu yoluyla suya dönüştürülür. Oksijenin yaklaşık %2-3'ü suya dönüşmeden mitokondride kalır ve oksijen radikallerinin oluşumuna katkıda bulunur(126).

Serbest radikaller, metabolik dengenin bir parçası olarak hücrelerde sürekli olarak üretilir.

Serbest radikaller üç şekilde oluşur (127–133).

1. Kovalent bağlı bir molekülün bölünmesi, her bir kısmında paylaşılan elektrondan birini bırakır. (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır)
2. Normal bir molekülden bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterojen bölünmesi ve heterojen bölünmede kovalent bağ oluşturan iki elektronun tümü atomlardan birinde kalır. Bu şekilde serbest radikallerin yerine iyonlar oluşur.
3. Bir moleküle serbest bir elektron eklenmesi.

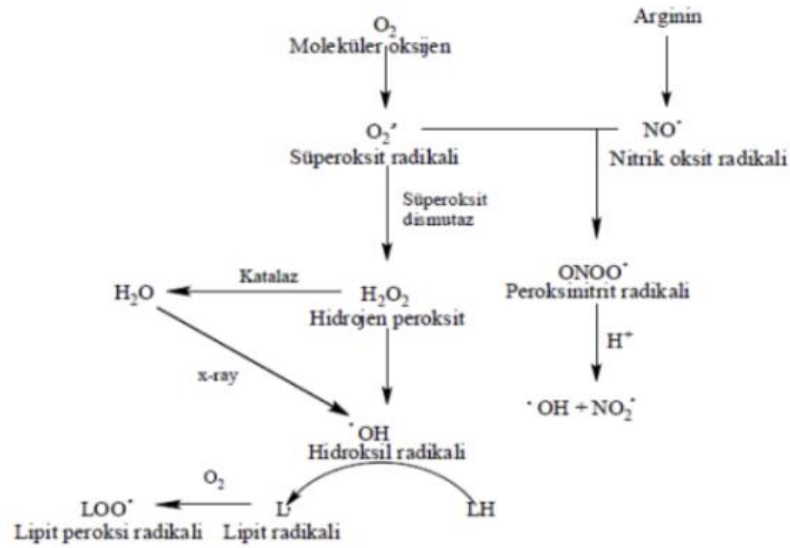
Organizmalarda oksidatif strese neden olan radikallerin üretimi, endojen ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleşir.

Endojen faktörler; mitokondriyal kayıp, solunum yetmezliği, enzimatik reaksiyonlar ve otooksidatif reaksiyonlardır.

Ekzojen faktörler; sigara dumanı, hava kirliliği, ultraviyole radyasyon, iyonlaştırıcı radyasyon, beslenme (alkol, fazla kalorili beslenme) ve ksenobiyotiklerdir (134).

Tablo 12: Serbest Radikaller (oksijen kaynaklı/oksijen kaynaklı olmayan)

Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller		Oksijen Kaynaklı Olmayan Serbest Radikaller
Radikaller	Radikal Olmayanlar	1.Karbon kaynaklı serbest radikaller: Triklor metil 2.Sülfür kaynaklı serbest radikaller: Tiyol radikali 3.Nitrojen kaynaklı serbest radikaller: Fenildiazin 4.Geçiş metal kompleksleri
Süperoksit radikali	Singlet oksijen	
Hidroksil radikali	Hidrojen peroksit	
Peroksil radikali	Peroksinitrit	
Nitrik oksit radikali		
Alkoksi radikali		

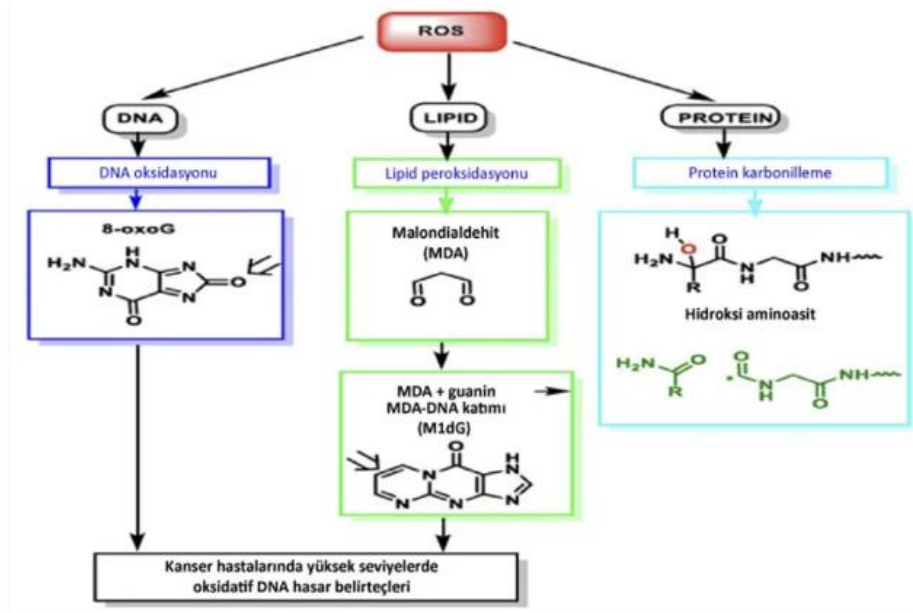


Şekil 3: Serbest radikallerin oluşum mekanizması

Serbest radikallerden bahsettiğimizde reaktif oksijen türlerinden (ROS) (süperoksit, hidroksil peroksit, hidroksil radikali, alkoksil, peroksil radikali vb.) bahsediyoruz (135). Yapıları gereği oksijenden elde edilirler. Radikal olma olasılığı yüksek olan reaktif oksijen türleri reaktif karbonil türleri (örn.metilglioksal, glioksal)(136), reaktif nitrojen türleri (örn.gülme gazı, nitrojen dioksit, klorür nitril, peroksinitrit) (137–139), reaktif karbon türleri (örn.triklorometil)(138,139),ve reaktif sülfür türleri (örneğin tiyol) (140). Serbest radikaller ve serbest oksijen reaktifleri canlı organizmalarda çoğunlukla elektron transferi yoluyla sürekli olarak oluşur(141).

2.5.1.1. Serbest radikallerin biyolojik etkileri

Serbest oksijen radikalleri hücre ve dokularda çeşitli hasarlara neden olabilir. Radikaller lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA molekülleri ile etkileşime girebilir ve onlara zarar verebilir (142,143). Bu reaksiyonların bir kısmı nükleer membranı bozarak bağışıklık sisteminde hücre ölümüne neden olur(144).Özellikle H2O radikalleri genetik materyalde DNA degregasyonu ve pürin oksidasyonu gibi değişikliklere neden olur. Rejenerasyon sağlanamadığı takdirde replikasyon sırasında hatalı baz çiftleri oluşur ve mutasyonlar meydana gelir. Bu da yüksek oksidatif strese sahip kişilerde kanser görülme sıklığını artırır.



Şekil 4: DNA, lipidler ve proteinler üzerindeki reaktif oksijen radikallerinin (ROS) etkisi, sırasıyla DNA baz oksidasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve protein karbonilasyonuna yol açar. * Eşlenmemiş elektron (12).

Serbest Radikallerin Etkisi;

- Hücre organelleri ve membranındaki lipit ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri, proteinleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranını değiştirirler,
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku componentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar,
- Lipid peroksidasyonunu, zar yapısını ve fonksiyonunu değiştirirler,
- Zar proteinlerinin tahribini, taşıma sistemlerini bozarlar.

Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkisi;

Yağ asitlerinin oksidasyonu, bir yağ asidinin metilen grubundan bir hidrojen atomunun reaktif bir radikal tarafından uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid hidroperoksitler, karbon merkezli bir radikalın oluşması ve ardından moleküler oksijenin bağlanmasıyla oluşur. Lipid hidroperoksitler, lipid peroksidasyonunun ilk adımını oluşturur. Biyoaktif aldehytler, lipid hidroperoksitlerin ayrışmasıyla oluşur. En önemlileri malondialdehit (MDA) ve hidroksi alkenallerdir (örn.4-OH-nonenal).Bu bileşikler ya hücresel düzeyde metabolize edilir ya da difüze olup diğer hücrelere zarar verir. Aerobik bir ortamda, hem metabolik reaksiyonlar sırasında hem de dış faktörler tarafından üretilen oksijen türevi radikaller, hücre zarlarındaki lipoproteinlerin ve lipidlerin (çoklu doymamış yağ asitleri) oksidasyonuna neden olur(145).

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi;

Oksidatif stresin proteinlere etkisi sonucunda olan oksidasyon sonrasında peroksitler ve protein karboniller meydana gelir. Proteinlerin serbest radikal hasarından ne ölçüde etkilendiği, proteinin amino asit içeriğine bağlıdır. Doymamış bağları ve -SH'si olan moleküller, yani tiyol grupları ve triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler, serbest radikallerin saldırısına karşı daha duyarlıdır. İmmünglobulinler gibi çok sayıda disülfür bağı içeren proteinler, oksitlendiğinde, proteinin üç boyutlu yapısını bozan ve normal çalışmasını engelleyen kükürt bazlı radikaller oluşur. Polipeptit yapısında yer alan bazı amino asitlerin karbon atomlarından, reaktif oksijen molekülleri, özellikle de hidroksil radikali etkisiyle hidrojen atomunun koparılması sonucu karbon merkezli radikaller oluşur (145). Bu reaksiyonlar sonucunda aşağıdaki yapısal değişiklikler oluşur:

- Aromatik amino asitlerin nitratlaşması
- Tiyol grubunun oksidasyonu
- Karbonil türevlerine dönüşüm
- Proteinlerde ikincil ve üçüncül yapının bozulması, proteolize yatkınlık, agregasyon ve fonksiyonlarda azalma

Serbest oksijen radikalleri, kanser gelişiminde aracı olarak görev yaparak mutajenez, karsinogenez ve hücre ölümüne yol açan DNA zincir kırılmasına neden olur.

Sitotoksiste, nükleik asit baz modifikasyonlarına bağlı olarak kromozomal değişiklikler ve DNA hasarından kaynaklanır.

Serbest radikaller antioksidan sistem tarafından nötralize edilir ve dengelenir. Antioksidan sistem; serbest radikallerin (aktif oksijen ve nitrojen türevlerinin) bölgeden uzaklaştırılması ve hasarlı dokunun onarılması veya yenilenmesi olmak üzere çeşitli mekanizmalarla çalışır.

2.5.2. Antioksidanlar

Canlı organizmalarda sürekli olarak üretilen reaktif oksijen radikallerinin oksidatif yıkımını yavaşlatan veya oksidanların hücrelerde neden olduğu hasarı önleyen maddelere antioksidan denir (146). Antioksidanlar, hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimini önleyerek, üretilen reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırarak veya reaktif oksijen türlerinin hücrelere verdiği hasarı onararak çalışır.

Antioksidanlar işlevlerine göre iki gruba ayrılabilir (147,148):

- 1) Serbest radikallerin oluşumunu engelleyen antioksidanlar
- 2) Serbest radikallere karşı zincir kıran antioksidanlar

Tablo 13: Antioksidanların işlevlerine göre sınıflandırılması

I. Serbest radikallerin oluşumunu önleyen antioksidanlar	II. Serbest radikallere karşı zincir kıran antioksidanlar
1. Metal bağlayıcılar (transferrin, albumin, seruloplazmin)	1. Yağda eriyenler
2. Superoksit dismutaz (SOD)	– Alfa tokoferol
3. Katalaz	– Ubikinon
4. Glutasyon peroksidaz (GSHPx)	2. Suda eriyenler
	– Glutasyon
	– Askorbat
	– Sistcin
	– Ürat

Antioksidanlar oluşum yollarına göre (149,150) ;

- 1) Endojen antioksidanlar
- 2) Eksojen antioksidanlar

Tablo 14: Antioksidanlar oluşum yollarına göre sınıflandırılması

<u>Endojen antioksidanlar</u>	<u>Eksojen antioksidanlar</u>
– Süperoksit dismutaz – Glutasyon – Peroksidaz – Katalaz – Glutasyon redüktaz – Mitokondriyal oksidaz – Bilirubin – Albumin – Ürik asit – Alfa-tokoferol – Askorbik asit – Seruloplazmin – Transferrin – Ferritin – Glutasyon	– Allopurinol – Folik asit – C vitamini – E vitamini – Asetilsistein – Mannitol – Adenozin – Kalsiyum kanal blokerleri – Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar – Demir şelatörleri

2.5.2.1. Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1. Toplayıcı etki (Scavenging etki):Serbest oksijen radikallerini temizleme veya serbest oksijen radikallerini yeni, daha zayıf moleküllere dönüştürme sürecine toplayıcı etkisi denir.

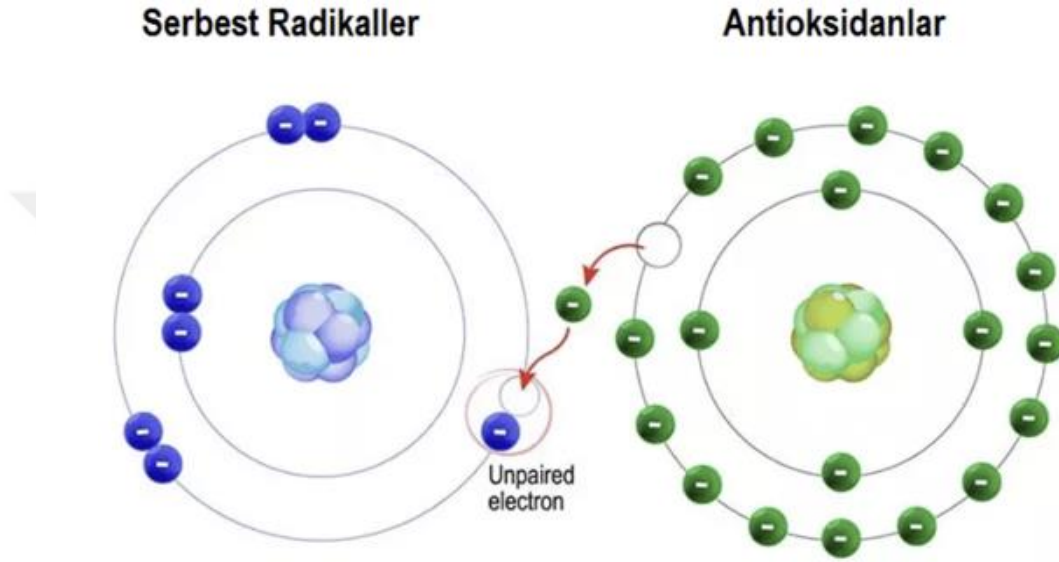
Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük antioksidan moleküller bu tür etki gösterir.

