

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRİMER İNFERTİL HASTALARDA D-VİT DÜZEYİNİN FERTİL
KADINLARDAKİ D-VİT DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rahime KADA DÜKEN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muhammet Erdal SAK

ŞANLIURFA
2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRİMER İNFERTİL HASTALARDA D-VİT DÜZEYİNİN
FERTİL KADINLARDAKİ D-VİT DÜZEYİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rahime KADA DÜKEN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muhammet Erdal SAK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA
2023

İTHAF

MENEKŞE'YE

Beni doğurduktan sonra bugüne kadar taşıyan ve taşıyacak olan...



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince; cerrahi ve bilimsel gelişimim için desteğinin yanında özverisini ve tecrübesini esirgemeyen, kıymetli zamanını ihtiyacım olduğu her an benimle paylaşan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. M. Erdal SAK'a, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım, Prof. Dr. Neşe Gül HİLALİ 'ye, Prof. Dr. Adnan İNCEBIYIK'a, Doç. Dr. Hacer UYANIKOĞLU'na, ve Doç. Dr. Mert Ulaş BARUT'a, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren öneri ve destekleriyle çalışmama katkı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Sibel SAK'a, veri toplama süresince yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki asistan doktorlara, intern doktorlara ve hemşirelerine, Doktora tez sürecim boyunca her anlamda yanımda olan, beni destekleyen, yardımlarını ve sevgisini esirgemeyen değerli eşim M. Emin DÜKEN'e her zaman yanımda olup beni destekleyen, güçlü dostluklar kurduğum manevi kardeşlerim Dr. Müjdat UÇAK'a Gülşan YILMAZ'a, Av. Bünyamin YETİM'e, Mesut AY'a, Hatice KAZAN'a, Ayfer BOZKURT KİRAZ'a hem kardeşim hem dostum Dr. Esra KADA'a, Tüm hayatım boyunca beni destekleyen ve zorlu süreçlerde her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerim (Fatma, Mehmet, Halil, Mustafa, Emine, Merve)'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rahime (KADA) DÜKEN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertilite	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Risk Faktörleri ve Nedenleri	3
2.3.1. Kadınlarda Yaş	4
2.3.2. Hastalık	5
2.3.3. İnfertilitede Kadın ve Erkeğe Yönelik Nedenler	6
2.3.4. Yaşam Tarzıyla İlişkili Faktörler	8
2.3.5. İnfertilitede Kadına Yönelik Nedenler	9
2.3.6. İnfertilitede Erkeğe Yönelik Nedenler	10
2.3.7. Sperm kalitesi	12
2.3.8. Akrabalık	13
2.4. İnfertilitede D Vitaminin Önemi	13
3. MATERYAL VE METOT	15
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇLAR	25
7. KAYNAKLAR	26
8. EKLER	35
Ek-1: Etik Kurul İzni	35
Ek-2: Anket Formu	35
Ek-3: Turnittin Raporu	36

Tablo-1: Cinsiyete göre İnfertiliteyi Etkileyen Faktörler	5
Tablo-2: Araştırmaya Katılan Kadınların Tanımlayıcı Özellikleri	17
Tablo-3: Çalışma Gruplarına Göre Demografik Özellikler	18
Tablo-4: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum D Vitamin Düzeyleri	18
Tablo-5: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum FSH (Follicle Stimulating Hormone) Düzeyleri	19
Tablo-6: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum LH (Luteinleştirici Hormon) Düzeyleri	19
Tablo-7: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum Östrojen Düzeyleri	19
Tablo-8: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum Progesteron Düzeyleri	20
Tablo-9: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum Prolaktin Düzeyleri	20
Tablo-10: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum TSH Düzeyleri	21
Tablo-11: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum AMH Düzeyleri	21

Şekil-1: Yaş ve Doğurganlık Kaybı Arasındaki İlişki

4



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AMH	: Antimüllerian hormon
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinizan hormon
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
TSH	: Tiroit stimüle edici hormon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Dk	: Dakika
PKOS	: Polikistik Over sendromu
KF	: Kistik Fibrozis
CFTR	: Kistik Fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi
POI	: Primer Yumurta Yetmezliği
IVF	: İn-vitro fertilizasyon
TNF alfa	: Tümör Nekroz Faktör alfa
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1
SCOS	: Sertoli Cell Only Sendrom
UVB	: Ultraviyole-B
m²	: Metrekare
mcg	: mikrogram
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
ml	: Mililitre
mM	: Milimol
μM	: Mikromol
ng/ml	: Nanogram/mililitre
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

ÖZET

Primer İnfertil Hastalarda D-Vit Düzeyinin Fertil Kadınlardaki D-Vit Düzeyi İle Karşılaştırılması

Dr. Rahime KADA DÜKEN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu araştırma primer infertil hastalardaki D vitamin düzeyinin fertil kadınlardaki d vitamin düzeyiyle karşılaştırması yapmak amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Bu çalışma prospektif olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1. Haziran 2022-31. Mart 2023 tarihleri arasında hastaneye başvuran 75 açıklanamayan primer infertil ve 75 fertil sağlıklı kadın bireylerden oluşturulmuştur. 20-40 yaşları arasında açıklanamayan primer infertil kadınlardan ve fertil kadınlardan iki ml kan örneği alınmıştır. Tüm venöz kan örnekleri 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilmiştir. Örneklerden elde edilen plazma LS-MS 8045 cihazında 25 hidroksi vitamin düzeylerine bakılarak karşılaştırma yapılmıştır

Bulgular: Açıklanamayan primer infertil grubundaki D vitaminin ortalaması 5.35 ± 1.81 'ken, fertil kadınlarda D vitamin ortalamasının 12.6 ± 4.44 olduğu saptanmıştır. Çalışma gruplarına göre D vitamin düzeyleri arasında anlamlı olacak düzeyde bir farkın olduğu belirlenmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubunun fertil grubuna göre FSH, LH, Progesteron, prolaktin ve Östrojen değerlerinin daha düşük olduğu ancak değerleri arasında anlamlı farklılığın olmadığı fark edilmiştir. Açıklanamayan primer infertil grup ile fertil gruptaki kadınların AMH değerleri arasında anlamlı farklılığın olmadığı ve birbirine yakın değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Açıklanamayan primer İnfertil grubundaki D vitamin düzeylerinin fertil grubundaki kadınlardan düşük olduğu bu bağlamda D vitamin takviyesinin infertil kadınlarda önemli olduğunu düşünmekteyiz. Konu ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmanın aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: D vitamin düzeyi, infertil kadınlar, fertil kadınlar

ABSTRACT

Comparison Of D-Vit Level In Patients With Primary Infertility With D-Vit Level In Fertile Women

Rahime KADA DÜKEN, MD

Specialty Thesis Department of Obstetrics and Gynecology

Purpose: This study was conducted to compare vitamin D levels in primary infertile patients with vitamin D levels in fertile women.

Method: This study was conducted prospectively at Harran University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, 1st June 2022-31. It consisted of 75 unexplained primary infertile and 75 fertile healthy female individuals who applied to the hospital between March 2023. Two ml blood samples were taken from unexplained primary infertile women and fertile women aged 20-40 years. All venous blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. Comparison was made by looking at the 25 hydroxy vitamin levels in the plasma LS-MS 8045 device obtained from the samples.

Results: The mean of vitamin D in the unexplained primary infertile group was 5.35 ± 1.81 , while the mean of vitamin D in fertile women was 12.6 ± 4.44 . It was determined that there was a significant difference between vitamin D levels according to the study groups. It was noticed that the FSH, LH, Progesterone, prolactin and Estrogen values of the unexplained primary infertile group were lower than the fertile group, but there was no significant difference between their values. It was determined that there was no significant difference between the AMH values of the women in the unexplained primary infertile group and the women in the fertile group, and they had values close to each other.

Conclusion: The vitamin D levels in the unexplained primary infertile group are lower than those in the fertile group in this context, we think that vitamin D supplementation is important in infertile women, We believe that more randomized controlled studies on the subject will be illuminating

Keywords: Vitamin D level, infertile women, fertile women

1. GİRİŞ

Normal doğurganlık, korunmasız bir şekilde iki yıl boyunca devam eden cinsel ilişki sonucu gebelik elde edilmesi olarak tanımlanmıştır (1). İnfertilite; çift bireylerin bir yıl veya daha uzun süreli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik durumunun elde edilememesi olarak tanımlanan üreme sisteminin bir hastalığıdır (1,2). Primer infertilite herhangi bir gebelik yaşayamama durumu olarak tanımlanırken, sekonder infertilite ise başarılı bir şekilde gebelik sürecinden sonra kadının yeni bir gebelik elde edememe durumudur (1,2)

İnfertilite, günümüzde dünyada birçok insanı etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son istatistiklerine göre; dünya üzerinde 186 milyon kişinin kısırlığa sahip olduğu ve bunların 48 milyonun çiftlerden oluştuğunu bildirilmiştir (2). İnfertilite günümüzde dünyada üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık % 9-18'ni etkilediği (3) ve 15-34 yaş arası kadınlarda oran %7.3-9.1 arasındayken, 35-39 yaş arası kadınlarda %25'e ve 40-44 yaşları arasındaki kadınların kısırlık oranı %30' yükselmiştir (4). Literatürde primer infertiliteyle ilgili farklı oranlar bulunmaktadır. Çin, Malavi, Tanzanya ve Zambiya'da %6'dan az; Filipinler'de %9'dan fazla; Finlandiya, İsveç ve Kanada'da %10; ve İsviçre'de %18 olduğu bildirilmiştir (1).

Dünya üzerinde infertilite insidansı giderek artmaktadır. İnfertilite genetik nedenler açıklanamadığı için daha çok çevresel faktörlerle ilgilenilmektedir. Kadın infertilitesinin etiyolojisi çeşitli olup birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar; genetik mutasyonlar, kromozom anormallikleri, yaşam tarzı faktörleri, yumurtlama bozuklukları, tubal faktörler, endometriozis ve açıklanamayan infertilite gibi faktörleri içermektedir (1,5,6). Son yıllarda yapılan araştırmalarda bireylerin beslenme alışkanlıkları, stres seviyesi, alkol kullanımı, sigara içme durumu ve obez olma durumu gibi uzun vadede kadın fizyolojisini etkileme yeteneğine sahip olduğu ve yaşam tarzı faktörlerinin önemli etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (5,7-10).