2. Bastırıcı etki (Quencher etki):Serbest oksijen radikalleri ile etkileşime girerek hidrojenin serbest oksijen radikallerine aktarılması veya inaktif formlara dönüştürülmesi yoluyla aktivitelerinin azaltılması etkisine inhibitör etki denir. Vitamin ve bilirubinin etkileri buna örnektir.,

3. Zincir kırıcı (Chain-breaking etki):Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engelleme etkisine zincir kırma etkisi denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve minerallerin zincir kırıcı etkileri vardır.

4. Onarıcı etki (Repair etki):Onarıcı etkilerine ilişkin araştırmalar devam etmektedir.

Bu grubun bir örneği, oksidatif olarak hasar görmüş DNA moleküllerini onaran enzimlerdir(151).

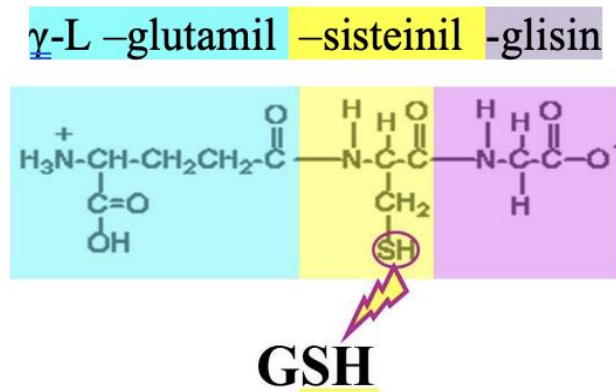


Şekil 5: Antioksidan ve oksidan görünümü

2.5.2.2. Glutasyon ve antioksidan enzimler

Glutasyon (GSH VE GSSG):

Glutasyon (GSH); γ -L-glutamil-L-sisteinil-glisin olarak bilinen bir tripeptittir.

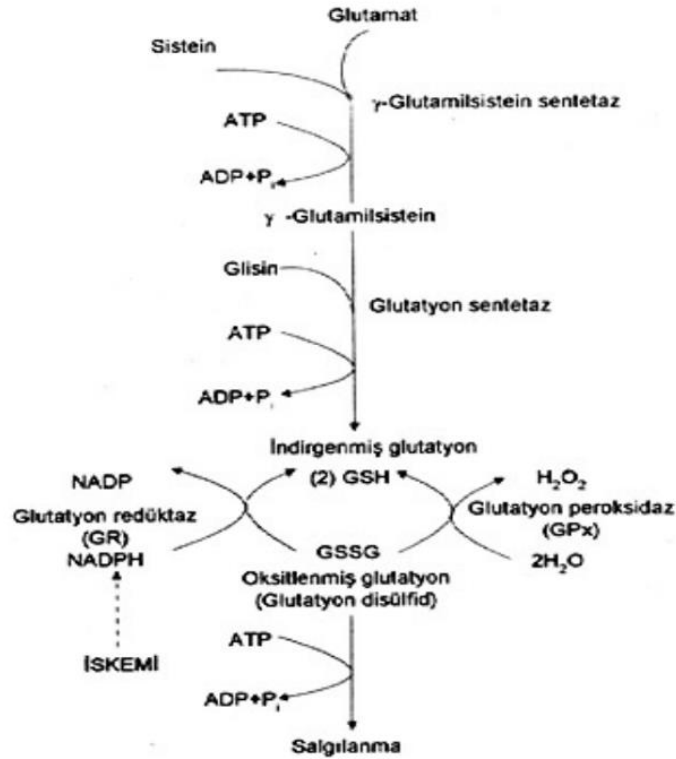


Glutasyon başta karaciğer olmak üzere tüm organlarda sentezlenen bir moleküldür.

Memelilerin tüm dokularında bulunur. Düşük molekül ağırlıklı, protein olmayan tiyol yapısına sahip önemli bir antioksidandır.

Glutasyon (GSH), canlı organizmaların tüm hücrelerinde bulunur, hücrelerin protein yapıları dışındaki sülfhidril grubu içeriğinin %90'ını oluşturur ve zararlı bileşiklerin nötralize edilmesinde önemli rol oynar. GSH radikal kaynaklı hasara karşı direnç gösterir, antioksidan enzimler için bir substrat görevi görür ve radikal temizleyici olarak görev yapar.

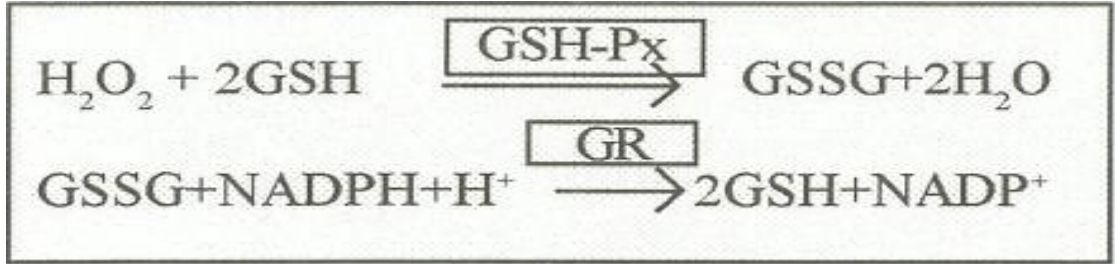
Yapısında sistein bulunması nedeniyle GSH, elektrofiller (örn. serbest radikaller, reaktif oksijen/nitrojen türleri) tarafından GSSG'ye oksitlenebilir. Sisteindeki sülfhidril grubu (-SH) en aktif gruptur ve glutasyonun en önemli fonksiyonları sayılan redüksiyon ve konjugasyon reaksiyonlarında görev alır.



Şekil 6: Glutasyon sentezi ve siklusu (13).

Glutasyon peroksidaz (GPx):

Tetramerik bir enzim olup, yapısında dört selenyum atomu bulunan, H₂O₂'i GSH redüktanını kullanarak katalizleyen bir enzimdir. Reaksiyona giren redükte glutasyon (GSH), disülfid bağları ile bağlanıp okside glutasyon (GSSG) formuna geçer. GPx fonksiyonunun sürekliliği, GSH'a gereksinim duyduğu için, GSSG, NADPH'a bağlı glutasyon redüktaz (GR) tarafından sürekli indirgenir (152–155). GPx aktivitesinin azalması hidrojen peroksit birikimine ve hücre hasarına yol açar. GPx, hem lipid peroksidasyonunun başlamasını hem de lipid peroksidasyonundan kaynaklanan lipid hidroperoksitlerin metabolizmasını önler. GPx'in diğer bir fonksiyonu da membranların korunmasında selenyum ve vitamin E ile koordine çalışmasıdır (152,154).



Şekil 7: Glutasyon peroksidaz (GPx=GSH-Px) ile glutasyon redüktaz (GR) ın rol aldığı oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu

Glutasyon redüktaz (GR):

Bir flavoprotein olan glutasyon redüktaz, NADPH yardımıyla oksitlenmiş glutasyon 'ün (GSSG) glutatyona indirgenmesini katalize eder. Glutasyonu indirgenmiş durumda tutmak birçok antioksidan enzimin aktivitesi için önemlidir. Bu GPx ve katalaz için çok önemlidir.

Katalaz azaldığında GSH'ye bağımlı enzimler aktive olur. Ek olarak azalan Se seviyeleri GSH-Px ve glutasyon redüktaz seviyelerinin azalmasına yol açar. Glutasyon redüktaz eksikliği, eritrositleri H₂O₂'ye karşı daha duyarlı hale getirir ve ozmotik kırılganlığını artırır.

Glutasyon siklusunda peroksidaz ve redüktaz enzimlerinin aktivitesi önemlidir.

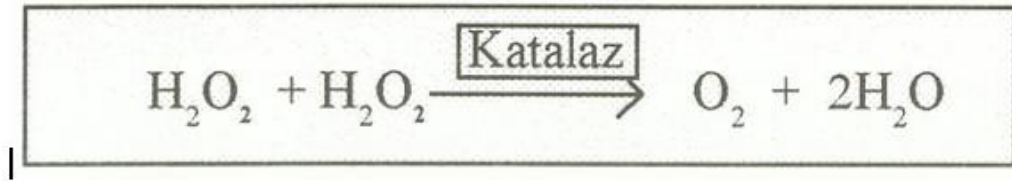
GSSG aynı zamanda indirgenmiş glutatyonun (GSH) oksidasyonu ile de oluşur. Oksidatif stres sürecinde GSH seviyeleri düşer, GSSG artar. Proteinlerdeki -SH gruplarının redükte halde kalmasını sağlar ve bu grupları oksidasyona karşı korur.

Glutatyon Transferaz (GSH-Tr/GST):

Zararlı bileşikler ya vücuda dışarıdan sokulur ya da güçlü nükleofil glutatyon ile birleştiği biyotransformasyon reaksiyonları yoluyla veya suda çözünür merkaptürik asitler oluşturmak için GST tarafından katalize edilen bir dizi reaksiyonla safra ve idrar yoluyla organizmadan uzaklaştırılır. Multienzim ailesi olan glutatyon transferazlar detoksifikasyon sürecinden sorumludur. Ayrıca lipid hidroperoksitlere, özellikle araşidonik asit ve linoleik asit asit hidroperoksitlere karşı selenyumdan bağımsız GPx aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluşturur.

Katalaz:

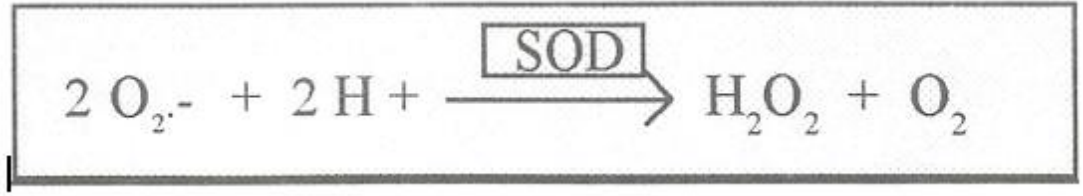
Katalaz, sitoplazma ve daha çok peroksisomlarda lokalize olan ve yapısında demir bulunduran bir enzim olarak, H₂O₂'in suya dönüştürülmesinden sorumludur.



Şekil 8: Katalaz enziminin antioksidan görevi

Superoksit Dismutaz (SOD):

Superoksit Dismutaz (SOD) enzimi, O₂⁻'in, H₂O₂ ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Fizyolojik olarak, metabolik aşamalarda üretimi oldukça fazla olan superoksidin, hücre içi konsantrasyonunu düşük tutarak, selüler O₂⁻ düzeylerinin kontrolünde ve hücreleri O₂⁻ radikalinin etkilerinden korumada görev alır (152,156–158). Katalaz metil hidroperoksit ve etil hidroperoksit gibi küçük moleküllerin indirgenmesini de sağlar, ancak büyük molekül ağırlıklı lipid hidroperoksitlere karşı etki göstermez.



Şekil 9: Süperoksit dismutaz enziminin antioksidan görevi

Diğer Antioksidanlar:

Alfa-tokoferol (E vitamini), beta-karoten (A vitamini) ve askorbat (C vitamini) gibi vitaminler, antioksidan savunma sisteminde önemli ölçüde yer alan bir vitamin grubudur. Vitaminlerin yanı sıra glutatyon ve Cu, Zn, Fe, Mn ve Se gibi mineraller de enzimatik olmayan antioksidan savunma sisteminin bir parçasıdır.

Vitamin E (α-tokoferol):

E vitamini yağda çözünür ve hücre zarlarını serbest radikallerin neden olduğu peroksidatif hasardan koruyan önemli bir antioksidandır. E vitamininin en aktif formu membrana bağlı olan alfa-tokoferoldür. α-tokoferolün fenolik çekirdeği, membran yüzeyinde bir antioksidan görevi görürken, yan zincirlerindeki metil grupları, membran yağ asitlerinin çift bağlarının oluşturduğu cebe girerek membranı stabilize eder.

Vitamin C (Askorbik asit):

Askorbik asit, güçlü indirgeyici etkisinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Suda çözünür. Süperoksit radikalleri ($\text{O}_2^{\cdot -}$) ve hidroksil radikalleri ($\text{OH}^{\cdot}$) ile reaksiyona girerek bunları ortamdan uzaklaştırır ve lipitleri oksidasyondan korur.

Vitamin A:

Karotenoidler çok çeşitli meyve, sebze ve bitkilerde bulunan bir molekül türüdür.

İnsan yaşamının temeli değildir. Bilinen 600'den fazla karotenoid vardır ve bunların yaklaşık 50'si yağda çözünen A vitamininin (retinol olarak adlandırılır) öncüsü olarak görev yapar(159).

Koenzim Q-10:Koenzim Q10 (KoQ10; Ubikinol-10 ve/veya Ubikinon-10) hücredeki enerji üretimi sırasında kilit enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir bileşiktir [6, 10]. Koenzim Q10 (KoQ10) biyolojik dokularda biyokimyasal olarak hem indirgenmiş formda (ubikinol-10) hem de okside formda (ubikinon-10) bulunan bir redoks molekülüdür.kimyasal formülü 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon'dur [8]. Koenzim Q10 elektron transfer zincirinde yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görev yapan kompleks I, II ve III olarak isimlendirilen enzim sistemlerinin aktiviteleri için gerekli bir koenzimdir. Koenzim olarak görev yaparken taşımakla görevli olduğu elektron ve protonları ($2H^+ + 2e^-$) yapısındaki kinon halkasına katarak hidroksikinona dönüşür. Yapısındaki kinon grubu koenzim Q10'a elektron taşıyıcısı özelliğini kazandırır. Redoks özelliği (indirgenmeyükseltgenme) ile elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II'den (süksinat dehidrogenaz) kompleks III'e (ubikinon - sitokrom c redüktaz) taşınmasını sağlar. Bu sırada çok önemli biyolojik enerji olan ATP üretilir. Böylece, koenzim Q10 hücresel enerjinin üretilmesinde önemli bir rol oynar . Koenzim Q10 oksijen kaynaklı radikaller ve oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller. Serbest radikallerle ara ürün olarak görev yapar ve elektron redüksiyon reaksiyonuna maruz kalır. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. Koenzim Q bu özelliğiyle önemli bir antioksidandır . Ubikinol-10, - tokoferol gibi plazmada bulunan diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidandır. Koenzim Q10 aynı zamanda diğer antioksidanların rejenerasyonunda görev alır. Ayrıca koenzim Q10'un membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptosisin kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir.(160).

Selenyum:

Selenyum, selenoproteinlerin ve önemli bir antioksidan enzim olan glutatyon peroksidazın yapısında yer alır(161).

2.5.3. Total Antioksidan Status (TAS) , Total Oksidan Status (TOS)

Serbest radikaller organizmalarda endojen ve ekzojen yollardan üretilir. Bunlar canlı organizmalarda oksidatif strese neden olur. Sonuç olarak antioksidan sistemi harekete geçirir ve antioksidanları kan yoluyla vücuda yayılır(162).Antioksidanlar da zaten plazmada bulunur.

Bunlar transferrin ve seruloplazmin gibi zincir kırıcı etkiye sahip olan ve serbest demiri bağlayan antioksidanlardır. Plazmada bulunan bu antioksidanlar etkileşime girer(143).

Total antioksidan status (TAS) değerleri serbest radikallerin neden olabileceği oksidatif stresle baş etme yeteneğini yansıtır (163).TAS değerleri, antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesinden daha yararlı bilgiler sağlar (143). Oksidatif stres, vücuttaki oksidatif dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar.Bu, oksidanların antioksidanlardan daha iyi olduğu anlamına gelir. Total oksidan status (TOS) ölçümleri reaktif oksijen radikallerinin veya diğer oksidanların vücut üzerindeki genel etkisini yansıtır.Reaktif oksijen radikalleri hücrelerin temel yapı taşlarına (DNA, lipitler ve proteinler) oksidatif hasara neden olur(164).

Günümüzde her bir antioksidan ve oksidan seviyesini ayrı ayrı ölçmek için birçok yöntem vardır (165).Ancak bu moleküllerin tek tek ölçülmesi maliyetli ve zaman alıcıdır.

Bu nedenle vücuttaki toplam antioksidan miktarını gösteren total antioksidan status (TAS) ve toplam oksidasyon miktarını gösteren total oksidan status (TOS) ölçülmesi daha az zaman alıcı ve daha az maliyetli bir yöntem olarak kullanılabilir(164).

Plazmadaki toplam oksidan düzeylerinin yaklaşık %85'i ürik asit, askorbik asit ve albüminden oluşur. Aktif oksijen radikalleri arttıkça ve tampon sistemi yetersiz hale geldikçe TOS seviyeleri artar. Bunun sonucunda hücresel yapılardaki lipitler, proteinler ve DNA yapıları zarar görür. Oksijen radikallerini tek tek ölçmek, hücrelerin yaşadığı oksidatif stresi belirtmek için yeterli olmayabilir. TOS ölçümleri daha önemlidir çünkü oksidan oluşum hızını ve total etki gücünü gösterirler.

Oksidatif stresin derecesi, oksidan moleküllerin oluşma hızı ve antioksidan moleküllerin etki gücü arasındaki dengeye bağlıdır ve bu nedenle sadece antioksidan moleküllerin ayrı ayrı incelenmesi, hücre içindeki toplam oksidan stresin tam bir resmini sunmakta yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca serumda henüz bilinmeyen antioksidanlar olma ihtimali var bu nedenle TAS, TOS ve OSI ölçümü oksidatif stresin genel durumunu daha iyi anlamamıza yardımcı olur(164).

OSI, TOS değerini TAS değerine bölerek hesaplanır. TAS'ın değeri, μmol Trolox Ekvivalent/L birimine çevrildikten sonra OSI hesaplanır. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir. OSI bir oksidatif stres indikatörüdür (166).

Total antioksidan seviye(TAS), farklı kaynaklarda antioksidan aktivite(TAA) (167), total antioksidan güç(TAOP)(168), total antioksidan durum (169) veya total antioksidan kapasite(TAC) (170) olarak da adlandırılmaktadır.

2.5.4. Tiyol Disülfid Dengesi

Tiyoller, serbest radikallerle etkileşime girerek dokuları ve hücreleri reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu hasardan korumaya yardımcı olan, sülfidril gruplarına (-SH) sahip organik bileşikler olarak adlandırılır. Merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller, alkollerin (-2) değerlikli oksijeni yerine (-2) değerlikli kükürt geçmiş türevleridir. Kimyasal genel formülleri R-SH olup, bu özelliği sayesinde tiyoller hücrelerin oksidatif stresin zararlı etkilerinden korunmasına yardımcı olur (171,172). Tiyoller insanlarda en önemli antioksidan bariyerlerden biridir ve tiyol/disülfid (SS) homeostazisi oksidatif stresin nispeten yeni bir belirteçidir. Oksidasyon ve antioksidan aktiviteden sorumlu moleküller olan sülfidril fonksiyonel gruplarını [(SS)+(SH)] içerir.

Önceki çalışmalar tiyol/SS homeostazisinin antioksidan koruma ve detoksifikasyonda rol oynadığını göstermiştir(173,174). Artan oksidatif stres birçok hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır(172).

Tiyol disülfid (TD) homeostaz sistemi, hücreleri koruyan ve oksidatif hasarın etkilerini en aza indiren bir antioksidan sistemdir. Oksidatif stres ortadan kalktığında disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına dönüşür. Bu döngü, hücresel antioksidan savunma mekanizmasına, protein moleküllerinin stabilizasyonuna ve apoptoza

katılan TD homeostazını korur. Bu yöntem vücuttaki toplam tiyol içeriğini hesaplamak için kullanılabilir(175).

Kan tiyol seviyesi, albümin tiyoller, protein tiyoller ve daha az oranda sistein, glutatyon, homosistein ve ayrıca γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller tarafından belirlenmektedir(176). Albumin, dolaşımdaki yüksek konsantrasyonu ile proteine bağımlı tiyolleri taşıyan en önemli bileşenlerden biridir. Albumin içinde bulunan sistein kalıntıları, tiyollerin sülfidril gruplarına bağlanır(174,177).

Serum tiyol grupları vücutta oksidatif stresin etkilerine karşı önemli koruyucu rol oynayan antioksidan bileşiklerdir. Oksidatif stres altında, sülfidril gruplarının okside olması, redükte formlarında azalmaya yol açar. Bu işlem sırasında sülfidril gruplarının (-SH) atomlarının sayısının azaldığı anlamına gelir. Bu durum hücrenin ve hücre zarının normal fonksiyonlarını yerine getirmesini zorlaştırarak hücre hasarının artmasına neden olabilir(178). Azalan serum protein tiyol seviyeleri, hücresel antioksidan savunma sisteminin zayıfladığını ve oksidatif stresin arttığını gösterir. Bu durumda serbest radikaller hücre içi lipitlerle reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunun artmasına neden olur. Lipid peroksidasyonu hücre zarlarına zarar verebilir ve hücre fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (179).

Plazmadaki toplam tiyol (TT) seviyeleri vücudun antioksidan sistemlerinin etkinliğini yansıtır. Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize ederek hücreleri ve dokuları korur. Plazma TT seviyeleri antioksidan kapasitenin bir ölçüsüdür ve vücudun oksidatif stresle ne kadar etkili bir şekilde savaşabildiğini gösterir. Çalışmalar kükürt içeren bileşiklerin birçok madde arasında en iyi koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak tiyol bileşikleri, DNA'daki hasarlı bölgelerdeki kimyasal onarım sürecini kolaylaştırmak için hidrojen atomları sağlar. DNA hasar gördüğünde tiyol bileşikleri hasarlı bölgenin onarılmasına ve hücre sağlığının korunmasına yardımcı olur(180).

TD homeostazisinin düzenlenmesi, hücresel antioksidan savunmada ve zararlı maddelerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca hücre sinyal iletimi, genetik bilgi iletimi ve hücre ölümü (apoptoz) mekanizmalarında da önemli işlevlere sahiptir. Oksidatif stres altında serum tiyol düzeylerindeki azalma, bu bileşiklerin

oksidatif stresin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılmasından kaynaklanmaktadır(181).

Yapılan çalışmalarda, TD dengesinin çeşitli hastalıkların gelişiminde etkili olduğunu gösterilmiştir. Bu hastalıklar arasında diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi, multipl skleroz ve kronik karaciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıklar yer alır(171,182).

Biyokimyasal olarak 2014 yılına kadar düşük moleküler ağırlıklı tiyollerin ve disülfidlerin seviyelerini ölçmek mümkündü. Ancak düşük molekül ağırlıklı tiyoller toplam tiyol havuzunun küçük bir kısmını oluşturur, dolayısıyla organizmanın genel prooksidan/antioksidan durumu hakkında güvenilir bilgi elde edilememiştir. Ancak 2014 sonlarında Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni bir teknik sayesinde artık plazma tiyol ve disülfid düzeylerinin ayrı ayrı ve toplam olarak ölçülmesi mümkün olmaktadır(171).

Bu teknik kullanılarak elde edilen tiyol disülfür parametreleri:

- Native tiyol [-SH],
- Dinamik disülfid [-S-S-],
- Toplam tiyol [(-SH) +(-S-S-)] değerleridir.

Native Tiyol – İndirgenmemiş etkin tiyol grubu barındıran moleküllerdir. Oksidatif stresin arttığı durumlarda, antioksidan savunma sisteminin bu önemli bileşenlerinde düşüş gözlenir.

Total Tiyol (TT) – Denge halindeki tiyol/disülfid oranını gösterir. TT düzeyleri, oksidasyona uğramış ve okside olmamış tiyollerin birleşimini temsil eder.

Bunun yanı sıra, tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesinde aşağıdaki hesaplamalardan da yararlanılır(183).

- disülfid/native tiyol [SS/SH],
- disülfid/toplam tiyol [SS/SH+SS],
- native tiyol/toplam tiyol [SH/SH+SS].

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Akademik Kurul onayını takiben, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır. (Etik Kurul Karar No:- E2-23-5926).Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Etik kurul onayı sonrasında, çalışma protokolüne göre düzenlenmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formları her katılımcıya doldurularak çalışmaya başlanmıştır. (Ek-3) Çalışma Helsinki Bildirgesi İlkelerine göre gerçekleştirilmiştir.

Hasta grubu olarak; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İnfertilite polikliniğine başvuran en az 12 ay korunmasız ilişkiye rağmen (35 yaş üstü hastalarda 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen) gebe kalamamış, 23-40 yaş arası ,ek hastalığı olmayan, BMI 30 un altında olan, eş spermiyogram sonucu oligospermi tanısı olması halinde tpmss değerinin 5 milyon üstünde olan açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin tedavisi planlanan hastalar hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi aile planlaması polikliniğine kontrasepsiyon amaçlı başvuran, 23- 40 yaş arası herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Ek hastalığı olan, 23 yas altı ya da 40 yaş üstü BMI 30 un üstü ya da eş spermiyogram sonucunda oligospermi tanısı almış olup tpmss değeri 5 milyonun altında çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Açıklanamayan infertilite tanısı alan 45 hasta kontrol grubunda kontrasepsiyon amaçlı aile planlamasına başvuran 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubunda; yaş, infertilite süresi, gravida, parite, yaşayan ve abortus sayısı, daha önce ovulasyon indüksiyonu yapıp yapılmadığı, yapıldıysa kaç siklus yapıldığı, gonadotropin tedavisi süresi, başlangıç dozu, total gonadotropin dozu, bazal hormon düzeyleri, AMH değeri, siklusun 21. günü progesteron değeri, CVS, HSG değerlendirmesi, eş spermiyogram sonucu, siklusun 3. günü ultrason ile antral folikül sayımı, endometrial kalınlık , estradiol ve progesteron düzeyi; seçilmiş dominant folikül tespitinden itibaren gerekli görülen aralıklarla dominant folikül büyüklüğü, endometrial kalınlık, estradiol ve progesteron düzeyi; gonadotropin tedavisi öncesi ve

sonrasında süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid parametreleri değerlendirildi. Kontrol grubunda yaş grivide parite yaşayan abortus sayısı ve kanda süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid parametreleri değerlendirildi.

Hasta grubundan tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 2 kez kontrol grubundan ise başvuruda 1 kez kan alınmıştır. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası yaklaşık 10 ml antekübital venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı, vakumlu, plastik jelli tüplere konuldu. Toplanan kan örnekleri 1600 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrıştırılıp eppendorf tüplerine konularak hastane laboratuvarında bulunan -80 derece dolabında 3 ay saklandı. Planlanan sayıda numune toplandıktan sonra örnekler biyokimya laboratuvarında süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid dengesi parametreleri açısından analiz edildi.

Örnekleme sayısı, kurulan hipotezin anlamlılık seviyesi ve etki büyüklüğü işleme alınarak G-Power 3.1 programı üzerinde analizlere ilişkin istatistiksel güç hesaplaması yapılmıştır. Hesaplamada $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyi, %95 istatistiksel güç kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Hesaplamalarda Jacop Cohen'in (1988) Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences'ta belirttiği Bağımlı Gruplar t-testi için etki büyüklüğü ($w=0.3$) değeri baz alınmıştır. Gruplar arasındaki etki büyüklüğünün (effect size=0.3), %80 gerçek güç değeri, alfa anlamlılık seviyesi 0.05 kabulleri için örnekleme büyüklüğünün toplamda en az 90 vaka olması gerektiği hesaplanmıştır.

3.1. TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Tiyol/Disülfid Denge testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Kısaca, disülfid bağları önce sodyum borohidrür ile serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturacak şekilde indirgendir. Kullanılmamış indirgeyici sodyum borohidrür, DTNB'nin (5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik) asit) indirgenmesini önlemek için formaldehit ile tüketildi ve uzaklaştırıldı; ve DTNB ile reaksiyona girerek indirgenmiş ve doğal tiyol gruplarını içeren tüm tiyol grupları belirlendi. Toplam tiyol ve doğal tiyol arasındaki farkın yarısı, dinamik disülfid miktarını sağlar. Doğal ve toplam tiyol, disülfid miktarları, disülfid/toplam tiyol yüzde oranları (SS/SH+SS), disülfid/doğal tiyol yüzde oranları

(SS/SH) ve doğal tiyol/toplam tiyol yüzde oranları (SH/SH+SS) belirlendikten sonra hesaplandı.

3.2. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Stoklar halinde 0.1 M tris kakodilat tamponu pH 8.5, sodyum hidroksit ile pH 7.0'a ayarlanan 9.8 mM DETAPAC ve 0.01 N HCl içerisinde çözündürülmüş 2 mM pirogallol çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler -20°C'de saklandı ve kullanımdan önce eritildi. Tris kakodilat tamponu (8,3 mL) ve DETAPAC (1,7 mL), ilave edilmeden önce bir reaktif içerisinde birleştirildi. Reaksiyon karışımları 50 mM tris-kakodilat tamponu ve 1 mM DETAPAC içeriyordu. Reaksiyon, reaksiyon karışımında 0.2 mM'lik nihai bir konsantrasyon verecek şekilde pirogallol ilavesiyle başlatıldı. Örnek hacmi 25 µL, dilüent hacmi 30 µL ve reaktif hacmi 150 µL olacak şekilde karışım oluşturuldu ve 10 dakika inkübasyon ile 420 nm dalga boyunda SOD aktivitesi belirlendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı histogramların görsel değerlendirmesi ve Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama, standard sapma (SS) ve minimum-maksimum değerleri ile, normal dağılmayan sürekli değişkenler ortanca, çeyrekler arası aralık (ÇAA) ve minimum-maksimum değerleri ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile raporlandı. Birbirinden bağımsız 2 grup ortalamaları bağımsız t-testi, bir grupta farklı 2 zamanda yapılan ölçümleri ortalamaları ise bağımlı t-testi ile karşılaştırıldı. 3 veya daha fazla grup arasında ortalamayı karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. 2 sürekli değişken arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile değerlendirildi. Korelasyonun anlamlı çıkması durumunda korelasyon katsayısı 0 ile 0,2 arasında ise çok zayıf, 0,2 ile 0,4 arasında ise zayıf, 0,4 ile 0,6 arasında ise orta, 0,6 ile 0,8 arasında ise güçlü, 0,8-1,0 arasında ise çok güçlü korele olduğu kabul edildi.