Kadın infertilitesinde diğer önemli bir faktörse D vitamini eksikliğidir. D vitamini, biyolojik etkilerini çözünür bir protein olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla gerçekleştirmektedir. D vitamini reseptörü (VDR), D vitamininin aktif formunun genomik etkisine aracılık eden hedef hücrelerin çekirdeklerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. Dişi ve erkek üreme sistemi dahil, dişi üreme dokusunda D vitamini reseptörü (VDR) varlığı, D vitamininin dişi üremesinde rol oynadığını düşündürür (11,12). D vitamininin kadın üremesinde etkili olabileceğinden dolayı primer infertil hastalarda D-vit düzeyinin fertil kadınlardaki D-vit düzeyi ile karşılaştırılması incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl boyunca, 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay süresince düzenli bir şekilde haftada üç-dört cinsel birlikteliğe rağmen gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır (13,14). İnfertilitenin başka bir ifadeyle 12 aylık düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik oluşmaması ile karakterize bir hastalık olarak açıklanmıştır (9).

İnfertilite primer ve sekonder olarak iki şekilde tanımlanmaktadır. Primer ve sekonder infertilitedeki sorun bazen kadından, bazen erkekten veya her cinsiyetten de kaynaklanabilmektedir. Primer infertilite de çiftler hiçbir zaman çocuk sahibi olamazken; sekonder infertilitedeki çiftler, bir gebelikten sonra gebe kalmada zorluk yaşama veya gebe kalma süresince doğum eylemi oluşmadan düşük yapmakla sonuçlanan durum olarak tanımlanmıştır (2,14).

Servikal İnfertilite de, servikal stenoz, anti sperm antikorları, yetersiz servikal mukus, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan kaynaklanan servikal enfeksiyonlar (Chlamydia, Gonore, Trichomonas, Mycoplasma Hominis ve Ureaplasma Urealyticum) gibi servikal hasar veya servikal faktörler nedeniyle spermatozoanın uterusu ulaşmaması olarak açıklanmıştır (14-16).

Fekundite; başarılı bir gebeliğin canlı doğumla sonuçlanması durumudur. Fekundabilite; kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın bir menstrüel siklusta canlı doğumla sonuçlanan gebe kalma olasılığıdır (9).

2.2. Epidemiyoloji

İnfertilite, dünyada milyonlarca üreme çağındaki çifti etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Günümüzde çiftler üzerinde tıbbi, psikolojik, duygusal, sosyal ve ekonomik sorunları neden olan kompleks bir hastalık olarak da varlığını sürdürmektedir (2,14).

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre; Küresel olarak her altı çiftten birinin yaşamı boyunca infertilite sorunu yaşadığı belirtilmiştir (2). Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün Yayınlandığı başka bir araştırmada 42-180 milyon kişinin infertilite sorununa sahip olduğu tahmin edilmektedir (2).

Son yıllarda nüfusa dayalı yapılan araştırmalarda popülasyonun % 8-12'inin infertilite sorunları yaşadıkları bildirilmiştir (9). Batıdaki üreme çağındaki her yedi çiftten biri, gelişmekte olan ülkelerde her dört çiftten biri infertilite sıkıntısı yaşadığı açıklanmıştır. Asya, Sahra Altı Afrika, Orta Doğu, Orta ile Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika da çiftlerin infertilite oranlarının % 30 fazla olduğu belirtilmiştir (11,14).

Popülasyonun Çin, Malavi, Tanzanya ve Zambiya gibi ülkelerde % 6'dan azı, Filipinlerde % 9, Finlandiya, İsveç, ve Kanada'da % 10'dan fazla ve İsviçre de % 18 fazlası infertilite sorununa sahip olduğu görölmüştür (17). Bu durum Amerika Birleşik Devletlilerinde yaklaşık 6.7 milyon kadının etkilendiği belirtilmiştir (18).

Literatürde yapılan birçok araştırmalarda çiftlerin yaklaşık % 30'sunun herhangi bir koruyucu yöntem veya ilaç kullanmadan iki yıllık evlilik sürecinde istenilen gebelik sürecine ulaşmada güçlükler yaşadıkları bildirilmiştir (19). İnfertilitenin çiftler arasında önemli bir problem olduğu ortaya çıkmıştır.

Dünyanın farklı bölgelerindeki infertiliteyle ilgili istatistiksel sonuçların sağlıklı olmaması dikkat çekmektedir. Bu durumun altında infertilitenin tedavisi için kullanılan yardımcı üreme tekniklerinin pahalı olması, kişilerin tedavi amaçla hastaneye başvurmamasından ve düşük sosyoekonomik düzeyden kaynaklandığı düşünölmektedir

2.3. Risk Faktörleri ve Nedenleri

Günümüzde dünyada 186 milyon insanın infertiliteden kaynaklı sorun yaşadığı ve bu insanların çoğunlukla gelişmemiş ile gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı görölmüştür. İnfertiliteyi etkileyen faktörler cinsiyete özel ve cinsiyete özgü olmayan şeklinde açıklanmıştır (20,21).

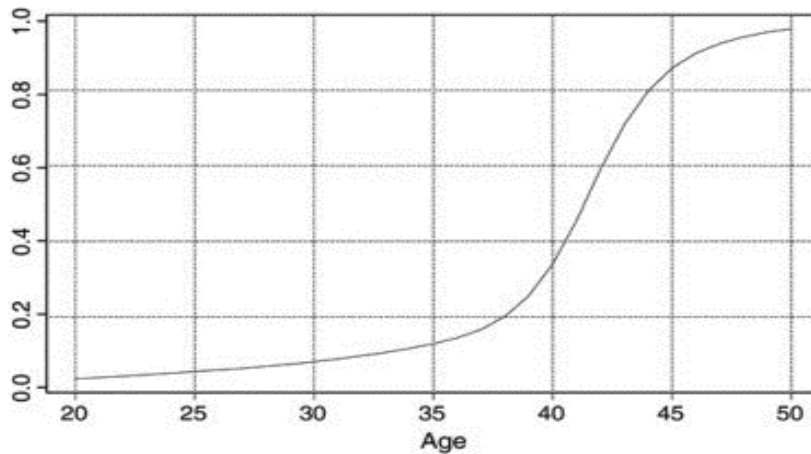
Dünya nüfusunun yaklaşık %15'i kısırlıktan etkilenmektedir (5). Erkek ve kadın faktörleri neredeyse eşit olarak hesaplanmaktadır. İnfertilite insidansı günümüzde gittikçe artıyor ve genetik nedenler açıklanamadığı zaman, eğilim çevresel faktörlere kaymaktadır. Kadın infertilitesinde genetik mutasyonlar, kromozom anormallikleri, yaşam tarzı faktörleri, ovulasyon bozuklukları, tubal faktörler, endometriozis ve açıklanamayan infertilite gibi çeşitlidir faktörlerden etkilendiği düşünölmektedir. Son zamanlarda, literatürde yapılan incelemelerde; yeme alışkanlıkları, stres, alkol tüketimi, sigara kullanımı ve obez olma durumu uzun vadede kadın fizyolojisini etkilemede

önemli bir faktöre sahip olduğu izlenmiştir. Bu yaşam tarzı seçimleri, bir bireyin genel sağlığını, üreme yeterliliğini ve gebe kalma şansını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (7,8,22,23).

2.3.1. Kadınlarda Yaş

Altmışlı yıllardan beridir, annelik biyolojik bir tercih haline gelmiştir. Kadınlar çocuk sahibi olmaktan ziyade eğitimlerini tamamlamaya, ekonomik bağımsızlıklarını tamamlamaya ve kariyer sahibi olmaya önem verdikleri için ileri yaşlarda çocuk doğurmaya karar verirler. Bu durum özellikle batı toplumlarında çok fazla görülüp, ileri yaşlarda çocuk sahibi olmaya neden olmaktadır (9,24). Günümüzde birçok Avrupa ülkesinde ilk doğumda ki ortalama anne yaşı 30'dur. İlk doğumdaki anne yaşı 35 yaş ve üstüne ilerlemektedir (25).Çoğu popülasyonda kadınlar için doğum yaşı ortalamasının 40-41 olduğu ve yaşla birlikte doğurganlığın azaldığı görülmektedir. Yaşa bağlı doğurganlık düşüşünün evrensel bir model olduğu şekil 1. de gösterilmiştir.

Kadın yaşına göre doğurganlık kaybı durumunun analiz edildiği araştırmada; 25 yaşında % 4.5, 30 yaşında %7.3 ve 35 yaşında %12'i olduğu görülürken, 41 yaşında yaklaşık %50, 45 yaşında %90'a, 50 yaşında ise doğurganlık kaybının %100'e yaklaştığı ifade edilmiştir. Artan yaşla birlikte ortaya çıkan infertilitenin altta yatan en önemli sebepleri; her iki yumurtalıkta depolanan oosit sayısının azalması ve menopozdan kaynaklandığı düşünülmektedir (20). Diğer taraftan foliküllerin erken toplanması, artan ovulasyon bozuklukları , azalmış ovulasyon sıklığı, bozulmuş Luteal faz ve yaşın ilerlemesiyle birlikte oosit kalitesinin düşmesi etkili olan faktörler arasında görülmüştür (25,26).



Şekil-1: Yaş ve Doğurganlık Kaybı Arasındaki İlişki (25)

2.3.2. Hastalık

Çiftlerde hastalığa bağlı infertilite; kadınlardan, erkeklerden veya her iki cinsiyetten kaynaklı olarak ortaya çıkabilmektedir. Aşağıda ki Tablo 1. de Cinsiyete özgü ve her iki cinsiyetten kaynaklı infertiliteyi etkileyen faktörler açıklanmıştır. Her bir faktör bireysel olarak ele alınmıştır.