Bağımlı değişkenin ikili (binary) olduğu durumda etki eden açıklayıcı bağımsız değişkenlerin tanımlanması için logistik regresyon metodu kullanıldı. Öncesinde çoklu bağıntı (multicollinearity) varsayımını sağlaması için sürekli değişkenler arasında çok güçlü korele olanlar (korelasyon katsayısı 0,8 ve üstü) saptanarak logistik regresyon

modeli dışında tutuldu. Logistik regresyon modelinde katsayıların kolay açıklanması için oranlar oranı (OO) kullanıldı. Bir sürekli bağımsız değişkenin ikili bağımlı değişken üzerindeki tanısal kesinliğini (diagnostic accuracy) saptamak için ROC (Receiver Characteristics Curve) ve Eğri Altı Alan (AUC – Area Under Curve) kullanıldı. Optimal sensitivite ve spesifite değerini belirlemek için Youden İndeksi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi ve istatistiksel analizde SPSS versiyon 26.0 (IBM, New York, ABD) programı kullanıldı.



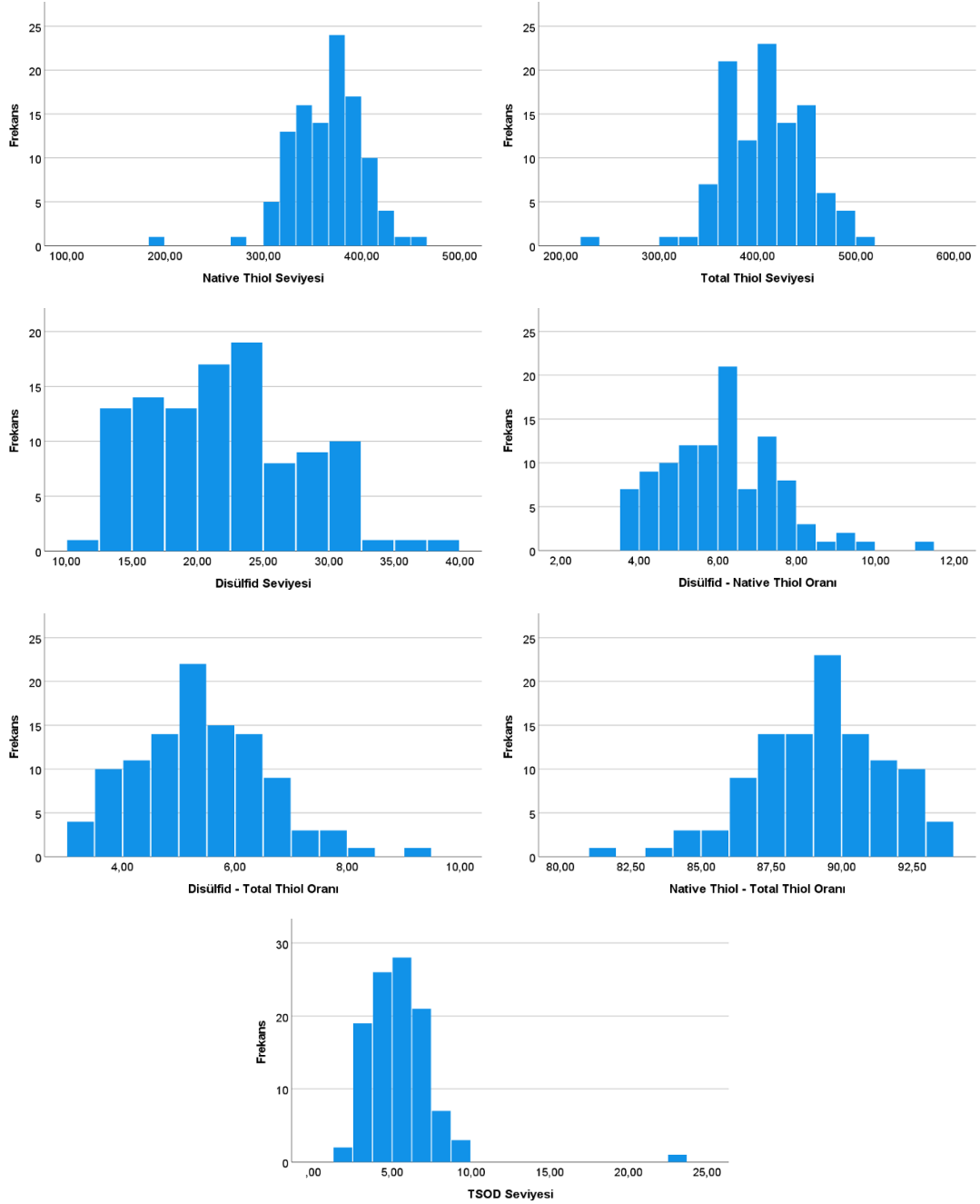
4. BULGULAR

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi İnfertilite Kliniği'ne başvuran 107 hasta alındı. Hastaların 45'i (%42,1) çalışma(infertil) grubunda, 62'si (%57,9) kontrol(fertil) grubunda olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama yaşı 31,6 (SS 4,5, min-maks: 24-39) olarak bulundu. Her 2 grupta yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,325$).

Hastaların biyokimyasal değerleri incelendiğinde ortalama native thiol seviyesi 364,2 (SS 37,0 , min-maks: 188,2-454,0), ortalama total thiol seviyesi 408,5 (SS 44,0, min-maks:230,0-510,0), ortalama disülfid seviyesi 22,1 (SS 5,9, min-maks 11,7-39,6), ortalama disülfid-native thiol oranı 6,0 (SS 1,4, min-maks: 3,5-11,1), ortalama disülfid-total thiol oranı 5,4 (SS 1,1, min-maks: 3,3-9,1), ortalama native thiol-total thiol oranı 89,2 (SS 2,3, min-maks: 81,8-93,4) ve ortalama TSOD seviyesi 5,5 (SS 2,4, min-maks 2,4-23,5) olarak bulundu. Native Thiol, Total Thiol ve TSOD seviyeleri her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,279$, $p=0,188$, $p=0,490$). Total Thiol seviyesi kontrol grubunda (ortalama 414,2, SS 45,8), çalışma grubuna göre (ortalama 400,7, SS 40,8), disülfid seviyesi kontrol grubunda (ortalama 23,3, SS 6,3), çalışma grubuna göre (ortalama 20,5, SS 40,9), disülfid-native thiol oranı kontrol grubunda (ortalama 6,0, SS 1,4), çalışma grubuna göre (ortalama 5,7, SS 1,1), disülfid-total thiol oranı kontrol grubunda (ortalama 5,6, SS 1,3), çalışma grubuna göre (ortalama 5,1, SS 0,9), native thiol-total thiol oranı çalışma grubunda (ortalama 89,9, SS 1,8), kontrol grubuna göre (ortalama 88,8, SS 2,5) daha yüksek çıkmıştır ($p=0,014$, $p=0,016$, $p=0,018$, $p=0,018$).

Tablo 15: Hastaların biyokimyasal özellikleri

	Ortalama (SS)	Kontrol Grubu (n=62) Ortalama (SS) / Ortanca (ÇAA)	Çalışma Grubu (n=45) Ortalama (SS) / Ortanca (ÇAA)	p
Native Thiol Seviyesi	364,2 (37,0)	367,5 (38,9)	359,7 (34,1)	0,279
Total Thiol Seviyesi	408,5 (44,0)	414,2 (45,8)	400,7 (40,8)	0,118
Disülfid Seviyesi	22,1(5,9)	23,3 (6,3)	20,5 (4,9)	0,014
Disülfid – Native Thiol Oranı	6,0 (1,4)	6,4 (1,6)	5,7 (1,1)	0,016
Disülfid – Total Thiol Oranı	5,4 (1,1)	5,6 (1,3)	5,1 (0,9)	0,018
Native Thiol – Total Thiol Oranı	89,2 (2,3)	88,8 (2,5)	89,8 (1,8)	0,018
TSOD Seviyesi	5,5 (2,4)	5,3 (1,7)	5,7 (3,2)	0,490

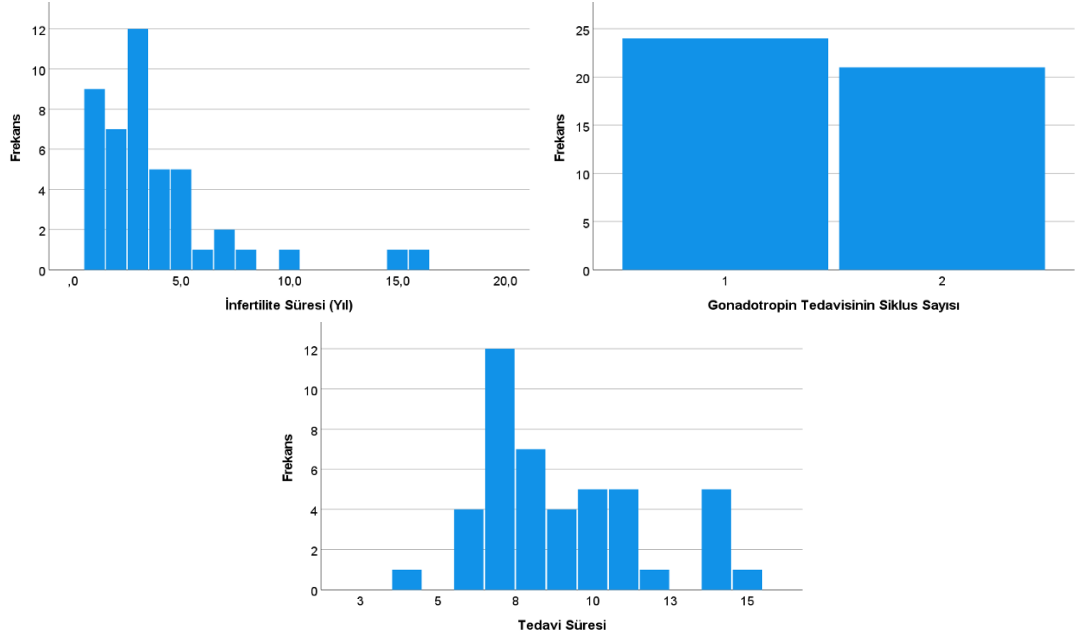


Şekil 10: Hastaların biyokimyasal özellikleri

İnfertil grubunda ortalama infertilite süresi 3,7 (SS 3,3, min-maks 1-16), ortalama gonadotropin tedavisinin siklus sayısı 1,5 (SS 0,5, min-maks 1-3) ve ortalama tedavi süresi 9,0 gün (SS 2,7, min-maks 4-15) olarak bulundu.

Tablo 16: Hastaların tedavi özellikleri

	Ortalama	SS (min-maks)
İnfertilite Süresi	3,7 yıl	3,3 (1-16)
Gonadotropin tedavisinin siklus sayısı	1,5	0,5 (1-3)
Tedavi Süresi	9 gün	2,7 (4-15)

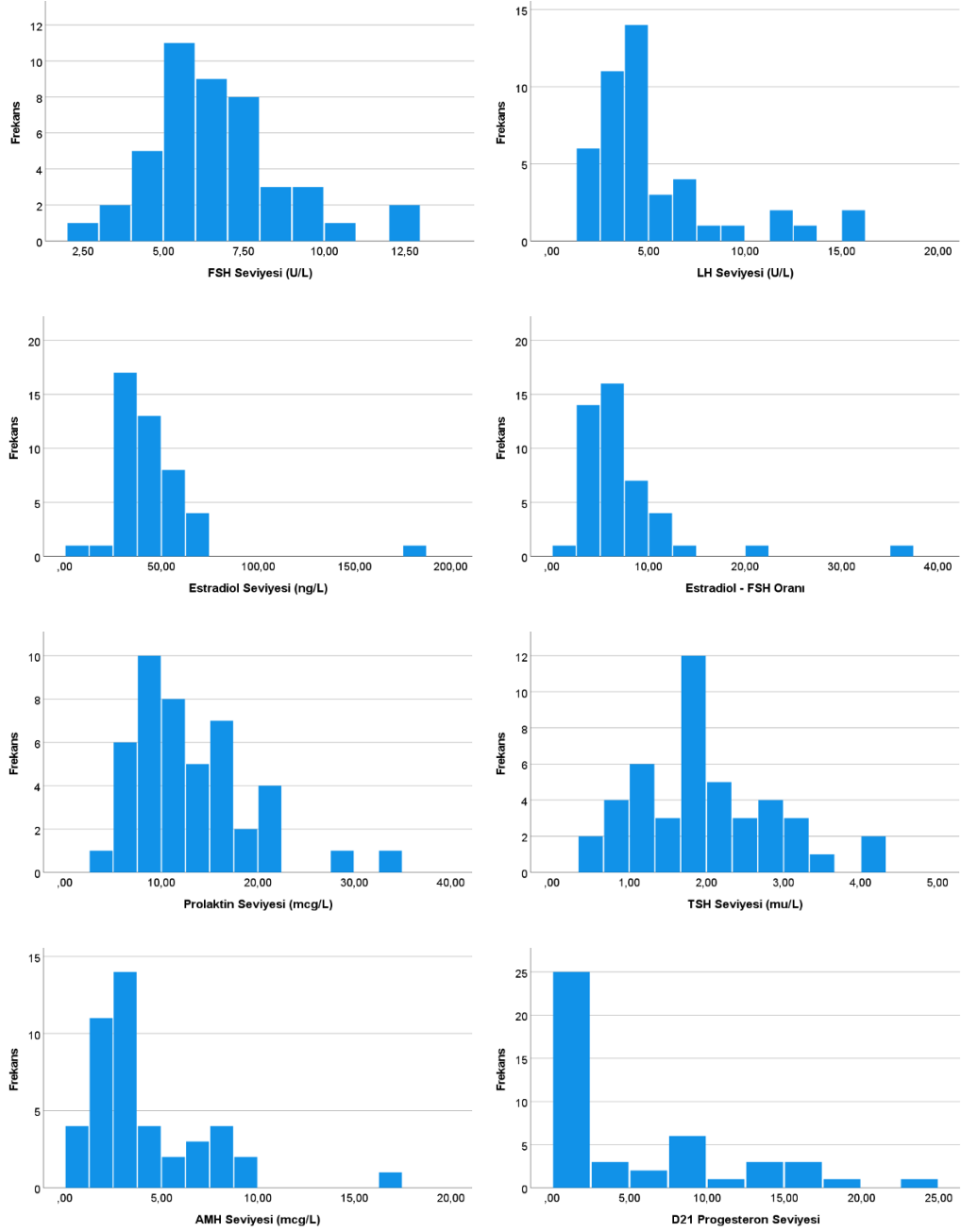


Şekil 11: Hastaların tedavi özellikleri

İnfertil grupta biyokimyasal özellikler incelendiğinde ortalama FSH seviyesi 6,7 U/L (SS 2,1, min-maks 2,7-12,9), ortalama LH seviyesi 5,2 U/L (SS 3,5, min-maks 1,4-15,4), ortalama estradiol seviyesi 44,2 ng/L (SS 24,1, min-maks 12,0-175,0), ortalama estradiol – FSH oranı 7,3 (SS 5,6, min-aks 2,2-36,5), ortalama prolaktin seviyesi 13,1 mcg/L (SS 6,0, min-maks 4,4-32,9), ortalama TSH seviyesi 2,0 (SS 0,9, min-maks 0,6-4,3), ortalama AMH seviyesi 4,2 mcg/L (SS 3,1, min-maks 0,6-16,7) ve ortalama D21 progesteron seviyesi 5,3 (SS 6,2, min-maks 0,2-23,0) olarak bulundu.

Tablo 17: İnfertil grupta biyokimyasal özellikler

	Ortalama	SS (min-maks)
FSH Seviyesi	6,7	2,1 (2,7-12,9)
LH Seviyesi	5,2	3,5 (1,4-15,4)
Estradiol Seviyesi	44,2	24,1 (12,0-175,0)
Estradiol – FSH Oranı	7,3	5,6 (2,2-36,5)
Prolaktin Seviyesi	13,1	6,0 (4,4-32,9)
TSH Seviyesi	2,0	0,9 (0,6-4,3)
AMH Seviyesi	4,2	3,1 (0,6-16,7)
D21 Progesteron Seviyesi	5,3	6,2 (0,2-23,0)



Şekil 12: İnfertil grupta biyokimyasal özellikler

Gonadotropin tedavisi başlangıç dozu ortalaması 52,5 (SS 10,5, min-maks 37,5-50,0) ve total doz ortalaması 505,1 (SS 254,5, min-maks 200,0-1425,0) olarak bulundu.

Tablo 18: Gonadotropin başlangıç ve total dozu

	Ortalama	SS (min-maks)
Başlangıç Dozu	52,5	10,5 (37,5-75,0)
Total Dozu	505,1	254,5 (200,0-1425,0)

Siklusun 3. Gününde transvajinal USG ile saptanan antral folikül sayısı ortalaması 9,1 (SS 3,8 min-maks 0-22), endometrial kalınlık ortalaması 5,1 mm (SS 1,5, min-maks 2,0-8,0), estradiol seviyesi ortalaması 43,2 ng/L (SS 25,3, min maks 11,8-175,0), progesteron seviyesi ortalaması 0,6 mikrogram/L (SS 0,4, min-maks 0,2-2,9) olarak bulundu.

Tablo 19: Siklus 3. Gün özellikleri

	Ortalama	SS (min-maks)
Antral Folikül Sayısı	9,1	3,8 (0-22)
Endometrial Kalınlık	5,1 mm	1,5 (2,0-8,0)
Estradiol Seviyesi	43,2 ng/L	25,3 (11,8-175,0)
Progesteron Seviyesi	0,6 mikrogram/l	0,4 (0,2-2,9)

HCG günü ortalaması 10,6 gün (SS 1,3, min-maks 9-13), siklusun 10. Gününde transvajinal USG ile saptanan endometrial kalınlık ortalaması 8,6 mm (SS 2,6, min-maks 4,0-16,0), estradiol seviyesi ortalaması 240,2 ng/L (SS 184,6, min maks 34,0-869,0) ve progesteron seviyesi ortalaması 0,5 mikrogram/L (SS 0,3, min-maks 0,2-1,3) bulundu. 8 (%17,8) hastada dominant folikül saptanmamışken, 20 (%44,4) hastada 1, 17 (%37,8) hastada ise 2 dominant folikül saptanmıştır.

Tablo 20: HCG Günü değerleri

		Ortalama / Sayı	SS (min-maks) / Yüzde
HCG Günü		10,6	1,3 (9-13)
Endometrial Kalınlık		8,6 mm	2,6 (4,0-16,0)
Estradiol Seviyesi		240,2	184,6 (34,0-869,0)
Progesteron Seviyesi		0,5	0,3 (0,2-1,3)
Dominant Folikül Sayısı	0	8	%17,8
	1	20	%44,4
	2	17	%37,8

İnfertil hastalarda tedavi öncesi ortalama native thiol seviyesi 359,7 (SS 34,1, min-maks 278,2-432,6), ortalama total thiol seviyesi 400,7 (SS 40,8, min-maks 304,5-481,7), ortalama disülfid seviyesi 20,5 (SS 4,9, min-maks 11,7-31,6), ortalama disülfid-native thiol oranı 5,7 (SS 1,1, min-maks 3,8-7,8), ortalama disülfid-total thiol oranı 5,1 (SS 0,9, min-maks 3,5-6,7), ortalama native thiol-total thiol oranı 89,8 (SS 1,8, min-maks 86,6-93,0) ve ortalama TSOD seviyesi 5,7 (SS 3,1, min-maks 2,7-23,5) olarak bulundu.

Tablo 21: İnfertil hastalarda tedavi öncesi biokimyasal özellikleri

	Ortalama	SS (min-maks)
Native Thiol Seviyesi	359,7	34,1 (278,2-432,6)
Total Thiol Seviyesi	400,7	40,8 (304,2-481,7)
Disülfid Seviyesi	20,5	4,9 (11,7-31,6)
Disülfid – Native Thiol Oranı	5,7	1,1 (3,8-7,8)
Disülfid – Total Thiol Oranı	5,1	0,9 (3,5-6,7)
Native Thiol – Total Thiol Oranı	89,8	1,8 (86,6-93,0)
TSOD Seviyesi	5,7	3,1 (2,7-23,5)

İnfertil hastalarda tedavi sonrası ortalama native thiol seviyesi 367,8 (SS 30,9, min-maks 283,9-430,6), ortalama total thiol seviyesi 412,2 (SS 40,5, min-maks 300,8-

503,9), ortalama disülfid seviyesi 22,2 (SS 6,2, min-maks 7,0-39,4), ortalama disülfid-native thiol oranı 6,0 (SS 1,4, min-maks 2,4-9,3), ortalama disülfid-total thiol oranı 5,3 (SS 1,1, min-maks 2,3-7,8), ortalama native thiol-total thiol oranı 89,4 (SS 2,3, min-maks 84,4-95,4) ve ortalama TSOD seviyesi 5,6 (SS 1,5, min-maks 2,3-8,0) olarak bulundu

Tablo 22: İnfertil hastalarda tedavi sonrası biyokimyasal özellikleri

	Ortalama	SS (min-maks)
Native Tiyol Seviyesi	367,8	30,9 (283,9-430,6)
Total Thiol Seviyesi	412,2	40,5 (300,8-503,9)
Disülfid Seviyesi	22,2	6,2 (7,0-39,4)
Disülfid – Native Thiol Oranı	6,0	1,4 (2,4-9,3)
Disülfid – Total Thiol Oranı	5,3	1,1 (2,3-7,8)
Native Thiol – Total Thiol Oranı	89,4	2,3 (84,4-95,4)
TSOD Seviyesi	5,6	1,5 (2,3-8,0)

Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında native thiol seviyesi (tedavi öncesi 359,7, SS 34,0, tedavi sonrası 367,8, SS 30,9), total thiol seviyesi (tedavi öncesi 400,7, SS 40,8, tedavi sonrası 412,2, SS 40,5), disülfid seviyesi (tedavi öncesi 20,5, SS 4,9, tedavi sonrası 22,2, SS 6,2), disülfid-native thiol oranı (tedavi öncesi 5,6, SS 1,1, tedavi sonrası 5,9, SS 1,4), disülfid-total thiol oranı (tedavi öncesi 5,0, SS 0,9, tedavi sonrası 5,3, SS 1,1), native thiol-total thiol oranı (tedavi öncesi 89,8, SS 1,8, tedavi sonrası 89,4, SS 2,3) ve TSOD seviyesi (tedavi öncesi 5,6, SS 3,2, tedavi sonrası 5,6, SS 1,5) tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,185$, $p=0,122$, $p=0,121$, $p=0,253$, $p=0,274$, $p=0,274$, $p=0,905$).

Kontrol grubu, çalışma grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 grupta biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,447$, $p=0,246$, $p=0,054$, $p=0,051$, $p=0,059$, $p=0,059$, $p=0,706$).

Tablo 23 :Kontrol grubu ile çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Ortalama (SS)	Tedavi Öncesi Ortalama (SS)	Tedavi Sonrası Ortalama (SS)	p
Native Thiol Seviyesi	367,5 (38,9)	359,7 (34,0)	367,8 (30,9)	0,185
Total Thiol Seviyesi	414,2 (45,8)	400,7 (40,8)	412,2 (40,5)	0,122
Disülfid Seviyesi	23,3 (6,3)	20,5 (4,9)	22,2 (6,2)	0,121
Disülfid – Native Thiol Oranı	6,4 (1,6)	5,6 (11,1)	5,9 (1,4)	0,253
Disülfid – Total Thiol Oranı	5,6 (1,3)	5,0 (0,9)	5,3 (1,1)	0,274
Native Thiol – Total Thiol Oranı	88,8 (2,5)	89,8 (1,8)	89,4 (2,3)	0,274
TSOD Seviyesi	5,3 (1,7)	5,6 (3,2)	5,6 (1,5)	0,905

İnfertiliteyi tahmin etmek için logistik regresyon modeli kurmadan önce çoklu bağlantı (multicollinearity) sorununa neden olabilecek yüksek korele değişkenleri tespit etmek için korelasyon matrisi değerlendirildi. Native Thiol ile Total Thiol arasında ($r=0,973$), Disülfid ile Disülfid-Native Thiol oranı arasında ($r=0,883$), Disülfid ile Total Thiol oranı arasında ($r=0,889$), Disülfid ile Native Thiol - Total Thiol oranı arasında ($r=-0,890$), Disülfid-Native Thiol oranı ile Disülfid-Total Thiol oranı arasında ($r=0,999$), Disülfid-Native Thiol oranı ile Native Thiol-Total Thiol oranı arasında ($r=-0,999$) ve Disülfid-Total Thiol oranı ile Native Thiol-Total Thiol oranı arasında ($r=-0,999$) arasında çok yüksek korelasyon olduğu için logistik regresyon modelinde infertilite tahmininde sadece Native Tiyol, disülfid ve TSOD değerleri kullanıldı.

Tablo 24: Biyokimyasal değişkenler arasında korelasyon

	N. Th	T.Th	DS	DS/N.Th	DS/T.Th	N.Th/T.Th	TSOD
N.Th	1	0,973*	0,497*	0,059*	0,070**	-0,070**	0,182**
T.Th		1	0,684*	0,286*	0,296*	-0,296*	0,166**
DS			1	0,883*	0,889*	-0,890*	0,048**
DS/N.Th				1	0,999*	-0,999*	-0,039**
DS/T.Th					1	-0,999*	-0,036**
N.Th/T.Th						1	0,035**
TSOD							1

N.Th: Native Thiol, T.Th: Total Thiol, DS:Disulfide

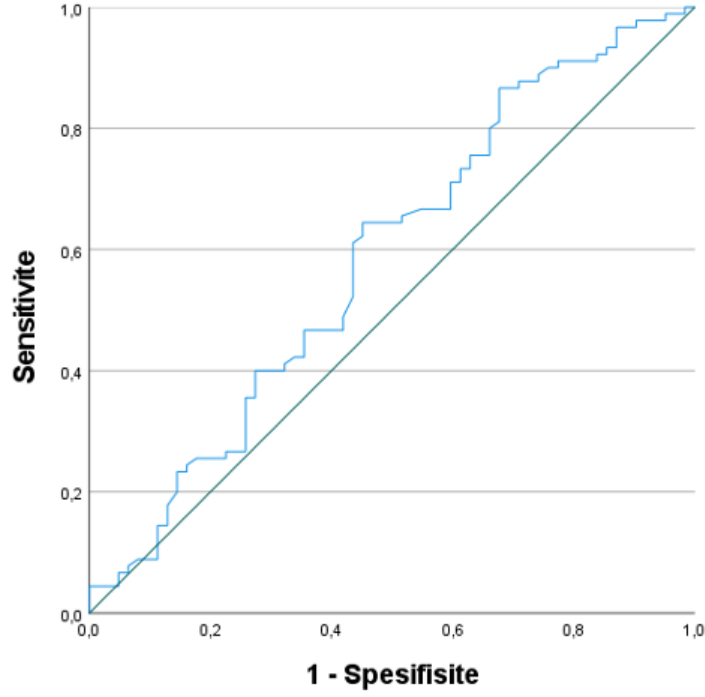
*:<0,05, **:>0,05

İnfertiliteyi tahminde native thiol, disulfide ve TSOD değerlerinin kullanıldığı logistik regresyon modelinde infertilite üzerine etkili tek değişkenin disülfid seviyesi olduğu görüldü. Disülfid seviyesinde 1 birim artışın infertil olma olasılığını %8,7 azalttığı görüldü (%95 GA %1,1 - %16,3, p=0,031). Native thiol ve TSOD seviyelerinin infertilite üzerine etkisi olmadığı görüldü (p=0,997, p=0,391).

Tablo 25: İnfertilite üzerine etkili biyokimyasal değerler

	OO	%95 GA	p
Native Thiol	1,000	0,987-1,013	0,997
Disulfid	0,913	0,837-0,989	0,031
TSOD	1,075	0,904-1,291	0,391

Disülfid seviyesinin infertilite tanısında tanısal kesinliği ROC eğrisi ve eğri altı alan ile incelendiğinde eğri altı alan (AUC –Area Under Curve) 0,585 (%95 GA 0,491-0,679) olarak bulundu. Youden İndex metoduyla en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip disulfid seviyesi hesaplandığında 22.725 seviyesinin %54.8 sensitivite ve %64.4 spesifisiteye sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 13: Disülfid seviyesinin infertilite tanısında tanısal kesinliği ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Gonadotropin başlangıç dozu ile disülfid seviyesi arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($r=0,264$, $p=0,080$). Toplam Gonadotropin dozu ile disülfid seviyesi arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelendiğinde anlamlı ve zayıf korelasyon saptandı ($r=0,313$, $p=0,036$). Disülfid seviyesi ve FSH seviyesi arasında ve disülfid estradiol seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0,035$, $p=0,820$, $r=-0,145$, $p=0,343$). Disülfid seviyesi ile estradiol-FSH oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=-0,128$, $p=0,401$). HCG günü ile disülfid seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0,044$, $p=0,772$). 10. Gün dominant folikül sayısı ile disülfid seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0,046$, $p=0,700$).