Tablo-1: Cinsiyete göre İnfertiliteyi Etkileyen Faktörler

3.3.1	İnfertilite Her İki Cinsiyet (Kadın ve Erkek) Yönelik Nedenler
3.3.1.1	Hipogonadotropik Hipogonadizm
3.3.1.2	Hiperprolaktinemi
3.3.1.3	Siliyer Fonksiyon Bozuklukları
3.3.1.4	Kistik Fibrozis
3.3.1.5	Enfeksiyon
3.3.1.6	Sistemik Hastalıklar
3.3.1.7	Yaşam Tarzıyla İlişkili Faktörler
	3.3.1.7.1. Çiftleşme Sıklığı
	3.3.1.7.2. Diyet Kısıtlaması ve Egzersiz
	3.3.1.7.3. Stres
	3.3.1.7.4. Obezite
	3.3.1.7.5. Sigara Kullanımı
	3.3.1.7.6. Uyuşturucu Kullanımı
	3.3.1.7.7. Alkol Kullanımı
3.3.2	İnfertilite Kadına Yönelik Nedenler
3.3.2.1	Birincil Yumurta Yetmezliği (POI)
3.3.2.2	Polikistik Over Sendromu (PKOS)
3.3.2.3	Endometriozis
3.3.2.4	Uterin Fibroidler
3.3.2.5	Endometrial polipler
3.3.3	İnfertilite Erkeğe Yönelik Nedenler
3.3.3.1	Testis Eksikliği/Yetersizliği
3.3.3.2	Post Testiküler Bozukluk

3.3.3. İnfertilitede Kadın ve Erkeğe Yönelik Nedenler

Hipogonadotropik Hipogonadizm; Hipotalamik Gonadotropin Salıcı Hormonun (GnRH) yetersiz, eksik veya hiç salgılanmaması sonucunda; Lütenleştirici Hormon (LH), Folikül Stimüle Edici Hormonun (FSH) vücutta yetersiz üretimin veya yetersiz gonodal stimülasyon görülür. Bu durum erkeklerde kadınlara oranla daha sık ortaya çıkmaktadır (17,20,27).

Hiperprolaktinemi: Prolaktin Hormonu, anovulasyona yol açarak gonadotropin sekresyonu inhibe etmektedir. Erkekler de Hiperprolaktinemi, düşük serum testosteron seviyelerine, infertiliteye ve cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır (20,28). Literatürde 25-35 yaşları arasında 1607 çiftle yapılan araştırmada; erkeklerde prevalansı 100.000'de 10 iken kadınlarda 100.000 de 30 kişi olarak belirlenmiştir. Hiperprolaktinemi nin 25-35 yaş arasındaki kadınlarda prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (28,29). Semptomatik olan formunda; erkeklerde 100.000 6-10 arasında değişirken, kadınlarda bu oran 100.000'de 50 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda bu durumun daha çok infertiliteye neden olduğu görülmüştür (30,31).

Siliyer Fonksiyon Bozuklukları: Kadınlarda; sperm ve embriyoların taşınması için kanal görevi gören fallop tüpünde siliyer denilen parçacıklar aracılığıyla yapılmaktadır. Fallop tüpünde bulunan siliyer yapıların herhangi bir patojen veya enflamasyonu sonucunda oluşan hasarla, siliyer yapıdaki fonksiyon ve işlevlerde bozulmalar oluşmaktadır. Temelde birincil olarak oluşan bozukluk Primer Siliyer Diskinezi (PCD)'dir. Siliyer yapıların bozulması, tubal taşımada ki fonksiyonun bozulmasına ve gebelik kesesinin ektopik implantasyonuna ve infertiliteye zemin hazırlayacaktır (17,20). Literatürde farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda Primer Siliyer Diskinezi (PCD); erkek bireylerde, izole edilmiş toplumlarda ve akraba evliliklerin yapıldığı toplumlarda daha sık ortaya çıktığı görülmüştür (9,32).

Kistik Fibrozis (KF): Solunum sistemi, sindirim sistemi, üreme sisteminde yer alan ter ve mukus bezlerini tutan genetik bir hastalıktır. Kistik Fibrozis özellikle, akciğerler, karaciğer, pankreas, bağırsaklar, sinüsler ve cinsel organların işlevini önemli derecede etkilemektedir.

Kistik Fibrozis (CF) Transmembran İletkenlik Düzenleyici (CFTR) geninde oluşan mutasyonlar sonucu üreme sistemini etkilemektedir. Birçok organda viskoz özelliği gösteren aşırı mukus salgılanması durumudur (33). Üreme sistemindeki epitel hücreler üzerine doğrudan etkisiyle kadınlarda infertiliteye neden olmaktadır. Epitel hücreler üzerinde oluşan kalın mukus tabakası sperm penetrasyonun işlevini bozmaktadır. Diğer taraftan uterus kavitesi ile fallop tüpünde fonksiyonel yapının bozulmasına yol açarak fallop tüpünde spermin yerleşme ve ilerlemesiyle ilgili fonksiyonel bozukluklar oluşturmaktadır (34). Kistik fibrozise sahip erkekler, Vas Deferans fonksiyon eksikliğinden dolayı hastaneye başvururlar. Vas Deferans, veziküler hipoplazisi tek veya

iki taraflı ortaya çıkmaktadır. Bireylerde testis gelişimi ve spermatogenezin bozulmasına neden olmaktadır (35). Kistik fibrozis kadınları ve erkekleri etkileyen infertilitede önemli bir etken olarak ön plana çıkmaktadır.

Enfeksiyon: Enfeksiyon kadınlarda ve erkeklerde infertilite üzerinde etkili olan bir etmendir. Erkeklerde organ hasarı, enflamasyon aracılığıyla hücre hasarı, obstrüksiyon, üretral darlık ve spermatozoanın bağlanamaması gibi sonuçlara neden olarak infertilite üzerinde etkili olmaktadır (36). Kadınlarda tubal obstrüksiyona ve pelvik inflamatuvar hastalığa neden olmaktadır (17,20).Yardımcı üreme tekniklerinde enfeksiyonun embriyonik implantasyon olasılığını azalttığı görülmüştür (37). Enfeksiyon ajanlarında arasında, infertilite üzerinde en etkili olan Chlamydia trachomatis'tir (38). Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda geçmişte yaşanan Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun hem kadınlarda hem de erkekler de subinfertiliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (39,40). İnfertilite üzerinde etkili olan diğer önemli enfeksiyonel ajan Neisseria gonore'dir. Fallop tüpündeki yapı, fonksiyon ve işlevselliği etkilemesiyle infertiliteye neden olmaktadır. Dünya sağlık Örgütünün 2012 yılında yayınlanan raporunda; en yüksek Neisseria gonore insidanslarının Batı Pasifik Bölgesinde (42.0 milyon vaka), Güneydoğu Asya Bölgesinde (25.4 milyon) ve Afrika Bölgesinde (21.1 milyon vaka) olduğunu bildirilmiştir (41).

Sistemik Hastalıklar: Genellikle sepsis ve böbrek hastalığına sahip bireylerde embriyo yerleşmesiyle ilgili sorunlar yaşanıldığı belirtilmiştir (42). Diyabet ve Çölyak ve hastalığı gibi kronik hastalıklara sahip bireylerde tekrarlayan düşükler ve nedeni açıklanmaya infertilite etkili olduğuna değinilmiştir. Özellikle zayıf diyabetik kontrol ($HbA1c \geq \%7$) erkeklerde sperm hareketliliğinin bozulmasına (düşük progresif hareketlilik) ve anormal sperm morfolojisi (çift başlı, uzun baş, kaba baş, mikro sperm, anormal orta kısım, çift kuyruk) ilişkili olduğu belirtilmiştir (17,20,43). Diğer taraftan D vitamini eksikliği veya yetersizliği, aktif otoimmün durumlar ve hipotiroidizm kadınların gebe kalma durumları üzerinde etkili olan diğer kronik hastalıklardan bazılarıdır (17,20).

Metabolik sendrom, dislipidemi, insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik hastalıklarında düşük sperm sayısına, sperm motilitenin bozulmasına ve sperm morfolojisinin bozulmasına yol açabilmektedir (44,45). Hipertansiyon ve tedavisinde kullanılan ilaçlar erkeklerde erektil disfonksiyona neden olduğu açıklanmıştır (45). Tiroit fonksiyon bozukluğuna sahip kadınlarda; otoimmün bir nedene bağlı olarak gebe kalmada güçlük yaşadıkları, tekrarlayan embriyo implantasyonu başarısızlığını deneyimledikleri ve erken gebelik kaybına neden olduğu ifade edilmiştir (45,46).

3.3.4. Yaşam Tarzıyla İlişkili Faktörler

Çiftleşme Sıklığı: İnfertilitede etkili olan yaşam tarzıyla ilişkili etmenlerin başında bireylerin çiftleşme sıklığı gelmektedir. Menstrüel Sikludan hemen sonra başlayan, haftada iki-üç kez düzenli yapılan cinsel ilişki gebelik şansını artırmaktadır. Bu durum gebelik oluşmasında önemli bir etmen olarak ortaya çıkmaktadır (47,48).

Diyet Kısıtlaması ve Aşırı Egzersiz: Ağır diyet sonrası belirgin kilo kaybı ve aşırı egzersiz endometrial gelişimin bozulmasına, amenoreye ve oligomenoreye neden olduğu görülmektedir. Aynı zamanda gonadotropin sekresyon bozukluklarına ve ovulasyon bozukluklarında rol oynadığı gözlemlenmiştir (20).

Spor yapmanın semen kalitesini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Düzenli yapılan egzersizin üreme sistemi üzerinde olumlu veya nötr etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. Yapılan yoğun egzersiz faaliyetlerinin erkek bireylerde sperm konsantrasyonunu, hareketli spermatozoa yüzdesini ve sperm kalitesinin yüzdesini azalttığına yönelik kanıtlar mevcuttur (20,49). Spor faaliyetleri ve egzersiz sırasında vücudu desteklemek amacıyla alınan protein tozları hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenini etkileyerek, Hipogonadotropik Hipogonadizm yol açar ve spermatogenezin kısmen veya tamamen inhibisyonuna neden olur (49).

Stres: Çiftlerin uzun süreli yüksek tempoda çalışması, kadınlarda yorgunluk ve stres düzeyinin artmasına ve gebe kalma sürelerinin daha uzun zamanda gerçekleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Erkek bireylerde semen kalitesini etkilemektedir. Erkeklerin uzun süreli yüksek tempoda çalışması yorgunluk, stres ve depresyon düzeylerini artırarak spermatogenezini etkilemektedir (4,50).

Obezite: Son yıllarda yapılan araştırmalarda erkeklerin % 13'ü ve kadınların % 21'inin VKİ'nin obez sınıfında yer aldığı belirtilmiştir (51). Aşırı kilolu veya obez olmak kadınlarda infertilite riskini arttırmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile yapılan tedavi sonrasında yumurtlama ve kendiliğinden gebe kalma olasılığı da azalmaktadır. Obezite kadınların gebe kalmaları durumunda düşük yapma riskleri ve olumsuz gebelik sonuçları artmaktadır. Erkeklerde de sperm kalitesi ile spermatogenez olayını olumsuz etkilemektedir (51,52).

Sigara Kullanımı: Çiftlerde sigara kullanımı, infertiliteye sebep olan önemli etkenlerden biridir. Sigara içen kadınların maruz kaldığı ağır duman seviyesi, polisiklik hidrokarbonlar, ağır metaller, nitrozaminler ve içerdiği aromatik aminler; folikülogenez, steroidogenez, embriyo taşınması, endometrial reseptivite, endometriyal anjiyogenez, uterus kan akışı ve uterus

miyometriyumunun dahil olduğu üreme fonksiyonun her aşamasını etkilemektedir (53).Erkek bireylerde sigara kullanımı sperm üretimini, motilitenin, morfolojisini olumsuz etkilemektedir (54).

Esrar Kullanımı: Çiftlerde esrar kullanımı infertilite üzerinde negatif etkilidir. Kadın bireylerde uzun süreli kullanılan esrar, adet döngüsünde bozulma, in vitro fertilizasyonda toplanan oosit sayısında azalma ve düşük gebelik yüzdesinde artmayla sonuçlanmaktadır (55) Erkek bireylerde uzun süreli esrar kullanımı; ejaküle edilen seminal hacimde ve spermatozoa sayısında, sperm hiperaktivitesinde ve fertilizasyonda azalmaya neden olmaktadır. Erkeklerde sperm kalitesi, sayısı, morfolojisi ve motilitesinde değişikliklere de yol açmaktadır (56).

Alkol Kullanımı: Literatürde alkol kullanımının infertilite üzerinde etkisiyle ilgili çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Alkol bilinen bir teratojen olup gebelik sürecinde uzak durulması önerilmektedir. Yapılan bir araştırmada alkolün folikül stimüle edici hormon sekresyonunun azalmasına ve yumurtlamanın bozulmasına neden olan östrojen hormonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (4,57). Erkek bireylerde orta düzeyde kullanılan alkolün sperm sayıları üzerinde bir etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir. Ancak uzun süreli ve kronik seviye de kullanılan alkolün spermatogenezde bozulma, sperm sayısında ve testosteron düzeylerinde azalmaya sebep olduğuna dair iyi kanıtlar vardır (4,58).

3.3.5. İnfertilitede Kadına Yönelik Nedenler

Primer Yumurta Yetmezliği (POI): Primer Yumurta yetmezliği (PIO), kadınların yaklaşık % 1'inde görülür. 40 yaşın altındaki kadınlarda, iki farklı şekilde ölçüm yapılan Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) seviyesinin yüksek olması ve adet döngüsünün kesilmesiyle ortaya çıkan durum olarak tanımlanmaktadır. Primer Yumurta yetmezliği (PIO) ile ilgili birçok araştırmada etken belirlenmemekle birlikte; sebepleri çevresel, genetik, enfeksiyon, otoimmün nedenler, metabolik, kanser ve cerrahi işlemler nedeniyle ortaya çıkabildiği düşünülmektedir (4,20,52). Primer ovaryan yetmezliği (PIO), antral folikül sayısının azalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Overlerde bulunan ve granüloza hücrelerinden salınan AMH'nin dolaşımdaki seviyesi, antral ve prenatal foliküllerin sayısı ile ölçülmektedir. AMH'nin serum konsantrasyonu yumurtalıklarda gelişen folikül sayılarıyla doğru orantılı olarak gelişmektedir. Bu yüzden kandaki AMH değeri yaşlanma sürecinde bir belirteç olarak takip edilmektedir (4,17,20).

Polikistik Over Sendromu (PKOS): Polikistik Over Sendromu, kadınlarda fertilitayı etkileyen en önemli patolojik durumlardan biridir. Kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup, popülasyonun % 5-10'nu etkilemektedir (59).Kadınlarda yumurtlama bozukluğunun yanı sıra yardımcı üreme teknikleriyle yapılan işlemlerde embriyonik implantasyon potansiyelini azaltmaktadır (20). PKOS, Rotterdam kriterleri tarafından belirlenen üç kriterden

(hiperandrojenizm, ultrasonla yumurtalıkların morfolojik tanımlanması ve az veya hiç ovulasyonun olmaması-oligomenoreye) ikisini karşılamasıyla tanımlanan bir sendromdur (60).

PKOS dışı üreme sisteminde küçük antral foliküllerin sayısındaki artışa sebep olmakla birlikte granüloza hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek belirgin şekilde yüksek AMH seviyelerine ve anovulasyona neden olmaktadır (61).Obezitenin PKOS'la ilişkili metabolik ve ovuluar fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Kadınlarda kilo kaybının ovulasyonu düzenleyerek hiperandrojenizmi azalttığı belirtilmiştir (62). Irk, genetik yapı, yaşam tarzı, kültürel faktörlerin ve düşük sosyoekonomik durumların PKOS'un metabolik sonuçları üzerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (63,64).

Endometriozis: Endometriozis kadınlarda sık ortaya çıkan ve infertiliteye sebep olan bir pelvik inflamatuvar süreç olarak tanımlanmaktadır. Endometriozise bağlı infertilite de adezyonlar, fibrozise bağlı anatomik bozukluklara, endokrin anormallere ve immünolojik bozukluklara neden olarak infertiliteye yol açmaktadır. Yardımcı üreme tekniğinde (IVF) embriyonik implantasyon potansiyelini azaltmaktadır (4,17,65). Literatürde üreme çağındaki kadınlarda endometriozisin prevalansı ile ilgili net bilgi olmamakla birlikte, %2-10 arasında değiştiği görülmüştür. İnfertil kadınlarda prevalansının %20-50 arasında değiştiği görülmektedir (66).

Uterin Fibroidler: Uterusun leiomyomları, miyometriyumunun düz kas hücrelerinden köken alan benign tümörler olarak ön plana çıkmaktadır. Günümüzde en sık ortaya çıkan iyi tümörlerden biri olup, kadınların %80'inde görülmektedir. Kadınların %30'sunda asemptomatik olarak ortaya çıkmaktadır. İnfertilite üzerindeki etkileri tam olarak belli olmamakla birlikte, anatomik yerleşim yerine göre üreme sonuçlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Uterusun leiomyomları, endometrial kavitenin distorsiyonuna, anormal Uterin kontraktiliteye, endometriyuma kan akımının azaltılmasına ve endometrial reseptivite nin değişimine neden olarak üreme üzerinde etkili olabileceğine dair araştırmalar bildirilmiştir (67,68).

Endometrial polipler: Endometrial polipler, kadınlarda embriyonik implantasyon potansiyelini azaltıp, düşük ihtimalini artırmaktadır. Endometrial polipler infertilite üzerinde etkili olmaktadır. Embriyonik implantasyon belirteçleri olarak IGFBP-1, TNFalfa ve osteopeninin konsantrasyonlarında azalmasıyla belirlenmektedir (4,17,20).

3.3.6. İnfertilitede Erkeğe Yönelik Nedenler

Testis Eksikliği/Yetersizliği: Testiküler fonksiyon bozukluğu, bozulmuş spermatogenezin en sık nedenlerinden biridir. Testiküler fonksiyon bozukluğu konjenital, kazanılmış veya idiyopatik

testis yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Konjenital testiküler disfonksiyonda anorşi, testiküler dizgenizi ve kriptorşidizm şeklinde belirtilerle tanımlanmaktadır. En sık görülen konjenital anomali Klinefelter sendromu (47 XXY) ve Y kromozom mikrolelesyonlarıdır. Klinefelter sendromun prevalansı 500 kişiide 1 olarak ortaya çıkmaktadır. Klinefelter hastaları düşük testosteron, yüksek FSH, LH, serum inhiben B seviyeleri ve Hipogonadotropik Hipogonadizm ile karakterize semptomlar görülür. Aynı zamanda germ hücrelerinin konjenital yokluğu infertil olarak da kabul edilmektedir. Yapılan semen analizlerinde genellikle azospermi görülmektedir. Klinefelter sendromu olanlarda, infertiliteye neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç hipotez üzerinde durulmaktadır. Bu hipotezler; leyding hücre yetersizliği, testislerin üretildiği ortamın bozulması, somatik ve germ hücreleri arasındaki işlevsiz etkileşim, X kromozomunun inaktivasyonu, Leydig ve Sertoli hücrelerinin bozulan apoptotik aktivitesinden dolayı infertilitenin oluştuğu dşnlmektedir (4,17,69,70).

Y kromozomunun AZF bölgesinde oluşan mikrolelesyonlar, sperm parametrelerinde değişimler ve Sertoli Cell Only Sendromundan (SCOS) hipospermatogeneze kadar değişen testisin histolojik özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. İnfertil erkeklerin %5-10'unda Y kromozomu üzerinde mikrolelesyonlar olduğu görülmüştür. En yaygın görülen mikrolelesyonun AZFc alt bölgesinde oluştuğu ve buna DAZ gen delesyonunun eşlik ettiği belirtilmiştir. AZFb ve AZFa genlerinin alt bölgelerindeki mikrolelesyonlar ise azospermi ile ilişkilendirilmiştir (71,72). Edinilmiş testis yetmezliği; yaşanılan herhangi bir travma olayı, testis torsiyonu, ilaçlar, sistematik hastalıklar, varikosel veya testisin vasküler yapısına zarar verebilecek ameliyatlardan kaynaklanabilmektedir.

Varikosel erkeklerde edinilmiş infertilite nedenleri arasında olabilecek durumlardan biridir. Yapılan semen analizlerinde; sağlıklı erkeklerin % 11.7'sinde görülürken, anomaliye sahip erkeklerin % 25.4'snde varikosel olabileceği bildirilmiştir (70). Varikoselin infertiliteye neden olabileceğiyle ilgili literatürde kesin bilgiler bulunmamaktadır.

Reaktif oksijen türleri ve toplam antioksidan kapasitesindeki dengenin bozulmasıyla sperm morfolojisi, hareketliliği ve dölleme yeteneklerinde değişikliklere neden olarak spermatozoa zarlarındaki yağ asitlerinde oksidasyona yol açabileceği dşnlmektedir (4,73).

Post Testiküler Bozukluk: Post-Testiküler Yetersizlik, ejakülatuar disfonksiyon veya sperm iletiminin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu durum epididim, Vas Deferans veya ejakülasyon kanalında oluşan tıkanıklık sonucu da oluşmaktadır. Bu doğuştan veya sonradan

kazanılmış olabilir. Post-Testiküler yetmezliğin en yaygın nedeni epididimal obstrüksiyondur. Diğer önemli nedeni vasktomisi veya fitik ameliyatı sonrası Vas Deferansın zarar görmesidir (70).

Ejakülatuar kanal tıkanıklığı, post testiküler yetersizlik vakalarının %1-3'ünde görülür. Bu obstrüksiyonlar kistik veya post inflamatuvar olarak sınıflandırılır. Kistik obstrüksiyonlar genellikle konjenital olup, ejakülatuar kanallar arasında prostatın medial kısmında bulunmaktadır. Ejakülatuar kanalın post inflamatuvar obstrüksiyonu ise üretral prostatta sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Ejekülat kanallarında oluşan tıkanıklık, düşük semen hacmine, sperm sayısının azalmasına sebep olur (70,72,74).

2.3.7. Sperm kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılında yayımlandığı raporda; sağlıklı bir erkeğin semen özelliklerinin alt sınırı tanımlanmıştır. Sağlıklı bir erkeğin, toplam sperm sayısı ejakülasyon başına 39 milyon, semen hacmi 1.5 ml, sperm konsantrasyonu, ml başına 15 milyon, canlılık yüzdesi %58, ilerleyici hareketlilik düzeyi %32, toplam (progresif + progresif olmayan) motilite oranı %40 ve morfolojik olarak normal formlar %4.0 olarak belirtilmiştir (13).

Literatürde doğurgan erkeklerde ve doğurganlığı bilinmeyen erkeklerde sperm konsantrasyonlarının incelendiği ve 61 araştırmanın dahil edildiği Meta analizde; zaman aralığı boyunca yapılan analizlerde ortalama sperm konsantrasyonlarında (113 milyon/ml'den 66 milyon/ml'ye) ve semen hacminin (3,40 ml'den 2,75 ml'ye) düşüşler gösterdiği bildirilmiştir (13,75). Diğer taraftan, 1976 ile 1997 arasında normal morfolojiye sahip spermelerin %67'den %26'ya düştüğü belirlenirken, çoklu anormallik indeksinde sürekli bir artış (1,19'dan 1,65'e) olduğu açıklanmıştır (76). Sperm kalitesi coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Swan ve arkadaşlarının yaptığı araştırma; yaş ve cinsel perhiz süresi faktörlerin kontrol altına alındığı çalışmada Kuzey Amerika ve Avrupa'da sperm yoğunluğunda önemli düşüşler olduğu bildirmiştir (77). Redmon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; siyahi erkeklerin ortalama semen hacmi, , toplam sperm sayısı, sperm konsantrasyonu toplam hareketli sperm sayısı değerlerinin Beyaz veya Latin kökenli erkeklerden önemli ölçüde daha düşük olması nedeniyle, farklı ırk/etnik kökene sahip erkekler arasında semen parametrelerinde anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (78).

2.3.8. Akrabalık

Akraba evlilikleri, çiftlerdeki infertilite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Akraba evliliği genellikle ikinci kuzen ya da daha yakın akraba olan bir erkek ve kadın arasındaki evlilik olarak tanımlanmaktadır. Dünya nüfusunun büyük bir bölümü Hindistan, Pakistan, Kuzey Afrika, Batı Asya, Orta Asya ve Orta Doğu da yaşamaktadır. Bu bölgelerde yaşayan nüfusun büyük çoğunluğunda akraba evliliğinin çok fazla olduğu görülmektedir (79).

Literatürde yapılan araştırmalarda ebeveynler arasında var olan akraba evliliğinin, kadının infertilitesinde artmaya erken yumurta rezervlerinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Akraba evliliklerinin, kalıtsal resesif bozuklukların insidansını önemli ölçüde artırdığı, infertilite oranları ile tekrarlayan düşüklükler gibi bazı üreme ve gelişimsel sağlık parametrelerini etkilediği belirlenmiştir (80,81).

2.4. İnfertilitede D Vitamini Önemi

Günümüzde D vitamini yetersizliği dünya çapında nüfusun yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Hipovitaminoz D, dünyadaki popülasyonda birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. D vitamini alınmasında diyet ve güneş ışınları önemli bir faktörler olarak bildirilmiştir. Özellikle gelişmekte ve gelişmiş olan ülkelerde yüksek düzeyde ortaya çıkan sanayileşme ile hızlı kentleşme, çevresel kirliliğe neden olmaktadır. Oluşan çevresel kirlilik epidermiste ultraviyole-B (UVB) kaynaklı D vitamini üretmek için gereken güneş ışığına maruz kalmayı azaltmaktadır. Toplumun sahip olduğu sosyokültürel faktörlerin de Hipovitaminoz D'nin gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (82,83). Diğer taraftan obez kadınların ve diyabet hastalığının da D vitamini düzeyleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kadınların aşırı yağ dokusuna sahip olması, endojen olarak sentezlenen D vitamini dolaşıma salımının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (82).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda kadınların doğurganlık durumu ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır. Yardımcı Üreme Teknikleri uygulanan kadınların canlı doğum oranları ile Serum D vitamini düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Yardımcı Üreme Tekniğiyle gebeliği düşünen infertil kadınlarda D vitamini takviyesi önerilmektedir (83–85). D vitamini kadınlarda gebe kalma, implantasyon ve plasental gelişimde de önemli etkiye sahiptir. D vitamini reseptörü ile D vitamini aktive edici enzimler gebeliğin erken döneminde desidua ve plasenta da yer almaktadır. D vitamini ayrıca immün modülatör etkileri

yoluyla dolaylı olarak implantasyonu ve plasentasyonu destekler ve zayıf implantasyon ve embriyo ölümüyle sonuçlanabilecek baba genlerini taşıyan embriyoya karşı maternal bağışıklık tepkilerini önlemede rol oynar (83,86,87)

Diğer taraftan D vitamin düzeyinin erkek üreme sisteminde de önemli etkiye sahip olduğu ve D vitamini reseptörünü aktive eden ve etkisizleştiren enzimlerin insan testisinde, epididimde, seminal vezikülde, prostatta ve spermatozoada bulunduğu görülmüştür. D vitamin yetersizliğinin erkeklerde anormal spermatogenez, oligoastenospermi ve infertilitede etkili olduğu bildirilmiştir (83,84,87).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma prospektif olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1. Haziran 2022-31. Mart 2023 tarihleri arasında hastaneye başvuran 75 açıklanamayan primer infertil ve 75 fertil kadın bireylerden oluşturulmuştur. Araştırma da toplam 150 kadınla yürütülmüştür. Açıklanamayan primer infertil kadınlar ve fertil kadınlara araştırmayla ilgili bilgi verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kadınlardan sözel ve yazılı onamları alınmıştır. Hastalar arasında standartizasyonu sağlamak amacıyla açıklanamayan primer infertil hastalar ile fertil hastalar aynı doktor tarafından takip edilip ve tedavi edilmiştir. Araştırma da Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak planlanmış araştırma Harran Üniversitesi İlaç Dışı ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Haziran 2022 tarih ve HRU/22.11.19 sayılı kararı alınarak yapılmıştır.

Araştırmaya dahil olacak ve dışlanacak bireyler aşağıdaki kriterleri içermektedir.

Dahil olma kriterleri

- 20-40 yaşın arasında olma
- Açıklanamayan infertilitesi olan Primer infertil kadınlar
- Fertil kadınlar
- Araştırmayı kabul eden kadınlar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri

- 20 yaşın altında olma
- 40 yaşın üstünde olma
- Diyabet hastalığına sahip olma
- Kronik hipertansiyon
- Kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- Gebe kadınlar
- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen kadınlar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Kadın İzlem Formu: Kadın izlem formu, araştırmacı tarafından literatür taranarak oluşturulmuştur. Kadın izlem formunda; araştırmaya dahil edilen infertil kadınların yaşları, fertil kadınların yaşları, gravidası ve parite sayıları kaydedilmiştir. Her iki gruptaki kadınların vitamin D,

AMH, TSH, Prolaktin, Progesteron, Östrojen, LH ve FSH düzeylerini takip etmek amacıyla kaydedilmiştir.

Prosedür: Harran üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında polikliniğe ve kliniğine başvuran, takip ve tedavisi yapılan açıklanamayan primer infertilitesi olan kadınlar ile fertil kadınlara araştırmayla ilgili bilgi verilmiştir. Sonrasında açıklanamayan infertilite nedeni ile merkezimizde takip edilen 20-40 yaşları arasındaki kadın hastalar arasından ve Jinekoloji polikliniğine gelen 20-40 yaşları arasındaki fertil kadın hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlerden ilk olarak yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. 20-40 yaşları arasında açıklanamayan primer infertil kadınlardan ve fertil kadınlardan iki ml kan örneği alınmıştır. Tüm venöz kan örnekleri 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilmiştir. Örneklerden elde edilen plazma LS-MS 8045 cihazında 25 hidroksi vitamin düzeylerine bakılarak karşılaştırma yapılmıştır. Daha sonra örneklerden elde edilen plazma Biyokimya ve Hormon cihazında AMH düzeyi, TSH düzeyi, Prolaktin düzeyi, Progesteron düzeyi, Östrojen düzeyi, LH düzeyi ve FSH düzeylerini bakılmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi: Verilerin analizi SPSS 24 (CHICAGO) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Kolmorog smirnov testi esas alınarak değerlendirilmiştir. Araştırmaya katılan tüm kadınların demografik özellikleri ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. İki grupta ortalamaların karşılaştırılması, veriler normal dağılıma uyduğunda Student's t testi kullanılarak yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik İlkeleri: Araştırmanın yapılabilmesi için Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Yayın Etik Kurulu'ndan etik izin alınmıştır (EK 1). Etik izin alındıktan sonra Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından klinik izin alınmıştır (EK 2).

Araştırmada dahil edilme kriterlerini karşılayan fertil kadınlara ve açıklanamayan primer infertil kadınlara araştırmayla ilgili bilgi verilmiştir. Araştırmaya alınacak çalışma ve kontrol grubundaki kadınlara araştırmaya istedikleri zaman aralığında katılıp katılmamakta özgür oldukları ile ilgili bilgi verilmiştir. Araştırmaya katılacak çalışma ve kontrol grubundaki kadınların bilgilerinin başka kişi, kurum ve şirketlerle paylaşılmayacağı ve açıklanmayacağı konusunda bilgilendirme yapıp "gizlilik ilkesine" uyulacağı açıklanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan tüm kadınların yaş ortalamasının 30.2 ± 5.89 , gravide ortalamasının 1.85 ± 2.37 , parite ortalaması 1.57 ± 1.95 ve yaşayan gebelik sayısının 1.56 ± 1.94 olduğu belirlenmiştir. Kadınların D vitamini düzeyi ortalaması 8.97 ± 4.96 , FSH düzeyi 7.26 ± 6.84 , LH düzeyi 6.1 ± 5.94 , Östrojen düzeyi 87.29 ± 85.95 ve Progesteron düzeyi 2.97 ± 4.31 olduğu ortaya çıkmıştır. Prolaktin düzeyi 10.73 ± 6.82 , TSH düzeyi 2.64 ± 4.76 ve AMH düzeyi 2.04 ± 2.13 olduğu saptanmıştır. Kadınların Endometrium kalınlığı ortalamasının 6 ± 0 olduğu tespit edilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2: Araştırmaya Katılan Kadınların Tanımlayıcı Özellikleri

Sosyodemografik Özellikler (n=150)	Mean±SS	Ortanca (Min-Max)
Yaş	30.2 ± 5.89	29.5 (20 - 46)
Gravide	1.85 ± 2.37	0 (0 - 9)
Parite	1.57 ± 1.95	0 (0 - 7)
Yaşayan	1.56 ± 1.94	0 (0 - 7)
D Vitamini Düzeyi	8.97 ± 4.96	7.2 (2.2 - 24)
FSH (Follicle Stimulating Hormone) Düzeyi	7.26 ± 6.84	5,7 (1,4 - 50,5)
LH (Luteinleştirici Hormon) Düzeyi	6.1 ± 5.94	4.9 (0.1 - 36.5)
Östrojen Düzeyi	87.29 ± 85.95	61.4 (3.9 - 748)
Progesteron Düzeyi	2.97 ± 4.31	0.8 (0.1 - 19.5)
Prolaktin Düzeyi	10.73 ± 6.82	9 (0.4 - 35.8)
TSH Düzeyi	2.64 ± 4.76	1.7 (0.1 - 39.3)
AMH Düzeyi	2.04 ± 2.13	1.15 (0.1 - 11.3)
Endometrium Kalınlığı	6 ± 0	6 (6 - 6)

Tablo-3’de gruplara göre demografik özellikler verilmiştir. Açıklanmayan infertilitesi olan primer infertilite grubundaki kadınların yaş ortalamasının 28.56 ± 5.28 ve sağlıklı fertil kadınların ise yaş ortalamasının 31.84 ± 6.05 olduğu görülmüştür (Tablo-3).

Tablo-3: Çalışma Gruplarına Göre Demografik Özellikler

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu(n=75)	Fertil Grubu(n=75)		
Demografik Özellikler	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
Yaş	28.56 ± 5.28	31.84 ± 6.05	1873.000	P<0.001
Gravide	0 ± 0	3.69 ± 2.09	37.500	P<0.001

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Tablo-4’de çalışma gruplarına göre D Vitamin düzeylerinin karşılaştırılması verilmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki D vitaminin ortalaması 5.35 ± 1.81 ’ken, fertil kadınlarda D vitamin ortalamasının 12.6 ± 4.44 olduğu saptanmıştır. Çalışma gruplarına göre D vitamin düzeyleri arasında anlamlı olacak düzeyde bir farkın olduğu belirlenmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlarda D vitamin düzeyinin anlamlı derecede daha düşük seviyede olduğu görülmüştür (Tablo-4).

Tablo-4: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum D Vitamin Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
D Vitamin Düzeyi	5.35 ± 1.81	12.6 ± 4.44	13.106	P<0.001

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Tablo-5’de FSH düzeyleri incelenmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlarda FSH ortalaması 6.94 ± 6.14 ’ken, fertil kadınlarda FSH ortalamasının 7.58 ± 7.5 olduğu tespit edilmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlardaki FSH düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışma gruplarına göre FSH düzeyleri arasında klinik olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (Tablo-5).

Tablo-5: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum FSH (Follicle Stimulating Hormone) Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
FSH Düzeyi	6.94 ± 6.14	7.58 ± 7.5	2800.000	0.963

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Tablo-6.'da açıklanamayan infertil ve fertil kadınların serum LH düzeyleri verilmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlarda LH ortalaması 5.64 ± 5.49 'ken, fertil grubundaki kadınlarda LH ortalamasının 6.6 ± 6.36 olduğu belirlenmiştir. Fertil kadınlarda LH düzeyinin açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlara göre daha yüksek olsa da LH düzeyleri arasında klinik açıdan anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (Tablo-6).

Tablo-6: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum LH (Luteinleştirici Hormon) Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
LH Düzeyi	5.64 ± 5.49	6.6 ± 6.36	2137.500	0.111

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Çalışmaya dahil edilen kadınların serum östrojen düzeyleri Tablo 4.6.'da verilmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlarda östrojen ortalaması 63.19 ± 50.3 'ken, fertil kadınlarda östrojen ortalamasının 70.39 ± 50.67 olduğu saptanmıştır. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlarda östrojen düzeyi her ne kadar düşük bulunmuş olsa da östrojen düzeyi arasında klinik olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.080$) (Tablo-7).

Tablo-7: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum Östrojen Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
Östrojen Düzeyi	63.19 ± 50.3	70.39 ± 50.67	1721.500	0.080

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Çalışma gruplarının progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında; açıklanamayan primer infertilite grubundaki kadınlarda progesteron ortalaması 2.93 ± 4.94 'ken, fertil kadınlarda progesteron ortalamasının 3.0 ± 3.62 olduğu tespit edilmiştir. Primer infertilite grubundaki kadınlarda progesteron düzeyinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışma gruplarına göre progesteron düzeyi ortalamaları arasında klinik açıdan anlamlı bir farkın olmadığı ortaya çıkmıştır ($p=0.590$) (Tablo-8).

Tablo-8: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum Progesteron Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
Progesteron Düzeyi	2.93 ± 4.94	3.0 ± 3.62	2669.500	0.590

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Tablo-9.'da çalışma gruplarının serum Prolaktin düzeyleri verilmiştir. Açıklanamayan primer infertilite grubundaki kadınlarda prolaktin ortalaması 11.41 ± 6.74 'ken, fertil kadınlardaki prolaktin ortalamasının 12.05 ± 6.68 olduğu görülmüştür. Çalışma gruplarının prolaktin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı ortaya çıkmıştır ($p=0.240$). Bu sonuçlar doğrultusunda prolaktin düzeyleri arasında klinik açıdan anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır (Tablo-9).

Tablo-9: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum Prolaktin Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
Prolaktin Düzeyi	11.41 ± 6.74	12.05 ± 6.68	164.450	0.240

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Tablo-10'da çalışma gruplarına göre TSH düzeyleri incelenmiştir. Açıklanamayan primer infertilite grubundaki kadınlarda TSH ortalaması 2.48 ± 2.78 'ken, fertil kadınlarda TSH ortalamasının 1.4 ± 1.75 olarak bulunmuştur. İnfertil kadınlardaki TSH düzeylerinin fertil kadınlara göre biraz yüksek olduğu ortaya çıkmış olsa da çalışma gruplarına göre TSH düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.382$) (Tablo-10).

Tablo-10: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum TSH Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
TSH Düzeyi	2.48 ± 2.78	1.4 ± 1.75	2580.000	0.382

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

Tablo-11’de çalışma gruplarına göre AMH düzeyleri incelenmiştir. Açıklanamayan primer infertilite grubundaki kadınlarda AMH ortalaması 2.69 ± 2.28 ’ken, fertil kadınlardaki AMH ortalamasının 1.4 ± 1.75 olduğu tespit edilmiştir. Açıklanamayan primer infertil grubundaki kadınlarda AMH ortalamalarının biraz yüksek olduğu tespit edilse de, çalışma gruplarının AMH düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir ($p=0.112$). Bu farkın klinik açıdan öneminin olmadığı saptanmıştır (Tablo-11).

Tablo-11: Açıklanamayan Primer İnfertil ve Fertil Kadınların Serum AMH Düzeyleri

	Açıklanamayan Primer İnfertilite Grubu	Fertil Grubu		
	Mean±SS	Mean±SS	Test İst.	P*
AMH Düzeyi	2.69 ± 2.28	1.4 ± 1.75	1070.000	0.112

SS: Standart sapma; *: Independent Sample T testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda açıklanamayan primer infertil ve fertil hastalarda D Vitamin düzeyi ve bu düzeylerin fertilité üzerindeki etkisini değerlendirmegi amaçladık.Yakın zamanlarda yapılan araştırmalarda D vitamin düzeyinin düşük olması; infertiliteye ve kötü gebelik sonuçlarına katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu açıklanmıştır (88,89). D vitaminin üreme üzerinde etkisi Murin modellerinde açıklanmıştır. D vitamini uterus hipoplazisi, azalmış aromataz gen ekspresyonu, gonodal yetmezlik, bozulmuş folikülogenez ve infertilite üzerinde etkili olduğu ifade edilmiştir (12,89,90). Benzer şekilde literatürde yapılan araştırmalarda: D vitamin düzeyinin hipofiz, uterus, yumurtalık ve plasenta dahil olmak üzere dişi üreme eksenini boyunca birçok dokuda varlığı, dişi üreme sisteminin önemli bir düzenleyicisi olduğunu ortaya çıkartmaktadır (17,91). Aynı zamanda literatürde yapılan araştırmalarda D vitamini reseptörü (VDR) ve D vitaminini metabolize eden enzimlerin insan üreme dokularında bulunması gerçeği de dişi üreme sisteminin önemli bir düzenleyicisi olduğunu desteklemektedir (12,92–94).

Araştırmamızda açıklanamayan primer infertil grubunda yer alan kadınların D vitamin düzeylerinin fertil kadınlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç D vitamin eksikliğinin açıklanamayan primer infertil kadınlarda, infertilite sebebi olabileceğini düşündürmektedir. İtalya'da yapılan kohort araştırmalarında D vitamin eksikliğinin kadınlardaki infertilitede bağımsız risk faktörleri arasında ilk sırada olduğu belirtilmiştir (12,95,96). Aynı zamanda D vitamin düzeyinin de fertilité üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu da araştırmalarla doğrulanmıştır (90,94,95).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda D vitamin düzeylerinin endometriumdaki rolü üzerine odaklanıldığı görülmüştür (89). D vitamin düzeyi yüksek olan kadınların yardımcı üreme teknikleri ile gebelik ihtimalinde artış olduğu bu etkisinin endometrium aracılığıyla olabileceği bildirilmiştir (94,95,97). Literatürde yapılan araştırmalarda; kadınlarda görülen D vitamin yetersizliğinin embriyo sayısı ve kalitesini düşürerek infertilite üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (12,98,99). Shen ve arkadaşlarına göre yaptıkları meta analize göre; D vitamin eksikliği düşük IVF gebelik başarısına sebep olduğunu açıklamıştır (100). İnfertilite merkezlerine başvuran kadınların büyük bir kısmı dolaşımda yetersiz D vitamini seviyeleri gösterdiğinden, Tüp Bebek merkezinde çalışan doktorların herhangi bir yardımcı üreme tekniğiyle yapılan müdahaleler sırasında serum 25(OH)D seviyelerini takip etmeleri önerilmektedir. Özellikle D vitamini yetersizliği olan kadınlarda dışardan verilen D vitamin takviyelerinin üreme üzerinde etkili olduğu ve kalsiyum hemostazı dışında üreme rolünde de daha önemli etkiye sahip olduğu açıklanmıştır (88,89).

Üreme çağındaki kadınların serumunda bulunan Anti-Müllerian hormonun (AMH) yumurtalık foliküllerinin granüloza hücreleri tarafından salgılandığı ve erken folikül gelişimini düzenlediği yaygın olarak bilinmektedir (101,102). Anti-Müllerian hormonun(AMH) bu fonksiyonu, kadın doğurganlığının en önemli göstergelerinden birisi olarak kabul görmesini sağlamaktadır (94,101,103). Literatürde yapılan araştırmalarda D vitaminin AMH üretimi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Yüksek düzeyde D vitamin düzeylerine sahip kişilerin yumurtalık rezervlerinin daha uzun süreli korunduğu iddia edilmektedir. Aynı zamanda D vitaminin AMH üretiminin pozitif düzenleyicisi olduğu bildirilmiştir (101,104). Araştırmamızda açıklanamayan infertil gruptaki kadınlar ile fertil gruptaki kadınların AMH düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir. İtalya’da benzer şekilde yardımcı üreme teknikleri için başvuru yapan infertil kadınlardaki D vitamin düzeylerinin incelendiği araştırmada; infertil gruptaki kadınlardaki AMH değerlerinin birbirine benzer olduğu görülmüştür (95). Benzer şekilde İran da Arabian ve Raoofi’nin ovulasyon indüksiyonu uygulanan infertil kadınlarda serum D vitamini düzeyinin endometrial kalınlık ve folikül büyüme parametreleri üzerine etkisinin incelendiği araştırmada; infertil kadınların D vitamin düzeyleri farklı seviyelerde ölçülmesine rağmen, FSH, TSH, endometrial kalınlık ve AMH değerleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür (105). Çalışmamızda infertil ve fertil hasta grupları arasında AMH düzeyleri açısından anlamlı farkın olmaması ancak infertil hasta grubunda D vitamin düzeylerinin fertil hasta grubuna göre düşük olması D vitamin eksikliğinin fertilitateyle ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Araştırmamızda açıklanamayan primer infertil grubunda bulunan kadınların FSH, LH, Östrojen, Progesteron ve Prolaktin düzeyi fertil gruptaki kadınlara göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp, bu değerlerin klinik olarak öneminin olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum çalışma grupları arasındaki D vitamin düzeylerinin bir kez daha önemini ön plana çıkarmıştır. Bu durumu destekleyecek şekilde infertil kadınlarda FSH, LH ve Prolaktin seviyeleri gibi hormon profilinin incelendiği araştırmada; infertil kadınlarda prolaktin seviyesinin yüksek olması FSH ve LH hormonlarının düşük düzeyde olmasına neden olmaktadır. Prolaktin seviyelerinin yüksek olması gebe olmayan kadınlarda anovulasyona, düzensiz ovulasyon, galaktore, oligomenoreye veya amenoreye neden olarak fertilitateye yol açmaktadır. Bizim araştırmamızda açıklanamayan primer infertil grubundaki tüm hastaların prolaktin seviyeleri normal sınırdan olup fertilitate sebebinin D vitamin eksikliğine bağlı olabileceği düşündürmektedir (14,106). Bu duruma ek olarak D vitamin düzeyinin hormonal sistem üzerinden etkilerinden dolayı infertil kadınlardaki FSH, LH, Östrojen, Progesteron ve Prolaktin düzeylerinin de düşük olmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu durumun en önemli belirleyicisinin infertil kadınlardaki D vitamin düzeyinin düşük olmasından kaynaklandığı iddia edilmektedir (92–94). Benzer şekilde Suudi Arabistan ve

İtalya'da yapılan araştırmalarda D vitamin eksikliği olan primer infertil kadınlarda FSH ve LH düzeylerinde dūřüklük olduğu ve bizim çalışmamızda anlamlı fark görülememiştir (95,96,107).

Çalışmamızda fertil kadınların, infertil kadınlara göre D vitamin düzeyi literatüre uygun bulunmuştur. D vitamini eksikliğinin temel nedenleri bölgedeki kadınların sık aralıklarla gebe kalması, beslenme düzenleri ve bölgedeki giyim tarzından kaynaklandığı düşünmekteyiz. Çalışmadan elde edilen bulgular hem infertil hastalar hem de ulusal sağlık politikası açısından önemli etkileri olabildiğini ortaya çıkarmaktadır.



6. SONUÇLAR

Açıklanamayan primer İnfertil grubundaki D vitamin düzeylerinin fertil grubundaki kadınlardan düşük olduğu bu bağlamda D vitamin takviyesinin infertil kadınlarda önemli olduğunu düşünmekteyiz. Konu ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmanın aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Brownell D, Chabaud S, Bolduc S. Tissue Engineering in Gynecology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Oct 14;23(20):12319-20.
2. WHO. World Health Organization. 2023; 1-2.
3. Aghajanova L, Hoffman J, Mok-Lin E, Herndon CN. Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs: National Survey Results. *Reprod Sci* [Internet]. 2017 Mar 1;24(3):428–34.
4. Sharma S, Khinchi MP, Sharma N, Agrawal D, Gupta MK. Female Infertility: An Overview. *Int J Pharm Sci Res*. 2011;2(1):1–12.
5. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci* [Internet]. 2021 Mar 3;28(3):617–38.
6. Walker M, Tobler K. Female Infertility. In: StatPearls Publishing [Internet]. Treasure Island;. Available from: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk556033> 2020; 1-2.
7. Painter RC, Roseboom TJ, de Rooij SR. Long-term Effects of Prenatal Stress and Glucocorticoid Exposure. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* [Internet]. 2012 Dec;96(4):315–24.
8. Sutton-McDowall ML, Gilchrist RB, Thompson JG. The pivotal role of glucose metabolism in determining oocyte developmental competence. *REPRODUCTION* [Internet]. 2010 Apr;139(4):685–95.
9. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* [Internet]. 2018 Dec;62:2–10.
10. Indarwati I, Budihastuti UR, Dewi YLR. Analysis of Factors Influencing Female Infertility. *J Matern Child Heal* [Internet]. 2017;02(02):150–61.
11. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. Low N, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Dec 18;9(12):100135-6.
12. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female Reproduction. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016 Apr;455:33–8.
13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*‡. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 Jan 1;16(3):231–45.
14. Olooto WEA, Banjo AA, Abayomi T. A review of Female Infertility; important etiological factors and management. *J Microbiol Biotech Res*. 2012;2(3):379–85.

15. Farhi J, Valentine A, Bahadur G, Shenfield F, Steele SJ, Jacobs HS. In-vitro cervical mucus -- sperm penetration tests and outcome of infertility treatments in couples with repeatedly negative post-coital tests. *Hum Reprod* [Internet]. 1995 Jan 1;10(1):85–90.
16. Tan Y, Bennett MJ. Urinary catheter stent placement for treatment of cervical stenosis. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2007;47:406–9.
17. Bhattacharya S, Johnson N, Tijani HA, Hart R, Pandey S, Gibreel AF. Female infertility. *Women's Heal*. 2010;1–47.
18. CDC. Centers for Disease Control and Prevention [Internet].. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/infertility.htm> 2023; 1: 1-2.
19. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* [Internet]. 2003 May;361(9372):1849–52.
20. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev* [Internet]. 2016 Jul;96(3):873–909.
21. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2015 Jul 1;21(4):411–26.
22. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2015 Dec 26;13(1):37-8.
23. Temel S, van Voorst SF, Jack BW, Denктаş S, Steegers EAP. Evidence-Based Preconceptional Lifestyle Interventions. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2014;36(1):19–30.
24. Lutz, W., O'Neill, B. C., & Scherbov S. Europe's population at a turning point. *Science* (80-). 2003;299(5615):1991–2.
25. Eijkemans MJC, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod* [Internet]. 2014 Jun;29(6):1304–12.
26. Te Velde ER. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2002 Mar 1;8(2):141–54.
27. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomá© Fernáñdez-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, Smell, and Neurodevelopmental Disorders: Genetic Defects in Different Hypogonadotropic Hypogonadal Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2014 Jul 9; 5-6.
28. Rosa M De, Zarrilli S, Sarno A Di, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men. *Endocrine*. 2003;20:75–82.

29. Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, et al. Estimated Age- and Sex-Specific Incidence and Prevalence of Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Aug 1;94(8):2729–34.
30. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010 Mar;72(3):377–82.
31. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Aug;94(3):1159–62.
32. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell S, Kim R. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2017 Sep;Volume 10:67–74.
33. Schrijver I. Mutation Distribution in Expanded Screening for Cystic Fibrosis: Making Up the Balance in a Context of Ethnic Diversity. *Clin Chem* [Internet]. 2011 Jun 1;57(6):799–801.
34. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jun;25(3):167–72.
35. Savant A, Lyman B, Bojanowski C, Upadia J. Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. *Gene Reviews*. 2017; 1-2.
36. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* [Internet]. 2008 Apr;40(2):72–5.
37. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF *. *Hum Reprod* [Internet]. 1999 Nov;14(11):2762–9.
38. Smith PB, Phillips LE, Faro S, McGill L, Wait RB. Predominant sexually transmitted diseases among different age and ethnic group of indigent sexually active adolescents attending a family planning clinic. *J Adolesc Heal Care* [Internet]. 1988 Jul;9(4):291–5.
39. Eley A, Pacey AA, Galdiero M, Galdiero M, Galdiero F. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2005 Jan;5(1):53–7.
40. Karinen L, Pouta A, Hartikainen A-L, Bloigu A, Paldanius M, Leinonen M, et al. Association between Chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC 1966), at the age of 31 years. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2004 Oct 8;132(5):977–84.
41. WHO. World Health Organization [Internet]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75181/9789241503839_eng.pdf 2012;

42. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* [Internet]. 2012;25(1):31–42.
43. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 Jul 1;20(4):582–93.
44. Omu AE. Sperm Parameters: Paradigmatic Index of Good Health and Longevity. *Med Princ Pract* [Internet]. 2013;22(Suppl. 1):30–42.
45. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2015 May 1;21(3):378–87.
46. Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun* [Internet]. 2012 May;38(2–3):J266–74.
47. Elzanaty S, Malm J, Giwercman A. Duration of sexual abstinence: epididymal and accessory sex gland secretions and their relationship to sperm motility. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Jan 1;20(1):221–5.
48. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril* [Internet]. 2005 Jun;83(6):1680–6.
49. Józków P, Rossato M. The Impact of Intense Exercise on Semen Quality. *Am J Mens Health* [Internet]. 2017 May 19;11(3):654–62.
50. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Lawson CC, Schernhammer ES, Missmer SA, Chavarro JE. Work schedule and physical factors in relation to fecundity in nurses. *Occup Environ Med* [Internet]. 2015 Nov;72(11):777–83.
51. Smurthwaite K, Bagheri N. Using Geographical Convergence of Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes at the Neighborhood Level to Inform Policy and Practice. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2017 Oct 12;14:170170.
52. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2015-0023/html> 2015 Jan 1;24(1):
53. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 Jan 1;17(1):76–95.

54. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* [Internet]. 2003 Feb;79(2):287–91.
55. Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility. *Endocr Rev* [Internet]. 2006 Aug 1;27(5):427–48.
56. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? *Fertil Steril* [Internet]. 2015 Jan;103(1):22–6.
57. Rossi B V., Abusief M, Missmer SA. Modifiable Risk Factors and Infertility. *Am J Lifestyle Med* [Internet]. 2016 Jul 23;10(4):220–31.
58. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2010 May 27;365(1546):1697–712.
59. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes* [Internet]. 2008 Jul 6;32(7):1035–41.
60. Aydogdu A, Uckaya G, Tasci I, Baysan O, Tapan S, Bugan B, et al. The relationship of epicardial adipose tissue thickness to clinical and biochemical features in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* [Internet]. 2012;59(6):509–16.
61. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Nov;37:5–11.
62. Crosignani PG. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* [Internet]. 2003 Sep 1;18(9):1928–32.
63. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, Rini G, Carmina E. Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2009 May;91(5):1853–6.
64. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 Jul;106(1):16–24.
65. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2002 Jun;77(6):1148–55.
66. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2017 Jun;96(6):659–67.
67. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kuppermann M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Jun;202(6):514–21.

68. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol.* 2016;68(3):283–96.
69. Aksglæde L, Wikström AM, Meyts ER-D, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2006 Jan 1;12(1):39–48.
70. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2012 Aug;62(2):324–32.
71. Asadi F, Gilani MAS, Ghaheri A, Saffari JR, Zamanian M. The Prevalence of Y Chromosome Microdeletions in Iranian Infertile Men with Azoospermia and Severe Oligospermia. *Cell J.* 2017;19(1):27–33.
72. Sadeghi-Nejad H, Farrokhi F. Genetics of Azoospermia: Current Knowledge, Clinical Implications, and Future Directions. *Urol J.* 2007;4(4):192–206.
73. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2017 Sep 4;14(9):523–33.
74. Lee HS, Seo JT. Advances in Surgical Treatment of Male Infertility. *World J Mens Health* [Internet]. 2012;30(2):108-9.
75. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* [Internet]. 1992 Sep 12;305(6854):609–13.
76. Spingart C, Frapsauce C, Veau S, Barthélémy C, Royère D, Guérif F. Semen variation in a population of fertile donors: evaluation in a French centre over a 34-year period. *Int J Androl* [Internet]. 2012 Jun;35(3):467–74.
77. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2000 Oct;108(10):961–6.
78. Redmon JB, Thomas W, Ma W, Drobnis EZ, Sparks A, Wang C, et al. Semen parameters in fertile US men: the Study for Future Families. *Andrology* [Internet]. 2013 Nov;1(6):806–14.
79. Bittles AH, Black ML. The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early Hum Dev* [Internet]. 2010 Nov;86(11):737–41.
80. Seher T, Thiering E, al Azemi M, Heinrich J, Schmidt-Weber CB, Kivlahan C, et al. Is parental consanguinity associated with reduced ovarian reserve? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015 Sep;31(3):427–33.
81. Turki RF, Assidi M, Banni HA, Zahed HA, Karim S, Schulten H-J, et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic

polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia. *BMC Med Genet* [Internet]. 2016 Oct 10;17(S1):69-70

82. Daniel D, Hardigan P, Bray N, Penzell D, Savu C. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2015 Jan 3;5(1):26069.
83. Zauner G, Girardi G. Potential causes of male and female infertility in Qatar. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2020 Sep;141:103173.
84. Alzoubi A. Normalization of Serum Vitamin D Improves Semen Motility Parameters in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Acta Endocrinol* [Internet]. 2017;13(2):180–7.
85. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 2018 Jan 1;33(1):65–80.
86. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2013 Mar 26;346(mar26 4):1169–70.
87. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, Bulmer JN, Kilby MD. Immunological role of vitamin D at the maternal–fetal interface. *J Endocrinol* [Internet]. 2015 Mar;224(3):107–21.
88. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Sep;94(4):1314–9.
89. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 Nov 1;27(11):3321–7.
90. Rudick B, Ingles SA, Stanczyk F, Chung K, Paulson R, Bendikson K. The Role of Vitamin D Levels on IVF Outcomes in Donor-recipient Cycles. 2011;95(4):8-9.
91. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D Receptor Null Mutant Mice Fed High Levels of Calcium Are Fertile. *J Nutr* [Internet]. 2001 Jun;131(6):1787–91.
92. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 Jan 24;289(1):201–6.
93. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Jun;26(3):145–50.

94. Meng X, Zhang J, Wan Q, Huang J, Han T, Qu T, et al. Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2023 Feb 3;21(1):17-8.
95. Pagliardini L, Vigano' P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati S, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients* [Internet]. 2015 Dec 2;7(12):9972–84.
96. Triggianese P, Watad A, Cedola F, Perricone C, Amital H, Giambini I, et al. Vitamin D deficiency in an Italian cohort of infertile women. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2017 Oct;78(4):12733.
97. Christesen HT, Falkenberg, Tine Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2012 Dec;91(12):1357–67.
98. Hornstein MD. Vitamin D and Infertility: The Evidence. *Fertil Reprod* [Internet]. 2019 Mar 22;01(01):31–3.
99. Rudick B, Ingles SA, Stanczyk F, Chung K, Paulson R, Bendikso K. Characterizing The Role Of Vitamin D Levels On Ivf Outcomes: Stimulation, Embryo, Or Endometrium. 2010;94(4):72-3.
100. Shen C, Wang L, Wu X, Mao S, Fang C. The relationship between vitamin D and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Feb 10;46(1):12–5.
101. Bednarska-Czerwińska A, Olszak-Wąsik K, Olejek A, Czerwiński M, Tukiendorf A. Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone Levels in Infertility Treatment: The Change-Point Problem. *Nutrients* [Internet]. 2019 May 10;11(5):1053-4.
102. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Jun 1;20(6):1569–72.
103. Dabrowski F, Grzechocinska B, Wielgos M. The Role of Vitamin D in Reproductive Health—A Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients* [Internet]. 2015 May 29;7(6):4139–53.
104. Grzechocinska, B., Dabrowski, F. A., Cyganek, A., & Wielgos M. The Role of Vitamin D in Impaired Fertility Treatment. *Neuroendocr Lett*. 2013;34(8):756–62.
105. Arabian S, Raoofi Z. Effect of serum vitamin D level on endometrial thickness and parameters of follicle growth in infertile women undergoing induction of ovulation. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2018 Aug 18;38(6):833–5.

- 106.** Olooto, Wasiu Eniola; Adeleye A, Olufemi;, Amballi AA, Mosuro AO. Pattern of Reproductive Hormones (Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Estradiol, Progesterone, and Prolactin) Levels in Infertile Women in Sagamu South Western Nigeria. *Sch Res Libr.* 2012;4(2):549–53.
- 107.** Rafique M, Nuzhat A, Al-Jaroudi D. Role of Vitamin D Deficiency in Female Infertility and ART Outcomes. *J Soc Obs Gynaecol Pak.* 2018;8(1):29–35.



Ek-2: Anket Formu

Açıklanamayan Primer İnfertil Kadınların Yaşları:

Fertil Kadınların Yaşları:

Fertil Kadınları Gravidası:

Fertil Kadınların Parite Sayıları:

Fertil Kadınların Gebelik Sayısı:

Vitamin D Düzeyi:

AMH Düzeyi:

TSH Düzeyi:

Prolaktin Düzeyi:

Progesteron Düzeyi:

Östrojen Düzeyi:

LH Düzeyi:

FSH Düzeyi:

PRİMER İNFERTİL HASTALARDA D-VİT DÜZEYİNİN FERTİL KADINLARDAKİ D-VİT DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Yazar : RAHİME KADA DÜKEN Sayfa Sayısı : 31 Kelime Sayısı : 6249 Karakter Sayısı : 50190

ORJİNALLİK RAPORU

BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
%17	-	-	-

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Sağlık Bilimleri Üniversitesi - Subklinik hipotiroidi olgularında invitro fertilizasyon parametreleri ve sonuçlarının değerlendirilmesi	<%1
2	Sağlık Bilimleri Enstitüsü - İnsülin Direnci Olan Obez Erkeklerde Diyet ve Egzersizin İrisin ile Lipasin Üzerine Etkisi	<%1
3	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi - Sıçanlarda alüminyum klorür (AlCl ₃) ile oluşturulan deneysel alzheimer hastalığı modelinde preptin hormonunun rolü.	<%1
4	Maltepe Üniversitesi - Yeni nesil dizileme (next generation sequencing; NGS) tekniği ile preimplantasyon genetik tarama yapılmış IVF hastalarının embriyolarında anöploidi oranlarının, kadın yaşına göre retrospektif olarak incelenmesi	<%1
5	Atatürk Üniversitesi -	<%1