Tablo 26: Disülfid seviyesi ile gonadotropin başarısını predikte eden faktörler arasındaki ilişki

	Korelasyon Katsayısı	P değeri
Başlangıç Gonadotropin Dozu/Disülfid seviyesi	0,264	0,080
Toplam Gonadotropin Dozu/Disülfid seviyesi	0,313	0,036
FSH Seviyesi/Disülfid seviyesi	0,035	0,820
Estradiol Seviyesi/Disülfid seviyesi	-0,145	0,343
Estradiol – FSH Oranı/Disülfid seviyesi	-0,128	0,401
HCG Günü E2 değeri/Disülfid seviyesi	0,044	0,772
Dominant Folikül Sayısı/Disülfid	0,046	0,700

5. TARTIŞMA

İnfertilite en çok kullanılan tanımına göre, en az 12 ay korunmasız ve düzenli koite rağmen gebelik oluşmaması durumudur. İnfertil çiftlerin %30 kadarında bir sebep bulunamamakta ve bu grup açıklanamayan infertilite grubunu oluşturmaktadır. Açıklanamayan infertilite yönetimi ampiriktir. Yönetimde kanıta dayalı önerileri şu şekilde sıralayabiliriz : Natural siklusda IUI; klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve koitus; aromataz inhibitörleri ile ovulasyon indüksiyonunu takiben koitus ; gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunu takiben koitus ; klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunu takiben IUI ; aromataz inhibitörleri ile ovulasyon indüksiyonunu takiben IUI; klomifen sitrat veya letrozol ve gonadotropinlerin (düşük doz ve konvansiyonel doz) kombinasyonu ve IUI ; düşük doz gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI; konvansiyonel doz gonadotropinler ve IUI; in vitro fertilizasyon. Düşük doz gonadotropinlerle (günlük <150 IU) ovulasyon indüksiyonu ve IUI, çoğul gebelik ve OHSS riskini azaltmak için geleneksel doz gonadotropinlerle IUI;ye alternatif olan protokoldür(184).

Tiyoller alkollerin kükürt analoglarıdır(176). Disülfidler bitişik çift kükürt atomu içeren yapılardır. Dinamik tiyol/disülfid hemostazı antioksidan reaksiyonlarda, detoksifikasyonda, apoptoziste, enzim aktivitesinin regülasyonunda, transkripsiyonda ve hücrel sinyal iletim mekanizmalarında kritik öneme sahiptir (157,181). Tiyol/disülfid dengesinde ; native tiyol, total tiyol , disülfid , disülfid / native tiyol oranı , disülfid / total tiyol oranı ve native tiyol /total tiyol parametreleri çalışılmaktadır. Native Tiyol; indirgenmemiş etkin tiyol grubu barındıran moleküllerdir. Oksidatif stresin arttığı durumlarda, antioksidan savunma sisteminin bu önemli bileşenlerinde düşüş gözlenir. Total Tiyol (TT); denge halindeki tiyol/disülfid oranını gösterir. TT düzeyleri, oksidasyona uğramış ve okside olmamış tiyollerin birleşimini temsil eder. Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim sınıfı, ROS'lara karşı ilk savunma hattını oluşturan, süperoksit radikalini ($O_2^{\bullet -}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) katalizleyen antioksidan ailesinin enzimatik bir üyesidir.

Çalışmamızda, açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılacak, 23-40 yaş arası ek hastalığı bulunmayan kadın hastalarda; tedavi öncesi ve sonrası süperoksit dismutaz ve tiyol-disülfid hemostazı düzeylerinin, fertilite prognozu ve infertilite tedavisine yanıtı öngörmede belirli bir düzeye sahip olup olmadığını araştıran bildiğimiz ilk çalışmadır.

Çalışma grubu ve kontrol grubunun antioksidan düzeyleri ve oksidatif homeostaz belirteçleri olan native tiyol seviyesi, total tiyol seviyesi, disülfid seviyesi, TSOD seviyesi olarak 4 ölçümle ve disülfid / native tiyol oranı, disülfid / total tiyol oranı ve native tiyol /total tiyol olarak 3 indeks kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ile IUI protokolünde gebelik oranları %9-16 oranları bildirilmektedir (tablo10, tablo 11). Çalışma grubuna dahil olan hastaların tamamına düşük doz gonadotropin protokolü ile ovulasyon indüksiyonu uygulanmıştır. Çalışma grubundaki hastalarda gebelik elde edilememesi nedeniyle, disülfid düzeyi ile ovulasyon indüksiyonuna yanıtın prognoz göstergeleri olarak değerlendirebileceğimiz, bazal FSH, E2 düzeyi, başlangıç gonadotropin dozu, kullanılan toplam gonadotropin dozu ve HCG günü gelişen dominant folikül sayısı arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Yukarıda bahsedilen göstergelerden sadece toplam gonadotropin dozu ile disülfid düzeyi arasında anlamlı zayıf korelasyon bulunmuştur. Literatür taramasında IUI siklusları için klinik ve canlı gebelik oranları dışında herhangi bir prognostik faktör için tanımlayıcı bir çalışma bulunmamaktadır. 650.000 fresh IVF siklusu datasının lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiği bir çalışmada kullanılan FSH dozu, toplanan oosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Kadın yaşı, sağlığı ya da infertilite nedeninden bağımsız olarak, kullanılan gonadotropin dozu ile toplanan oosit sayısı arasındaki ters ilişki, ihtiyaç duyulan FSH dozunun azalmış over cevabını yansıtmayı yanı sıra, IVF sikluslarında aşırı FSH dozlarının oosit gelişimine zarar verebileceğini gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (185). Çalışmamızda, çalışma grubu ile fertil olan kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı tespit ettiğimiz oksidan gösterge olan disülfid düzeyi ile çalışma grubu için belirlediğimiz prognoz göstergeleri arasındaki ilişkinin değerlendirmesi yapılmıştır. Prognoz göstergeleri arasında kullanılan toplam gonadotropin dozu ile disülfid düzeyi arasında anlamlı ancak zayıf korelasyon bulunmuştur. Düşük doz gonadotropin dozu ile ovulasyon indüksiyonu protokolü uygulanan çalışma grubu

siklus yönetiminde, optimal dozun uygulanmasının oksidan/antioksidan mekanizma üzerinden de katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Ege ve arkadaşlarının yapmış olduğu klomifen sitrat dirençli infertil grup özelliğinde olan bir çalışmada literatür verilerinde antioksidan mekanizmaların fertiliteye etkisi araştırılmıştır. Mevcut çalışmada tiyol-disülfid homeostazı oksidatif stres lehine değerlendirmiş olup klomifen sitrat dirençli vakalarda hemostazın oksidatif stres lehine bozulduğu ortaya konulmuştur (186). Bizim çalışmamızda native tiyol, total tiyol ve TSOD seviyeleri açıklanamayan infertil grup ile fertil grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,279$, $p=0,188$, $p=0,490$). Total tiyol , disülfid seviyesi , disülfid-native thiol oranı , disülfid-total thiol oranı kontrol grubunda çalışma grubuna göre , native thiol-total thiol oranı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır ($p=0,014$, $p=0,016$, $p=0,018$, $p=0,018$). Bunlara ek olarak infertiliteyi tahminde native thiol, disulfide ve TSOD değerlerinin kullanıldığı logistik regresyon modelinde infertilite üzerine etkili tek değişkenin disülfid seviyesi olduğu görülmüştür. Disülfid seviyesinde 1 birim artışın infertil olma olasılığını %8,7 azalttığı görülmüştür (%95 GA %1,1 - %16,3, $p=0,031$). Native thiol ve TSOD seviyelerinin infertilite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,997$, $p=0,391$). Çalışmamızda infertiliteyi tahminde kullanılan oksidan markerlardan disülfid seviyesinin fertilitite oranlarını etkilediği bulunmuştur. Çalışma grubumuzda, oksidatif stres yansıtan ve oksidan bir belirteç olan disülfid düzeyleri ile fertilitenin ilişkili bulunması nedeniyle bu parametrenin fertilitite prognozunu tanımlamadaki değeri ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analize göre AUC (area under curve) 0,585 olarak bulunmuştur. Youden index methoduyla en yüksek sensivite ve spesifisiteye disülfid seviyesi hesaplandığında 22,725 seviyesinin %54,8 sensivite ve %64,4 spesiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Oksidasyon ve oksidatif stresin artması durumunda, oksidan mekanizmaların üremeyi iyileştirme yönündeki ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (187). Bu bağlamda fertil grupta oksidatif yük arttığında bile regülatuar mekanizmaların iyi çalıştığı söylenebilir.

Aynı çalışmada; klomifen sitrat dirençli hastalar üzerinde oksidatif stres hemostazının değerlendirilmiş; Tiyol/disülfid homeostazı oksidatif stres lehine bulunmuş ve artmış oksidatif stres yükünün teka hücrelerinde apoptozisi suprese edebileceği ve foliküler gelişimi, ovulasyonu önleyebileceği savunulmuştur.

Çalışmamızda infertil grupta oksidatif yükün artmamış olduğunun bulunması, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonun apoptotik yolağı etkilemediği ve foliküler gelişimi destekler nitelikte bir mikroçevreyi sağladığı anlamına gelebilir. Bu bağlamda klomifen sitrat rezistans olgularda, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu protokollerinin, antioksidan mekanizmalar üzerinden de uygun foliküler gelişime katkı sağladığını düşündürmektedir.

Chandra ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hücrenin hayatta kalması için uygun oranda moleküler oksijen ve çeşitli antioksidanlar dahil olmak üzere birden fazla faktör gerektiği, çoğu oksidatif saldırı hücrenin doğal savunmaları tarafından aşılabilirken, bu dengenin sürekli bozulması apoptotik veya nekrotik hücre ölümüyle sonuçlanabileceği, çok sayıda yeni çalışma, meydana gelen hücre ölüm modunun saldırının şiddetine bağlı olduğunu göstermiştir. Oksidanlar ve antioksidanlar yalnızca hücre kaderini belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda hücre ölüm modunu da düzenleyebilir. Oksidatif stresin apoptotik mekanizma bileşenleri üzerindeki etkileri bu düzenlemeye aracılık edebilir. Bu incelemede, oksidatif stres ve apoptozis için mevcut paradigmalardan bazılarını ele alınmış ve oksidanların apoptotik yolu düzenleyebileceği potansiyel mekanizmaları tartışılmıştır. Çalışmalarda antioksidan kullanımının antral foliküllerde granuloza hücrelerindeki apoptozu önlediği gösterilmiştir (187). Bu bağlamda granuloza hücrelerindeki apoptoz sürecinin uygun bir foliküler gelişimi desteklediği düşünülebilir. Benzer olarak çalışmamızda oksidatif stresi göstermeye yönelik çalışılan parametrelerden sadece disülfid düzeyinin fertilité prognozu tahmininde etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu veriler ve bizim çalışma verilerimizden yola çıkarak, literatürde yeterli kanıt düzeyi olmamasına rağmen, infertil hastalarda yaygın antioksidan kullanımının, vücudun oksidatif stresi regüle etme mekanizmalarını kısıtlayarak infertilite tedavi etkinliğini azaltabileceği ya da değiştirmeyeceği kanısını uyandırmaktadır.

2019 yılında Aydın ve arkadaşları PCOS hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri ile nötrofil lenfosit oranı (NLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), dinamik tiyol disülfid hemostazı (dTDH) markerları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada; BMI'si 25 kg/m²'nin altında olan PCOS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında native tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve disülfid/nativ, disülfid/total, native/total tiyol oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (188). Bizim

çalışmamızda da native tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve disülfid/nativ, disülfid/total, nativ/total tiyol oranları açısından gonadotropin tedavisi öncesi, sonrası ve fertil olan kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda açıklanamayan infertilite grubu ve kontrol gruplarının, hasta seçim kriterlerinde BMI 'ın 30 altı seçilmesi nedeniyle sonuçlarımız örtüşmektedir. Ancak ilgili çalışmada pcos grubunda antioksidan düzeylerinin uzun dönem pcos komplikasyonlarını değerlendirmesi nedeniyle her iki çalışma farklı amaçlara hizmet etmektedir. Sonuçları bu anlamda kıyaslamak güç olmaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada, PCOS'lu grupta foliküler sıvıdan bakılan tiol disülfid hemostazı ile oksidatif stresin folikülogenez ve ovulasyon ilişkisinin araştırılmış olup artmış native tiyol düzeylerinin fertilizasyonu olumlu etkilediği ve polikistik over sendromu tedavisinde tiyol/disülfid homeostazının düzeltilmesi, in vitro fertilizasyon başarısını artırmak için önemli olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (189). Çalışmamızda native tiyol düzeyleri ile çalışma grubu ve kontrol grubu arasında fark olmaması çalışma materyalinin kanda yapılması diğer çalışma gibi daha belirleyici bir mikroçevreden alınmamış olmasına bağlanabilir.

Yıldırım ve arkadaşlarının yapmış olduğu tiyol disülfid homeostasis indeksinin vücut kitle indeksine göre gruplara ayrılmış pcos ve kontrol grubunda çalışıldığı bir başka çalışmada tiyol düzeylerinin obez PCOS grubunda obez kontrole göre daha yüksek saptanması ancak disülfid düzeylerinin düşük saptanması oksidatif yük karşısında kompensatuar sistemlerin artmasına bağlanmıştır. Antioksidanlar, antral foliküllerin atrezisini engellemekte hücre proliferasyonu, bölünmesi ve apoptozda önemli rol oynamaktadır. PCOS'lu kadınlarda yüksek antioksidan düzeylerinin anovulasyon, çoklu foliküler gelişim ve apoptoz ile ilgili mekanizmalar veya obezite ve aşırı kilo kaynaklı oksidatif yük karşısında kompensatuar sistemlerine işaret edebildiği savunulmaktadır (190). Bizim çalışmamızda oksidatif stres parametrelerinin (native tiyol seviyesi , total tiyol seviyesi , disülfid seviyesi , süperoksit dismutaz seviyesi , disülfid /native tiyol oranı, disülfid /total tiyol oranı, native tiyol / total tiyol oranı) kontrol ve çalışma grubu arasında fark göstermemesi çalışma grubuna PCOS hastalarının alınmaması , çalışma seleksiyon kriterlerine göre sistemik hastaların dışlanmasına bağlanabilir. Bu bağlamda homojen seçilmiş çalışma gruplarında oksidatif stresin regüle edilmiş olduğunu düşünebiliriz. Bu bilgiler ışığında

PCOS grubunda antioksidanlar ve oksidatif stres hemostazı farklı yollar üzerinden çalışabilmektedir. Bizim çalışma verilerimizin, stabil bir oksidatif homeostazı yansıtmaması, çalışmada PCOS hasta grubu ek sistemik hastalıkların dışlanmasına bağlı olabilir.

Superoksit dismutaz serbest oksijen radikallerini temizleyen ve NO aktivitesinin sürdürülmesinde rol oynayan bir antioksidan molekül olarak görev almaktadır. NO aktivitesi ovulasyon ve folikül kan bariyerini regüle eden mekanizmalar dahil olmak üzere ovarian fonksiyonların önemli bir mediyatörü olarak kabul edilmektedir. Süperoksit dismutaz ise serbest oksijen radikallerinin etkilerinden korumada görevlidir. Powers ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ; insülin bağımlı diyet modellemesi kullanılan prepubertal ratlarda eksojen gonadotropin hormonu uygulanmış, ovulasyon ve kan folikül bariyeri aktivitesine bakılmıştır. Bu çalışmada Cu/Zn ve SOD aktivitesinin diyabetik ratlarda önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. SOD'un inhibe edildiği diyabetik olmayan rat grubunda diyabetik ratlar gibi ovulasyonun ve kan folikül bariyerinin bozulmuş olduğu sonucuna varılmıştır. NO sentaz inhibitörü verilmesi hayvan çalışmalarında ovulatuar oositi azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada endotelial NO sentezini artıran mekanizmaların (NOS) bakır ,çinko ve SOD 'un LH reseptörü ile benzer etkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu anlamda NO sentezini artıran mekanizmaların ovulasyonu koruduğu kabul edilmiştir.(191) Çalışmamızda antioksidan marker düzeyini değerlendirmek üzere SOD seviyeleri de çalışılmıştır. Gonadotropin tedavisi öncesi ve sonrası düzeylerde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gonadotropin ovulasyon indüksiyonu kullanılan hastalarda ovulasyon trigger'ın HCG ile yapılması muhtemel ovulatuar bozuklukları ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle bozulmuş SOD düzeyi olan hasta grubunda muhtemel ovulatuar disfonksiyon HCG triggering ile regüle edilmiştir. Çalışmamızda gruplar arası oksidan seviyeleri ve oksidatif stres hemostazı açısından fark olmaması, hasta seçiminde oksidatif stres yükü düşük hastaların seçilmesine bağlanabilir.

Çalışmamızın limitasyonu ; hasta sayısının az olması ve oksidatif stres yükünün az olduğu beklenen hastalardan seçilmesidir. Çalışma grubuna gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu endikasyonu olan PCOS kolunun dahil edilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise; oksidatif stres marker ve indekslerinin ovulasyon indüksiyon başarısını değerlendirdiği, bilinen ilk çalışma olmasıdır. Ovulasyon indüksiyonu ve IVF protokollerinde yoğun olarak kullanılan gonadotropin tedavisinin hastaların oksidatif hemostazına etkisinin araştırılması amacıyla yapılan ilk çalışma olmasıdır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin indüksiyonu yapacağımız hastalarda tedavi öncesi ve sonrası aldığımız kanda tiol disülfid homeostazı ve superoksid dismutaz düzeylerinin fertil hastalardan alınan tiol disülfid homeostazı ve superoksid dismutaz düzeyleri ile istatistiksel olarak karşılaştırarak gonadotropin tedavi başarısını ve fertilite prognozunu öngörmekte belirli bir düzeyin olup olmadığını araştırdık.

Çalıştığımız parametrelerde infertilite üzerine etkili tek değişkenin disülfid seviyesi olduğu görüldü. Serum disülfid değerlerinin fertil grupta infertil gruba göre yüksek çıkması, oksidatif stres homeostazında, kompensatuvar mekanizmaların regülasyonda daha etkin olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda, literatürde yeterli kanıt düzeyi olmamasına rağmen, infertilite tedavisinde adjuvan ajan (antioksidan, metformin vb) kullanımının, vücudun oksidatif stresi regüle etme mekanizmalarını engelleyebileceği ve infertilite tedavilerine ek katkı sunamayabileceğini düşündürebilir.

Çalışma grubuna dahil olan hastalara çoğul gebelik ve OHSS riskinin önlenmesi amacıyla, düşük doz gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu uygulanmıştır. Çalışma grubundaki hastalarda gebelik elde edilememesi nedeniyle disülfid düzeyi ile ovulasyon indüksiyon yanıtının diğer prognoz göstergeleri (bazal FSH, E2 düzeyi, başlangıç gonadotropin dozu, kullanılan toplam gonadotropin dozu ve HCG günü gelişen dominant folikül sayısı) arasında korelasyon değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden sadece toplam gonadotropin dozu ve disülfid düzeyi arasında zayıf korelasyon bulunmuştur. Literatür taramasında IUI siklusları için klinik ve canlı gebelik oranları dışında prognostik faktörler için tanımlayıcı bir çalışma bulunmamaktadır. Düşük doz gonadotropin dozu ile ovulasyon indüksiyonu protokolü uygulanan çalışma grubu siklus yönetiminde, optimal dozun uygulanmasının antioksidan mekanizma üzerinden de katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu oksidatif stres homeostazını değiştirmemekte, dolayısıyla folikül gelişiminde oksidan-antioksidan

mekanizmaları etkilemediği için, özellikle klomifen sitrat dirençli olgular ya da ek hastalığı olan hastalar için iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın limitasyonu ; hasta sayısının az olması ve oksidatif stres yükünün az olduğu beklenen hastalardan seçilmesidir. Çalışma grubuna gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu endikasyonu olan PCOS kolunun dahil edilmemiş olmasıdır. Çalışmamızın güçlü yönleri ise; oksidatif stres marker ve indekslerinin ovulasyon indüksiyon başarısını değerlendirdiği, bilinen ilk çalışma olmasıdır. Ovulasyon indüksiyonu ve IVF protokollerinde yoğun olarak kullanılan gonadotropin tedavisinin hastaların oksidatif hemostazına etkisinin araştırılması amacıyla yapılan ilk çalışma olmasıdır.

Şuan ki verilerin ışığında gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu optimal dozun kullanılması durumunda folikül gelişimini moleküler düzeyde oksidatif yük getirmemektedir. Ovulasyon indüksiyonu endikasyonu durumunda, ek sistemik hastalığı olan ve PCOS gibi uzun dönem metabolik komplikasyonları olan olgularda güvenle kullanılabilecek bir ajan olduğu düşünülmektedir. İnfertilite etiopatogenezinde oksidatif stres rolünün araştırılması için büyük ölçekli randomize prospektif çalışmalar ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. Haziran 2015;103(6):e44-50.
2. Younis JS, Iskander R, Fauser BCJM, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 01 Kasım 2020;26(6):904-28.
3. Makar RS, Toth TL. The evaluation of infertility. *Am J Clin Pathol*. Haziran 2002;117 Suppl:S95-103.
4. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, vd. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life*. 09 Aralık 2021;11(12):1368.
5. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010;271.
6. Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Temmuz 1971;110(5):746-61.
7. ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2024]. Anovulation classification according to World Health Organization (WHO). Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/Anovulation-classification-according-to-World-Health-Organization-WHO_tbl1_364231878
8. Tıraş MB, Aybar F. İn vitro Fertilizasyon (IVF)-İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Endikasyonları. *Türk Klin J Surg Med Sci*. 2006;2(5):37-41.
9. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Kasım 1994;47(2):99-108.
10. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. Ekim 2019;39(4):633-40.
11. Itriyeve K. The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. Mayıs 2022;52(5):101183.

12. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci.* 28 Nisan 2021;22(9):4642.
13. Ulakoğlu EZ, Gümüştas MK, Belce A, Altuğ T, Kökoğlu E. STRESE BAĞLI MİDE MUKOZASI HASARINDA ENDOJEN GLUTATYON TÜKENİŞİNİN ENERJİ METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ. *Cerrahpaşa Tıp Derg.* 20 Ağustos 2014;29(3):127-31.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* Ocak 2013;99(1):63.
15. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* Mayıs 2005;20(5):1144-7.
16. Duffy JMN, AlAhwany H, Bhattacharya S, Collura B, Curtis C, Evers JLH, vd. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study† ‡. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 Aralık 2020;35(12):2725-34.
17. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol.* Mayıs 1997;104(5):521-7.
18. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* Ocak 2004;103(1):51-6.
19. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* Ocak 2014;64(618):50-1.
20. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* Ağustos 2001;56(8):483-91.
21. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod Oxf Engl.* Haziran 2002;17(6):1424-30.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 [a.yer 03 Haziran 2024]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>
23. Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online.* Aralık 2004;9(6):664-72.

24. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41-53.
25. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mart 2000;15(3):723-32.
26. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr*. Ekim 2000;137(4):455-9.
27. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod Oxf Engl*. Ağustos 2004;19(8):1689-92.
28. De Luca MN, Colone M, Gambioli R, Stringaro A, Unfer V. Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols. *Antioxidants*. 13 Ağustos 2021;10(8):1283.
29. McLachlan RI, Baker HWG, Clarke GN, Harrison KL, Matson PL, Holden CA, vd. Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology (Phila)*. Şubat 2003;35(1):25-33.
30. Björndahl L, Mortimer D, Barratt CLR, Castilla JA, Menkveld R, Kvist U, vd. *A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology*. Cambridge University Press; 2010. 357 s.
31. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, vd. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect*. Nisan 2003;111(4):414-20.
32. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, vd. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mayıs 2001;16(5):1012-9.
33. Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite [İnternet]. [a.yer 05 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.guneskitabevi.com/urun/speroff-klinik-jinekolojik-endokrinoloji-ve-infertilite>
34. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod Oxf Engl*. Nisan 2004;19(4):893-8.
35. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril*. Temmuz 1979;32(1):80-6.
36. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. Aralık 1995;64(6):1136-40.

37. Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, Meeker JD, Petrozza JC. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option? *Am J Obstet Gynecol*. Temmuz 2014;211(1):62.e1-8.
38. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, vd. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85.
39. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. Şubat 2002;77(2):357-62.
40. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. Şubat 2011;95(2):747-50.
41. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, vd. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod Oxf Engl*. Ekim 2012;27(10):3085-91.
42. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod Oxf Engl*. Haziran 2008;23(6):1359-65.
43. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
44. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril*. Haziran 2013;99(7):1825-30.
45. Dorgan JF, Spittle CS, Egleston BL, Shaw CM, Kahle LL, Brinton LA. Assay Reproducibility and Within-Person Variation of Müllerian Inhibiting Substance. *Fertil Steril*. Haziran 2010;94(1):301-4.
46. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. Ocak 1997;67(1):110-4.
47. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Ekim 2005;112(10):1384-90.

48. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. Ekim 2006;86(4):807-18.
49. Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reprod Camb Engl*. Ocak 2006;131(1):1-9.
50. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009;38(5):199-205.
51. Simpson WL, Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: a reemerging study. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2006;26(2):419-31.
52. ACR Practice Parameter for the Performance of Hysterosalpingography.
53. Kontrast Maddeler için ACR El Kitabı. ACR İlaç ve Kontrast Madde Komitesi. Amerikan Radyoloji Koleji. 2021. 2021.
54. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. Haziran 2011;95(7):2171-9.
55. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):262-74.
56. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*. 01 Ekim 2003;290(13):1767-70.
57. Luttjeboer FY, Verhoeve HR, van Dessel HJ, van der Veen F, Mol BWJ, Coppus SFPJ. The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Nisan 2009;116(5):612-25.
58. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod Oxf Engl*. Kasım 2000;15(11):2251-7.
59. DSÖ Teknik Rapor Serisi. Tıbbi Yardımlı Anlayışta Son Gelişmeler Sayı 820, 1992, s. 1-111.

60. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. Mart 2014;101(3):633-4.
61. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 1999;181(4):952-7.
62. NOBEL Kitabevi [İnternet]. [a.yer 05 Haziran 2024]. Berek & Novak's Gynecology. Erişim adresi: <https://www.nobelkitabevi.com.tr/kadin-hastaliklari-ve-dogum/7166-berek-novak-s-gynecology-9781975143800.html>
63. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1987;65(6):1231-7.
64. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod Oxf Engl*. Nisan 1995;10(4):770-5.
65. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 1996;81(10):3615-21.
66. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, vd. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 1994;79(5):1470-5.
67. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. Nisan 1986;67(4):604-6.
68. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest*. Haziran 1984;73(6):1638-47.
69. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol*. Ağustos 2003;102(2):317-8.
70. Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Hum Reprod Oxf Engl*. Kasım 1993;8 Suppl 2:77-83.
71. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol*. Ocak 1996;87(1):13-7.

72. Guida M, Tommaselli GA, Palomba S, Pellicano M, Moccia G, Di Carlo C, vd. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertil Steril*. Kasım 1999;72(5):900-4.
73. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. Temmuz 1994;62(1):54-62.
74. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, vd. Reprint of: Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. Ekim 2019;112(4 Suppl1):e116-24.
75. Katz E. The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. *Fertil Steril*. Aralık 1988;50(6):839-50.
76. Bilgic BE, Abide CY, Ozkaya E, Kutlu T, Ayla S, Sanverdi I, vd. Role of Oocyte Morphological Abnormality Rates on the Embryo Development and Implantation. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 25 Aralık 2018;24(3):131-8.
77. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, vd. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 Haziran 2016;387(10038):2622-9.
78. Krynicki E, Kaminski P, Szymanski R, Gasior W, Marianowski L. Comparison of Hysterosalpingography with Laparoscopy and Chromopertubation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Ağustos 1996;3(4, Supplement):S22-23.
79. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril*. Haziran 2015;103(6):e37-43.
80. Kawwass JF, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Boulet S, Jamieson DJ. Tubal factor infertility and perinatal risk after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*. Haziran 2013;121(6):1263-71.
81. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, vd. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mayıs 1999;14(5):1243-9.
82. Hydrosalpinx and assisted reproduction: options and rationale for treatment - PubMed [İnternet]. [a.yer 06 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11396651/>

83. Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med.* Kasım 2007;25(6):461-75.
84. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Jarrell JF, McInnes RA, Wrixon W, vd. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* Şubat 1990;162(2):354-7.
85. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* Mart 2017;6(1):34-41.
86. Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Mayıs 1996;65(5):966-71.
87. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril.* Ocak 2000;73(1):1-14.
88. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* Eylül 2017;108(3):416-25.
89. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 Kasım 2012;11:CD003857.
90. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med.* Ekim 1985;30(10):769-72.
91. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol.* Ağustos 2004;28(8):1057-62.
92. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Ağustos 2010;89(8):992-1002.
93. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, vd. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* Temmuz 2016;31(7):1475-82.
94. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Aralık 2012;39(4):535-49.

95. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, vd. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol*. Ağustos 2006;195(2):421-5.
96. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1998;83(12):4177-88.
97. Chrétien FC. Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Mayıs 2003;82(5):449-61.
98. Helmerhorst FM, Van Vliet H a. a. M, Gornas T, Finken MJJ, Grimes DA. Intra-uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 Ekim 2005;2005(4):CD002809.
99. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, vd. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-93.
100. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, vd. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-45.
101. Lee RKK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, vd. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*. Ekim 2002;25(5):277-80.
102. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MA. Male Infertility. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 06 Haziran 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
103. van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, van Geloven N, Eijkemans MJC, Bendsdorp AJ, vd. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 Mayıs 2018;33(5):919-23.
104. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet Lond Engl*. 13 Temmuz 2002;360(9327):151-9.
105. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res*. 17 Kasım 2015;8:76.

106. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril*. Mart 1997;67(3):437-42.
107. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. Eylül 2011;96(3):522-9.
108. Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. Ekim 2020;36(10):917-21.
109. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, vd. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. Aralık 2016;215(6):684-703.
110. Zayed F, Abu-Heija A. The management of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv*. Şubat 1999;54(2):121-30.
111. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 Ocak 2010;2010(1):CD000057.
112. Shagufta, Ahmad I, Mathew S, Rahman S. Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer. *RSC Med Chem*. 06 Mart 2020;11(4):438-54.
113. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. Ağustos 2013;100(2):341-8.
114. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Aralık 2012;26(6):729-38.
115. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol*. Şubat 2005;192(2):381-6.
116. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, vd. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 24 Eylül 2015;373(13):1230-40.
117. Casper RF, Mitwally MFM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. Mart 2006;91(3):760-71.
118. Gonadotropins. İçinde: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

Diseases; 2012 [a.yer 09 Haziran 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548856/>

119. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol*. Eylül 2019;72(9):579-87.
120. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 Nisan 2013;(4):CD009391.
121. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 21 Aralık 2020;17(24):9573.
122. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras*. 2005;20(4):336-43.
123. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. Ekim 2010;42(10):1634-50.
124. Rayner BS, Hua S, Sabaretnam T, Witting PK. Nitric oxide stimulates myoglobin gene and protein expression in vascular smooth muscle. *Biochem J*. 25 Eylül 2009;423(2):169-77.
125. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc*. 1998;75(2):199-212.
126. Committee Opinion No 701: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease. *Obstet Gynecol*. Haziran 2017;129(6):e155-9.
127. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. - PMC [İnternet]. [a.yer 10 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1153442/>
128. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mutat Res*. Aralık 1988;202(2):363-75.
129. Tappel AL. Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed Proc*. Ağustos 1973;32(8):1870-4.
130. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, vd. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*. Ekim 1987;107(4):526-45.
131. Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK, Mascha E, Falcone T. Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. Nisan 2003;101(4):756-61.

132. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev.* Nisan 2003;71(2):111-6.
133. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1-85.
134. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* Mart 2001;54(3):176-86.
135. Free Radicals and Medicine - PMC [İnternet]. [a.yer 11 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121688/>
136. Semchyshyn HM, Lozinska LM. Fructose protects baker's yeast against peroxide stress: potential role of catalase and superoxide dismutase. *FEMS Yeast Res.* Kasım 2012;12(7):761-73.
137. Ferrari CKB, Souto PCS, França EL, Honório-França AC. Oxidative and nitrosative stress on phagocytes' function: from effective defense to immunity evasion mechanisms. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* Aralık 2011;59(6):441-8.
138. Bild W, Ciobica A, Padurariu M, Bild V. The interdependence of the reactive species of oxygen, nitrogen, and carbon. *J Physiol Biochem.* Mart 2013;69(1):147-54.
139. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem.* 13 Eylül 2013;288(37):26464-72.
140. Jacob C. A scent of therapy: pharmacological implications of natural products containing redox-active sulfur atoms. *Nat Prod Rep.* Aralık 2006;23(6):851-63.
141. Free Radicals in Biology and Medicine | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 11 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/book/40045>
142. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2004;18(4):193-7.
143. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* Aralık 2000;29(11):1106-14.
144. Riehle RA, Fair WR, Vaughan ED. Extracorporeal shock-wave lithotripsy for upper urinary tract calculi. One year's experience at a single center. *JAMA.* 18 Nisan 1986;255(15):2043-8.
145. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-60.

146. Lucchetti MC, Orazi C, Lais A, Capitanucci ML, Caione P, Bakhsh H. Asynchronous Bilateral Ovarian Torsion: Three Cases, Three Lessons. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:6145467.
147. De Bono DP. Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover. *QJM Mon J Assoc Physicians*. Ağustos 1994;87(8):445-53.
148. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet Lond Engl*. 10 Eylül 1994;344(8924):721-4.
149. Cherubini A, Vigna GB, Zuliani G, Ruggiero C, Senin U, Fellin R. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update. *Curr Pharm Des*. 2005;11(16):2017-32.
150. Maddipati KR, Marnett LJ. Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 25 Aralık 1987;262(36):17398-403.
151. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *J Dermatol Sci*. Ağustos 2001;27 Suppl 1:S1-4.
152. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Crit Rev Food Sci Nutr*. Ocak 1995;35(1-2):21-39.
153. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*. Ocak 1994;74(1):139-62.
154. Packer L, Landvik S. Vitamin E in biological systems. *Adv Exp Med Biol*. 1990;264:93-103.
155. Flohé L, Otting F. Superoxide dismutase assays. *Methods Enzymol*. 1984;105:93-104.
156. Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Ocak 1995;35(1-2):7-20.
157. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease - PubMed [Internet]. [a.yer 11 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928205/>
158. Lunec J. Free radicals: their involvement in disease processes. *Ann Clin Biochem*. Mayıs 1990;27 (Pt 3):173-82.
159. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980;1(1):3-19.

160. Ercan P, El SN. KOENZİM Q10'UN BESLENME VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ VE BİYOYARARLILIĞI. 2010;
161. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet Lond Engl*. 15 Temmuz 2000;356(9225):233-41.
162. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 22 Haziran 1998;32(1):1-8.
163. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel O, vd. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. Aralık 2008;36(8):536-40.
164. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. Şubat 2004;37(2):112-9.
165. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Mart 2004;286(3):R431-444.
166. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 08 Nisan 2005;100(1):61-4.
167. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*. Mayıs 2001;54(5):356-61.
168. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*. 15 Temmuz 1996;239(1):70-6.
169. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci Lond Engl* 1979. Nisan 1993;84(4):407-12.
170. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas E. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol*. 28 Ağustos 2002;2(1):3.
171. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. Aralık 2014;47(18):326-32.

172. Uyanıkoğlu A, Sabuncu T, Yıldız R, Cindioğlu Ç, Kirit A, Erel Ö. Impaired thiol/disulfide homeostasis in patients with mild acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. Ekim 2019;30(10):899-902.
173. Uyanikoglu H, Sak ME, Tatli F, Hilali NG, Sak S, Incebiyik A, vd. Serum ischemia modified albumin level and its relationship with the thiol/disulfide balance in placenta percreta patients. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. Kasım 2018;38(8):1073-7.
174. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, vd. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1346-53.
175. Sezgin B, Kinci MF, Pirinçi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, vd. Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. Kasım 2020;46(11):2423-9.
176. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. Ağustos 2000;72(2 Suppl):653S-69S.
177. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. Mayıs 2008;4(5):278-86.
178. Kükürt A, Gelen V, Başer ÖF, Deveci HA, Karapehlivan M, Kükürt A, vd. Thiols: Role in Oxidative Stress-Related Disorders. *İçinde IntechOpen*; 2021 [a.yer 26 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/75841>
179. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int*. Aralık 2000;58(6):2571-8.
180. Gates KS. An overview of chemical processes that damage cellular DNA: spontaneous hydrolysis, alkylation, and reactions with radicals. *Chem Res Toxicol*. Kasım 2009;22(11):1747-60.
181. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling - PubMed [İnternet]. [a.yer 26 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16337153/>
182. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, vd. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep Commun Free Radic Res*. Eylül 2016;21(5):197-203.
183. Ozyurt S, Ozcelik N, Kara BY, Arpa M, Metin Y, Erel O, vd. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Bronchiectasis. *Can Respir J*. 2022;2022:8340450.

184. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. Şubat 2020;113(2):305-22.
185. Clark ZL, Thakur M, Leach RE, Ireland JJ. FSH dose is negatively correlated with number of oocytes retrieved: analysis of a data set with ~650,000 ART cycles that previously identified an inverse relationship between FSH dose and live birth rate. *J Assist Reprod Genet*. Temmuz 2021;38(7):1787-97.
186. Ege S, Bademkiran MH, Peker N, Özgün Z, Bağlı İ, Erdem S, vd. Increased oxidative stress is associated with thiol/disulphide homeostasis in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. Nisan 2021;41(3):467-70.
187. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. Ağustos 2000;29(3-4):323-33.
188. Aydın GA, Turan Özsoy HG, Ankaralı H, Özgen G, Neşelioğlu S. The association of dynamic thiol-disulfide homeostasis and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Ocak 2020;59(1):79-84.
189. Tola EN, Köroğlu N, Ergin M, Oral HB, Turgut A, Erel Ö. The Role of Follicular Fluid Thiol/Disulphide Homeostasis in Polycystic Ovary Syndrome. *Balk Med J*. 24 Temmuz 2018;35(4):306-10.
190. 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. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(1):54-9.
191. Powers RW, Chambers C, Larsen WJ. Diabetes-mediated decreases in ovarian superoxide dismutase activity are related to blood-follicle barrier and ovulation defects. *Endocrinology*. Temmuz 1996;137(7):3101-10.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Eda KARAÇELEBİ ÖNDER
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu : T.C
E-posta adresi :
İletişim Adresi :
Telefon :
Yabancı Dil : İngilizce

II. EĞİTİM

Bahçelievler Anadolu Lisesi / Ankara 2006-2010
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp fakültesi (İngilizce) 2011-2018

III. ÜNVANLAR

Tıp Doktoru

IV. MESLEKİ DENEYİMLERİ

Ordu Gököy Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim
Ordu Karahasan Aile Sağlığı Merkezi
Ordu Güzelyurt Aile Sağlığı Merkezi
Ankara Şehir Hastanesi 2020-2024

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



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

Sayı : E.Kurul –E2-23-5926 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum /İnfertilite Kliniği'nde yapılması planlanan; Prof. Dr. Özlem UZUNLAR'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle Gonadotropin İle Ovülasyon İndüksiyonu Yapılan Hastalarda Gonadotropin Tedavi Başarısının Süperoksit Dismutaz ve Tiyo Disülfid Hemostazı Açısından Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

27/12/2023

Prof. Dr. Fuat 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	Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle Gonadotropin İle Ovülasyon İndüksiyonu Yapılan Hastalarda Gonadotropin Tedavi Başarısının Süperoksit Dismutaz ve Tiyoal Disülfid Hemostazı Açısından Değerlendirilmesi
ARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
	SİGORTA	☐	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
ILAN	☐		
YILLIK BİLDİRİM	☐		
SONUÇ RAPORU	☐		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-5926	Tarih: 27/12/2023
	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	Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle Gonadotropin ile Ovülasyon İndüksiyonu Yapılan Hastalarda Gonadotropin Tedavi Başarısının Süperoksit Dismutaz ve Tiyol Distüfa Hemostazu Açısından Değerlendirilmesi
ARSA 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 İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
İ. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nuhut ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBU)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.U.)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBU)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBU)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Op. Dr. Hayriye Özde ANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Ayça Tuha DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Muhammet Kaderi ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Gerratiği	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Doç. Mevlüt Öm. Özt. Mehmet Hilmi ŞEŞİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Av. Mevlüt KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Mühendis Erhan BAYBAL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		

*/Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

İmza:

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNDA OLMASI GEREKEN ASGARİ BİLGİLER		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver 3.0	1/4

Araştırma Projesinin Adı: Açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda gonadotropin tedavi başarısının süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid hemostazı açısından değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Özlem UZUNLAR

Yardımcı Araştırmacının Adı: Dr. Eda KARAÇELEBİ

“Açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda gonadotropin tedavi başarısının süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid hemostazı açısından değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Prof. Dr. Özlem UZUNLAR’ın sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir? Benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmanın amacı açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu başlanan 23 ile 40 yaş aralığında ek hastalığı olmayan kadın hastalarda tedavi öncesi ve sonrası süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid hemostazı düzeylerinin infertilite prognozu ve infertilite tedavisine cevabı öngörmekte predikte eden belirli bir düzeyin olup olmadığını araştıracağız. Çalışmaya toplamda 90 adet gönüllünün katılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun takip ve tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun takip ve tedaviye devam edilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu çalışmada Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi İnfertilite Kliniği’ne Aralık 2023 ve Temmuz 2024 tarihleri arasında başvuracak olan çalışmamıza katılmak için gönüllü, TC vatandaşı, açıklanamayan infertilite nedeni ile takipli 23 ile 40 yaş aralığında olan, ek hastalığı olmayan, bmi 30’un altında olan, ve eşin spermiyogram sonucunda oligospermi tanısı olması halinde tpmss değerinin 5 milyonun

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNDA OLMASI GEREKEN ASGARİ BİLGİLER

TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver 3.0	2/4

üzerinde olduğu 90 adet (45 adet hasta grubu , 45 adet kontrol grubu) hastanın gonadotropin tedavisi öncesi ve sonrası superoksit dismutaz ve tiyol disülfid değerlerini karşılaştırarak inceleyeceğiz . Çalışmaya katılmanız durumunda , ilk olarak yardımcı araştırmacı Eda KARAÇELEBİ tarafından tıbbi öykünüz, özgeçmişiniz, soygeçmişiniz ,ek hastalığınız ,eğitim düzeyiniz, sigara kullanımı infertilite tipi infertilite süresi gravide parite yaşayan abortus sayınız , tedavide kaçınıcı siklusta olduğunuz ile ilgili birtakım sorular sorulacaktır. Sizden kan alınacaktır. Sistemden istenmiş olan bazal hormon değerleri amh 21. Gün progesteron düzeyi smear testi sonucu ve eşten yapılan spermiyogram sonucu not edilecektir. Hsg ve ofis histereskopi işlemleri olması halinde sonuçları not edilecektir. Yapılan tetkiklerin sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz. Tüm bilgileriniz ve tetkik sonuçlarınız kimlik bilgileriniz gizli tutularak kaydedilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmadan dolayı herhangi bir risk ya da rahatsızlığınız olmayacaktır. Rutin yapılan tetkikler uygulanacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Çalışmaya katılma durumunuzda; Açıklanamayan infertilite nedeniyle gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda gonadotropin tedavi başarısının süperoksit dismutaz ve tiyol disülfid hemostazı açısından değerlendirilmesi araştıran bu çalışmaya katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde dünya genelinde kabul görmüş, saygın tıbbi dergilerde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNDA OLMASI GEREKEN ASGARİ
BİLGİLER**

TİTCK-KAD-D2

Tarih / Versiyon
05.05.2019 / Ver3.0

Sayfa
3/4

ADI SOYADI: Dr. Eda KARAÇELEBİ

(Katılımcının/Hastanın beyanı)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında, Prof. Dr. Özlem UZUNLAR ve Dr. Eda KARAÇELEBİ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı;

Adı, Soyadı:

Telefon No:

Adres:

Katılımcı ile görüşen hekim;

Adı, Soyadı, Ünvanı:

Dr. Eda KARAÇELEBİ

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNDA OLMASI GEREKEN ASGARİ
BİLGİLER**

TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver 3.0	4/4

İmza:

Tarih:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı;

Adı, Soyadı:

Telefon No:

Adres:

İmza:

Tarih: