

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF),
ANTİİNFLAMATUAR FAKTÖRLER VE TOTAL
ANTİOKSİDAN KAPASİTE**

MUSTAFA YEN

**DANIŞMAN
PROF.DR.ORKİDE DONMA**

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Mustafa YEN tarafından hazırlanan İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF), ANTIİNFLAMATUAR FAKTÖRLER VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

19/01/2011

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1. Prof.Dr. Gülden BURÇAK, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD.	
2. Prof.Dr. Orkide DONMA, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD.	
3. Prof.Dr. Ertan YURDAKOŞ, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD.	
4. Prof.Dr. Semra ABBASOĞLU, İ.Ü.Çapa Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD	
5.Y.Doç.Dr.Erdal Polat, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD.	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Mustafa YEN

İTHAF

Bu güzel dünyada bizlerden çok erken ayrılan fakat yüreğimizde her zaman yaşayacak olan Doç.Dr. Beyhan YAYLALI' ya, her zaman beni destekleyen, en zor günlerimde bile daima yanımda olan sevgili eşim Nermin' e, evimizin mutluluk kaynağı oğlum Ahmet Tolga' ya, saygıdeğer aileme ve özellikle beni yetiştiren, bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan Annem ve Babam'a armağan ediyorum;

Mustafa YEN

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Gül den BURÇAK ve saygıdeğer tüm öğretim üyelerine;

Yol gösterici ve destekleyici tavrıyla yetişmemizi sağlayan ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hocam Prof.Dr. Orkide DONMA' ya ve bana desteklerinden dolayı Doç.Dr. Özlem BALCI EKMEKÇİ, Doç.Dr. Hakan EKMEKÇİ ile Dr. Z. Aslı KARATAŞA' a;

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana destek olan, dünyadaki tüm güzellikleri hakeden ve azmine hayran olduğum çok sevdiğim değerli arkadaşım Ferdağ YILDIZFER ve Murat MENGİ' ye;

Tezimi hazırlamam için bana gerekli olan izni veren Özel Avicenna Hastanesi Yönetimine ve çalışmalarında bana yardımcı olan Mikrobiyoloji Laboratuvar Şefi Yakup Hakan BAŞARAN ile beni sürekli motive eden mesai arkadaşlarım Büşra TEKİN'e ve Sevda AYDEMİR'e;

Teşekkür ederim...

Ayrıca, tez çalışmamda kullandığım kitlerin alımında bana maddi destekte bulunan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	I
BEYAN.....	II
İTHAF.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ADİPONEKTİN.....	4
2.2. İNTERLÖKİN 10 (IL 10).....	6
2.3. İNTERLÖKİN 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (IL 1 RA).....	7
2.4. İNSÜLİN.....	8
2.5. FETUİN A.....	9
2.6. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK).....	10
2.6.1. ANTİOKSİDAN ENZİMLER.....	13
2.6.2. ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER.....	13
2.6.3. GLUTATYON VE DİĞERLERİ.....	14
2.6.4. EKSOJEN ANTİOKSİDAN MADDELER.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
3.1. ADİPONEKTİN ÖLÇÜMÜ.....	17
3.2. İNTERLÖKİN 10 (IL 10) ÖLÇÜMÜ.....	19
3.3. İNTERLÖKİN 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (IL 1 RA) ÖLÇÜMÜ.....	21
3.4. İNSÜLİN ÖLÇÜMÜ.....	22
3.5. FETUİN A ÖLÇÜMÜ.....	24
3.6. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK) ÖLÇÜMÜ.....	26
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	28
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIŞMA.....	46
6. KAYNAKLAR.....	51
7. ETİK KURUL KARARI.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	59
9. YAYINLARI/TEBLİGLERİ SERTİFİKALARI/ÖDÜLLERİ.....	60
10. ÖZEL İLGİ ALANLARI (HOBİLERİ).....	61

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. İnfertilitenin Nedenleri

Tablo 4.1. IVF işlemleri sonrasında bireylerin gebelik durumları

Tablo 4.2. Kontrol grubuna ilişkin örneklerin yaş, VKİ, serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, insülin, fetuin A ve TAK değerleri

Tablo 4.3. IVF öncesi örneklerin yaş, VKİ, serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, insülin, fetuin A ve TAK değerleri

Tablo 4.4. IVF sonrası örneklerin yaş, VKİ, serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, insülin, fetuin A ve TAK değerleri

Tablo 4.5. Kontrol ve IVF öncesi gruplarına ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

Tablo 4.6. Kontrol ve IVF sonrası gruplarına ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

Tablo 4.7. IVF öncesi ve sonrası gruplara ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

Tablo 4.8. IVF öncesi ve sonrası dönemlerde gebe ve gebe olmayan gruplara ilişkin düzeyler

Tablo 4.9. IVF öncesi alınan örneklere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 4.10. IVF sonrası alınan örneklere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Tablo 4.11. IVF öncesi ve sonrası gebe grubu oluşturan bireylere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 4.12. IVF öncesi ve sonrası gebelik oluşmayan grubu oluşturan bireylere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 5.1. Fetuin A düzeylerinin belirlenmesi için geliştirilmiş üç yöntemle ilgili analitik özelliklerin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Tüp bebek

Şekil 2.2. İntelökin 10, adiponektin, proinflammatuar faktörler ve İnsülin etkisi

Şekil 2.3. İnterlökin 1 ve İnterlökin 1RA antegonisti

Şekil 2.4. Vasküler kalsifikasyonla ilgili faktörler ve bir inhibitör olarak fetuin A

Şekil 2.5. Serbest radikallerin etkileri

Şekil 2.6. Reaktif oksijen türevleri, etkileri ve infertilite ile ilişkileri

Şekil 3.1. Adiponektin standart eğrisi

Şekil 3.2. IL-10 standart eğrisi

Şekil 3.3. IL-1RA standart eğrisi

Şekil 3.4. İnsülin standart eğrisi

Şekil 3.5. Fetuin A standart eğrisi

Şekil 3.6. TAK standart eğrisi

Şekil 4.1. IVF tedavisine uygun cevap veren hastalar

Şekil 4.2. IVF tedavisinin başarı oranı

Şekil 4.3. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.4. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.5. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda IL-1RA düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.6. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda insülin düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.7. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda fetuin A düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.8. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda TAK düzeylerinin karşılaştırılması

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

DM	: Diabetes Mellitus
ELİSA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GST	: Glutasyon S-Transferaz
HSG	: Histerosalpingografi
IGF	: Insulin-Like Growth Factor
IL-10	: Interlökin 10
IL-1 RA	: Interlökin 1 Reseptör Antagonisti
INF- γ	: Interferon gamma
IVF	: In vitro fertilizasyon
LH	: Luteinizan Hormon
mRNA	: Messenger (haberci) ribonükleik asit
NK	: Natural Killer
PCOS	: Polikistik over sendromu
PPAR- γ	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TMB	: 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Yen, M.: In vitro Fertilizasyon(IVF), Antiinflamatuvar Faktörler ve Total Antioksidan Kapasite. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biokimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2011.

Evli çiftlerin %10-15'inde görülen infertilite günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Bu nedenle yardımcı üreme tekniklerinin sayıları ve nitelikleri giderek gelişmektedir. Bu çalışmada; IVF uygulaması sırasında antiinflamatuvar parametrelerin, vücudun antioksidan savunma mekanizmalarını toplu biçimde yansıtan TAK ile olan ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Antiinflamatuvar parametrelere ilişkin profili yansıtmak üzere IL-1RA, IL-10, fetuin A, adiponektin ve bu parametrelerden bazıları ile ilişkisi olduğu bilinen insülin ELISA ile, antiinflamatuvar profilin antioksidan sistem ile ilişkisini gösterecek olan TAK spektrofotometrik yöntemle tayin edildi. İstatistiksel analizler Excel ve SPSS programları yardımıyla gerçekleştirildi.

Çalışmada, özetle, IVF denemesi sonrasında oluşan klinik gebelik oranı % 30.8, IVF başarısı ya da bir başka deyişle canlı doğum oranı ise % 23.1 olarak belirlendi. IVF tedavisinin adiponektin ve IL-10 düzeylerinde azalmaya ($p \leq 0.001$); insülin, ve TAK düzeylerinde ise artmaya ($p \leq 0.02$) neden olduğu gözlemlendi. Fetuin A düzeylerinde de artış gözlenmiş olmasına karşın bu farklılık istatistiksel düzeyde değildi ($p \geq 0.05$). Kontrol grubunda hiçbir parametre arasında korelasyon bulunmazken, IVF öncesi grupta fetuin A ile adiponektin ve TAK arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyonlar gözlemlendi ($p \leq 0.05$). IVF öncesi dönemde gebe grupta fetuin A ile adiponektin ve TAK arasında ve ayrıca fetuin A ile IL-10 arasında önemli korelasyonlar bulundu ($p \leq 0.05$). fetuin A ile TAK arasındaki ilişki, gebe grupta IVF sonrasında ($p \leq 0.01$) da saptandı. Gebe olmayan grupta fetuin A ile bu parametreler arasında korelasyon söz konusu değildi.

IVF uygulamasının canlı doğum ile sonuçlanabilmesinde fetuin A'nın diğer parametrelerle ve özellikle TAK ile ilişkisinin önemli olabileceği sonucuna varıldı.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4327

Anahtar Kelimeler : Adiponektin, İnterlökin 10, fetuin A, İnterlökin1 RA, İnfertilite

1. ABSTRACT

Yen, M.: In vitro Fertilization (IVF), Antiinflammatory Factors and Total Antioxidative Capacity. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Biochemistry. Thesis for Master's Science Degree, Istanbul 2011.

Infertility, observed in 10-15% among married couples is an important health problem. Therefore, qualities and quantities of the assisted reproduction techniques are developing. The aim of this study is to investigate the relationship between antiinflammatory parameters and TAC, which reflects the total of antioxidative defensive mechanisms of the body during IVF therapy.

IL-1RA, IL-10, fetuin A, Adiponectin to reflect the status of the antiinflammatory parameters, insulin related to some of them were determined by ELISA, TAC indicating the relationship between antiinflammatory profile and antioxidative system spectrophotometrically. Excell and SPSS were used for statistical evaluations.

In this study, during IVF therapy, clinical pregnancy rate and IVF success or in other words, live birth rate were determined as 30.8% and 23.1%, respectively. During the therapy, Adiponectin and IL-10 levels decreased ($p \leq 0.001$); insulin and TAC levels increased ($p \leq 0.02$). Increases observed in fetuin A levels were not statistically significant ($p \geq 0.05$). No correlation was detected in control group. However, significant correlations were observed between fetuin A and adiponectin as well as TAC in samples obtained prior to IVF therapy ($p \leq 0.05$). For the pregnant in this group, important correlations were detected between fetuin A and adiponectin as well as TAC, and between fetuin A and IL-10 ($p \leq 0.05$). There was also an association between fetuin A and TAC following IVF ($p \leq 0.01$). No correlation of fetuin A with these parameters was detected in non-pregnant group.

It was concluded that the relationship between fetuin A and the other parameters and particularly TAC during IVF therapy may be important to achieve live birth.

This study was supported by Istanbul University Research Projects Unit.

Project No: 4327

Key words: Adiponectin, Interleukin 10, fetuin A, Interleukin 1RA, Infertility

2. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite yani kısırlık bir yıl boyunca korunmadan ve yeterli sayıda cinsel ilişkide bulunulmasına karşın gebelik oluşmamasıdır. Evli çiftlerin %10-15' inde infertilite görülür. İnfertilite vakalarında, yaklaşık % 30-40 erkek, % 40-50 oranında kadın faktörü rol oynarken bazı çiftlerde ise her ikisinde birden sorun bulunur. Kadında yaygın infertilite nedenleri olarak ovulasyon bozuklukları, tüplere ve karındaki yapışıklıklara bağlı nedenler, endometriozis; erkekte ise varikosel, endokrin hipogonadizm, subklinik enfeksiyonlar, inmemiş testis, ereksiyon sorunu, hipospadias, immünolojik nedenler, sistemik hastalıklar ve obstrüktif patolojiler sayılabilir. Bu nedenle yardımcı üreme tekniklerine gereksinim söz konusudur.

İlk kez Patrick Steptoe ve Robert Edwards tarafından geliştirilen in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi sayesinde, 1978 yılında ilk tüp bebek doğmuştur (1). Günümüzde gebeliklerin %2-4'ü IVF gebeliğidir. İnfertiliteye yol açan nedenlere yönelik geçmişle ilgili sorgulama sonrasında, sadece üreme organlarının değil tüm vücudun değerlendirilmesine yönelik muayene, ultrasonografi (USG), hormonal testler, histerosalpingografi (HSG), laparoskopi ve histeroskopi gibi incelemeler yapılır. Sperm testi (semen analizi) de çok önemlidir.

Bu çalışmada; IVF uygulaması sırasında kadından kaynaklanan faktörlerin değerlendirilmesi öngörülmüştür. Bir bölümü yağ dokusu kaynaklı olan bu maddelerin, oksidan stresin oluşmasına karşı vücudun savunma mekanizmalarını toplu biçimde yansıtan total antioksidan kapasite (TAK) ile olan ilişkisinin antiinflamatuvar sisteme katkı sağlayan parametrelerle olan beraberliği konunun başka bir açıdan değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Bu bağlamda adiponektin, interlökin-10 (IL-10), interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), fetuin A ve TAK analizleri gerçekleştirilecektir. IVF uygulamasının başarılı olmasında antiinflamatuvar faktörlerin ve TAK katkı sağlayıp sağlamadıklarının belirlenmesi önemlidir.

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, endokrin ve sitokin sistemler arasındaki bazı ilişkiler ile ilgili henüz aydınlığa kavuşmamış yönlerin araştırılması, aydınlatılması ve elde edilen bulguların ışığı altında yorum yapılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

1978 yılında ilk bildirilen başarılı gebelikten sonra IVF ve embriyo transferi (IVF-ET) uygulamaları her geçen gün giderek artan bir kullanım alanı bulmaktadır (1). (Şekil 1).



Şekil 2.1. Tüp bebek (2)

İnfertilite, giderek yoğunlaşan çevre kirliliği ve diğer nedenlere bağlı olarak günümüzde oranı oldukça yükselmiş bir sağlık problemidir. İnfertilite kadın ya da erkek faktörüne bağlı ya da genel nedenlere bağlı ortaya çıkabilir (Tablo 1).

Tablo 2.1 : İnfertilitenin Nedenleri (3)

İnfertilitenin Genel Nedenleri	İnfertilitenin Kadına Bağlı Nedenleri
1-Tubal ve pelvik patoloji (%35)	1-Tubal ve pelvik patoloji (% 40)
2-Erkek faktörü (%35)	2-Ovulatuvar disfonksiyon (% 40)
3-Ovulatuvar Disfonksiyon (% 15)	3-Açıklanamayan infertilite (% 10)
4-Açıklanamayan İnfertilite (% 10)	4-Nadir problemler (% 10)
5-Nadir problemler (% 10)	

İnfertilite ile ilgili problemlerin üstesinden gelebilmek amacıyla tıp dünyasında, yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Bununla beraber, günümüzde her geçen gün yeni tekniklerin ve imkanların gelişmesine rağmen başarı oranları istenilen düzeylere gelmiş değildir. İlk IVF-ET bebeğinin 1978’de dünyaya gelmesi ile birlikte başarıyı etkileyen faktörler konusunda yoğun çalışmalar başlamıştır. Bu konuda her geçen gün yeni parametreler değerlendirilmeye alınmakta ve bazılarının etkisi kanıtlanırken, bazılarının da etkileri tartışmaya açık kalmaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri üzerinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir (4). Bu uygulamalardan biri olan IVF sonrasında transfer edilen embriyo sayısının optimizasyonu, sağlıklı doğumların gerçekleştirilmesi ve çoğul gebeliklerin en aza indirgenmesi gibi hedefleri kapsayan yeni önerilerin yer aldığı çalışmalar sürdürülmektedir. Bu teknikler gebelik şansının yakalanmasında infertil çiftlere fevkalade önemli fırsatlar sunmaktadır. İnfertilite ve yardımcı üreme konularında oksidan stres parametrelerinin uygulanan tekniklerin başarılı olması üzerine etkileri giderek önem kazanmaktadır. Reaktif oksijen molekülleri antioksidanlarca engellenebilmektedir.

TAK'nin fertilizasyon potansiyeli ile olan ilişkisi ve bu ilişkinin antiinflamatuvar faktörlerden bir ya da bir kaçının beraberliğinde güçlendirilip güçlendirilmeyeceğinin araştırılması ile bu parametrelerin oosit ve/veya embriyo kalitesi üzerine etkilerinin saptanması önemlidir. Çok sayıda hastalıklarla ilgisi olduğu belirlenen reaktif oksijen moleküllerinin kadın üreme sisteminde de fizyolojik ve patolojik rolü olduğu, yaşa bağlı fertilitede azalmanın, oksidan strese bağlı olabileceği yolunda görüşler bulunmaktadır.

Antioksidanların kadın infertilitesinde oksidan stresin olumsuz etkilerini azaltabilmesi söz konusudur. Konu antioksidan kapasite ve antiinflamatuvar faktörler açısından değerlendirildiğinde antioksidan profilin saptanmasının, oral antioksidan desteğinin ya da IVF ortamının antioksidanlarca desteklenmesinin tedavi stratejisine ışık tutabileceği ve embriyo gelişmesini olumlu yönlerde etkileyebileceği beklenmektedir. Antiinflamatuvar faktörler arasında fetuin A, IL-10, IL-1RA, adiponektin oldukça yoğun ilgi gören ve çeşitli patolojilerle olan birliktelikleri araştırılan parametrelerdir. Bu parametrelerin bazılarının insülin ile olan beraberlikleri de son yıllarda araştırılan konular arasındadır.

2.1. ADİPONEKTİN

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve arkadaşları tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin messenger (haberci) ribonükleik asit (mRNA)'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden bilimsel yayınlarda adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)", AdipoQ, APMI geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin'dir (5,6,7).

Adiponektinin Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması

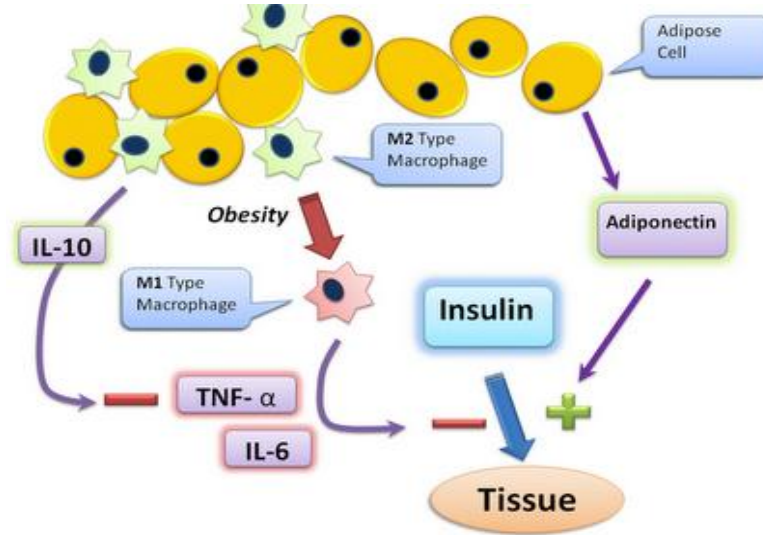
Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazını, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgü bir matriks proteindir. Adiponektin üretimi preadipositlerden olgun adipositlere farklılaşma süreci sırasında artar. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin % 0,01'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (8).

Adiponektin ayrıca insülin duyarlılığını artırıcı bir etkiye sahiptir. Bir çok çalışma bu etkinin karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğunu göstermiştir. Adiponektin karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretim hızını azaltır. Glukoz alım hızını, glikoliz ya da glikojen sentezini ise etkilemez. Kısacası glukoz üretimini, periferik glukoz alımını etkilemeden azaltır. Farelere adiponektin uygulandığında iskelet kasında insülin reseptöründeki tirozin fosforilasyonu artar ve plazma glukoz seviyesi azalır. Vücut kitle indeksi (VKİ)'nden bağımsız olarak tip II diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre plazma adiponektin konsantrasyonu azalmıştır. Kronik insülin direnci tip II diyabette azalmış plazma adiponektin düzeyleri ile ilgilidir (8,9,10,11).

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı diğer hormonlar tarafından düzenlenir (Şekil 2). Ayrıca bazı ilaçların ve diğer bazı faktörlerin de düzenleme üzerinde etkili oldukları yolunda bilgiler bulunmaktadır (8,12).

a) **İnsülin:** 3T3-L 1 hücrelerinde yapılan bir çalışmada kronik insülin tedavisinin doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir.

b) **TNF- α :** Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), adiponektin ekspresyonunu doza ve zamana bağımlı olarak baskılar.



Şekil 2.2. İnterlökin 10, adiponektin, proinflammatuar faktörler ve insülin etkisi (13)

c) **Glukokortikoidler:** In vivo olarak glukokortikoidler insülin direncine neden olurlar. Deksametazon, adiponektin geninin potansiyel bir baskılayıcısıdır. Adiponektin geni üzerindeki insülin, TNF- α ve deksametazonun negatif etkisi geri dönüşümlüdür.

d) **Androjenler:** Testosteron ve 5 α -hidroksi-testosteron plazma adiponektin düzeylerini azaltır. Androjene bağlı düşük plazma seviyesi erkeklerdeki yüksek ateroskleroz ve insülin direnci ile ilgilidir.

e) **İlaçlar:** Tiazolidinedionlar (TZD), adiponektin gen transkripsiyonunu ve salınımını doza ve zamana bağımlı olarak artırır. TZD'ler insülin duyarlılığını PPAR- γ aracılığı ile düzeltirler. Normal glukoz toleranslı kişilerde rosiglitazon ile 14 günlük tedavi sonucunda plazma adiponektin düzeyinin % 30 artış kaydettiği gösterilmiştir.

f) **Diğer:** Adiponektin gen transkripsiyonu β -adrenerjik agonistler ve dibutiril-cAMP tarafından azaltılmakta, Insulin-like growth factor (IGF-1) uyarısı ile artırılabilir.

2.2 İNTERLÖKİN 10 (IL 10)

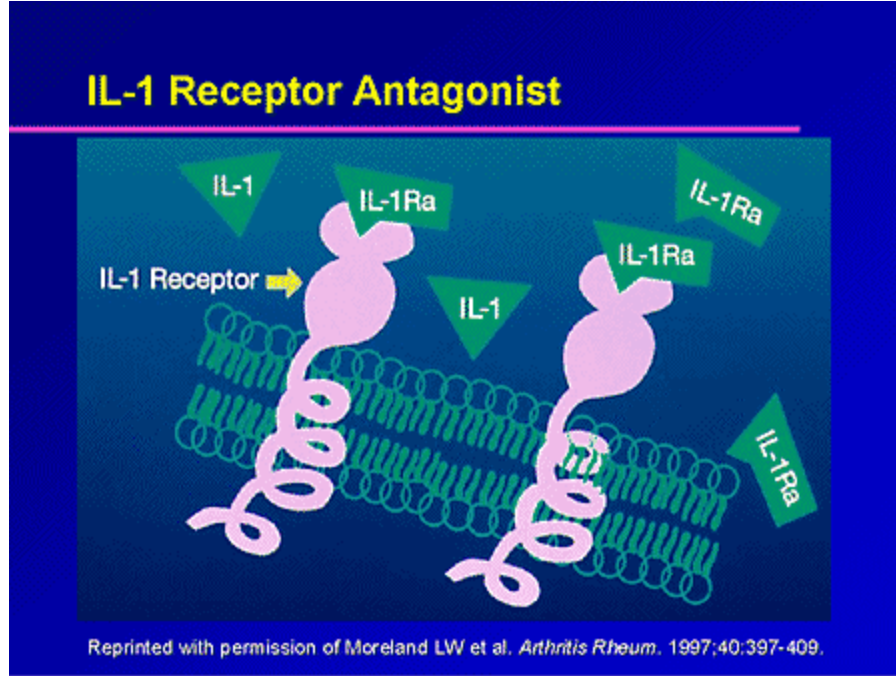
IL-10, B lenfosit kaynaklı T lenfosit büyüme faktörü ve sitokin sentez inhibitör faktörü olarak bilinir. Aktifleşmiş mononükleer hücreler, CD4+, CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden sentez edilir. Esas biyolojik fonksiyonu inflamatuvar yanıtı sınırlamak ve sonlandırmak, proinflamatuvar sitokin salınımını engellemek ve T hücreleri, B hücreleri, natural killer (NK) hücreler, mast hücreleri, granulositler ve antijen sunan hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenlemektir (14).

IL-10'un biyolojik etkisi oldukça karmaşıktır. IL-10 etkisini, antijen spesifik T hücre proliferasyonunu azaltarak, NK hücrelerinin IL-2'ye yanıt olarak interferon gamma (INF- γ) üretimini engelleyerek ve monositlerin IL-4 ve INF- γ 'ya yanıt olarak MHC tip II reseptör sunumunu engelleyerek gösterir. IL-10, humoral immüniteden sorumlu yardımcı T hücreleri TH2 tarafından salındığından ve hücrel immüniteden sorumlu T hücreleri TH1'lerin INF- γ gibi sitokinlerinin üretimini engellediğinden T hücre çapraz düzenleyici faktörü olarak değerlendirilmiştir (15).

Bunların yanısıra, IL-1 RA, çözülmüş TNF- α reseptörü ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü gibi bir çok antiinflamatuvar proteinin sunumunu artırır. Bu kadar immün sistem inhibisyonu etkisine rağmen IL-10 aynı zamanda B lenfositleri üzerinde MHC tip II reseptör sunumunu arttırıcı ve T hücre büyümesi ve sitotoksik T hücre farklılaşmasını sağlayıcı etkiye sahiptir (16,17).

2.3. İNTERLÖKİN 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (IL 1 RA)

IL-1RA, proinflamatuvar sitokin IL-1'in doğal bir antagonistidir ve inflamatuvar cevapların düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durum, septik şokta sensitivitesinin artması ve inflamatuvar hastalıkların kendiliğinden gelişmelerine yatkınlık gibi kanıtlarla desteklenmektedir (18,19). (Şekil 3).



Şekil 2.3. İnterlökin 1 ve interlökin 1RA antagonisti (20)

Luheshi ve arkadaşlarının bulgularına (21) dayanarak IL-1RA'nın enerji hemostazında da düzenleyici rol oynadığı düşünülebilir. Bu yazarlar, leptinin hipotalamik etkisinin büyük oranda IL-1 etkisine bağlı olduğunu ve IL-1RA'nın serebral venriküllere enjekte edilmesi ile leptine bağlı besin alımının azalmasını inhibe ettiğini ve vücut ısısının % 60 daha fazla arttığını göstermişlerdir.

Leptine bağlı artan IL-1RA salınmasının besin alımında IL-1'in hipotalamusa yaptığı etkiye antagonist etki yaptığı yolunda görüşler bulunmaktadır. İnsanda gözlenen obezitenin en önemli göstergelerinden olan leptinin eksikliğinin ya da leptine karşı direnç oluşması nedeniyle hipotalamusun leptine duyarlılığının düzenlenmesini sağlayan faktörlerin önemi söz konusu olmaktadır. İnsan üzerinde yapılan bazı çalışmalar, leptinin kandan beyin omurilik sıvısına geçmesinin sınırlı ölçüde olduğunu

göstermişlerdir. Bununla beraber halen bu mekanizmanın önemi tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Başka metabolik faktörlerin, leptin sinyalinin fonksiyonel açıdan kusurlu olmasına katkı sağladıkları düşünülmektedir (21).

Ayrıca son zamanlarda insan monositik hücrelerinin, fonksiyonel leptin reseptörlerini eksprese ettiği ve leptinin IL-1RA'nın eksprese olmasında ve salınmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. IL-1RA'nin antiinflamatuvar ve büyük olasılıkla antiteratojenik özelliği olmasına rağmen, kemirgenlerde leptinin işlevini hipotalamik düzeyde engellediği de gösterilmiştir. Bu nedenle, IL-1RA düzeylerinin obezite gibi hiperleptinemik durumlarda artıp artmadığı incelenmektedir (22).

2.4. İNSÜLİN

Kan glukoz konsantrasyonunu düşüren pankreasın β hücreleri tarafından üretilen protein yapılı bir hormon olan insülin, 51 aminoasitden oluşur ve 5.734 kDa molekül ağırlığındadır. İnsülin, A ve B olarak isimlendirilen iki zincirden oluşur ve bu iki zincir, A7' yi B7'ye ve A20'yi B19'a bağlayan zincirler arası iki disülfid köprüsü ile birbirlerine bağlanmıştır, ayrıca A zincirinin altıncı ve onbirinci aminoasitleri arasında üçüncü bir disülfid bağı daha bulunmaktadır. İnsülin preprohormon olarak sentezlenir, 23 aminoasitlik pre ya da öncü dizisi, molekülü endoplazmik retikuluma yöneltir ve burada bu kısım uzaklaştırılır ve proinsülin oluşur. Proinsülin molekülü, bir dizi noktaya özgü peptid kırılmaları sonucunda eşmolar miktarda C-peptid ve olgun insülin oluşturur. İnsan insülin geni, kromozom 11'in kısa koluna lokalizedir. İnsülin salgılanması çok duyarlı bir şekilde düzenlenir ve insan pankreası günde, 40-50 ünite insülin salgılar. İnsülin salgılanmasının en önemli fizyolojik düzenleyicisi plazma glukoz derişimindeki artıştır, ayrıca hormonal faktörler (başta adrenalin olmak üzere α -adrenerjik agonistler insülin salınımı inhibe ederken, β -adrenerjik agonistler hücre içi c AMP'yi artırarak insülin salınmasını uyarır) ve farmakolojik ajanlar da insülin salınımını düzenler. İnsülinin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında merkezi rolü bulunur ve insülin eksikliği durumunda; glukozun hücre içine girişinde azalma, glukozun çeşitli dokular tarafından kullanımında azalma ve karaciğer tarafından aşırı glukoz üretimi (glukoneogenez) gerçekleşir ve DM' un esas göstergesi olan hiperglisemi gerçekleşir (23, 24).

İnfertilitenin nedenlerinden biri olan Polikistik Over Sendromu (PCOS)'nda

insülin direncinin primer nedeni bilinmemekle beraber, insülinin p450c17alfa enzim sistemini indükleyip teka ve adrenal hücrelerden androjen yapımını artırarak PCOS'un kliniğinde rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir(25).

PCOS'un yol açtığı, anovulasyon, infertilite, hiperandrojenizm gibi sorunlarda, insülin direncinin temel rol oynadığı gösterilmiştir.

İnsülin birçok yolla endojen androjen üretimini artırır. Periferik direnç nedeniyle insülin düzeyleri artar, artan insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve Luteinizan Hormon (LH) stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinden androjen üretimini artırır (26). Artmış insülin aynı zamanda karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltır ve dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri artmış olur (27,28). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül maturasyonu ve steroidogeneizde önemli düzenleyici rol oynayan IGF-1 ve IGF-2 nin artmasına yol açar (29,30).

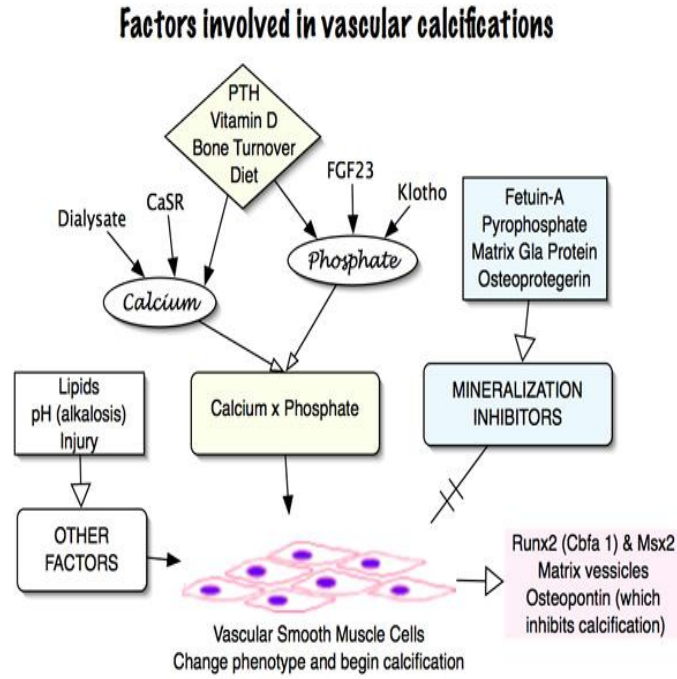
İnsülinin bir etkisi de sitokrom p-450c enzim aktivitesini arttırmaktır, over ve adrenal steroid hormon sentezinde görevli bu enzimin artmasıyla androjen düzeyleri artar (31). İntraovaryen androjen artışı granuloza hücrelerinin apoptozu ile karakterize foliküler atreziye yol açar. Ovulasyon gerçekleşemez, stroma miktarı artar ve artan stromada LH ya yanıt olarak androjen sekresyonu devam eder (28).

2.5. FETUİN A

Fetuin A kemik dışı ve vasküler kalsifikasyonları önleyen bir glikoproteindir (Şekil 4). Serum düzeylerinin sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında Arteriosklerozlu hastalarda daha düşük olduğu yönünde bilgiler bulunmaktadır. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetmezliği olan bireylerde serum fetuin A düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir (32,33,34,35,36).

Fetuin A in vitro şartlarda insülin reseptörüne bağlanıp insülin aktivitesini inhibe eden karaciğer tarafından salgılanan sekretuar bir glikoproteindir. Serum fetuin A düzeyinin diğer insülin direnci belirteçlerinden bağımsız olarak diyabet ile ilgili olması söz konusudur. Tip 2 DM, obezite prevalansının artması sonucu global bir epidemiy haline gelmiştir. Bununla birlikte her obez vakada DM gelişmemektedir, genetik yatkınlık önemli bir faktördür. Son gelişmelere rağmen vakalardaki klinik fenotip farklılığı hala bilinmemektedir. In vitro çalışmalarda, fetuin A kas ve yağda tirozin kinaz

insulin reseptörüne geri dönüşümlü olarak bağlanır ve aşağı doğru basamaklı sinyalizasyonu azaltır, bu da hedef hücrede insulin direncine neden olur. Bazı çalışmalarda, yüksek fetuin A düzeyinin insulin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiş, bununla birlikte, fetuin A ve tip 2 DM insidansı arasındaki ilişki konusunda bazı belirsizlikler söz konusudur(37).



Şekil 2. 4. Vasküler kalsifikasyonla ilgili faktörler ve bir inhibitör olarak fetuin A (38)

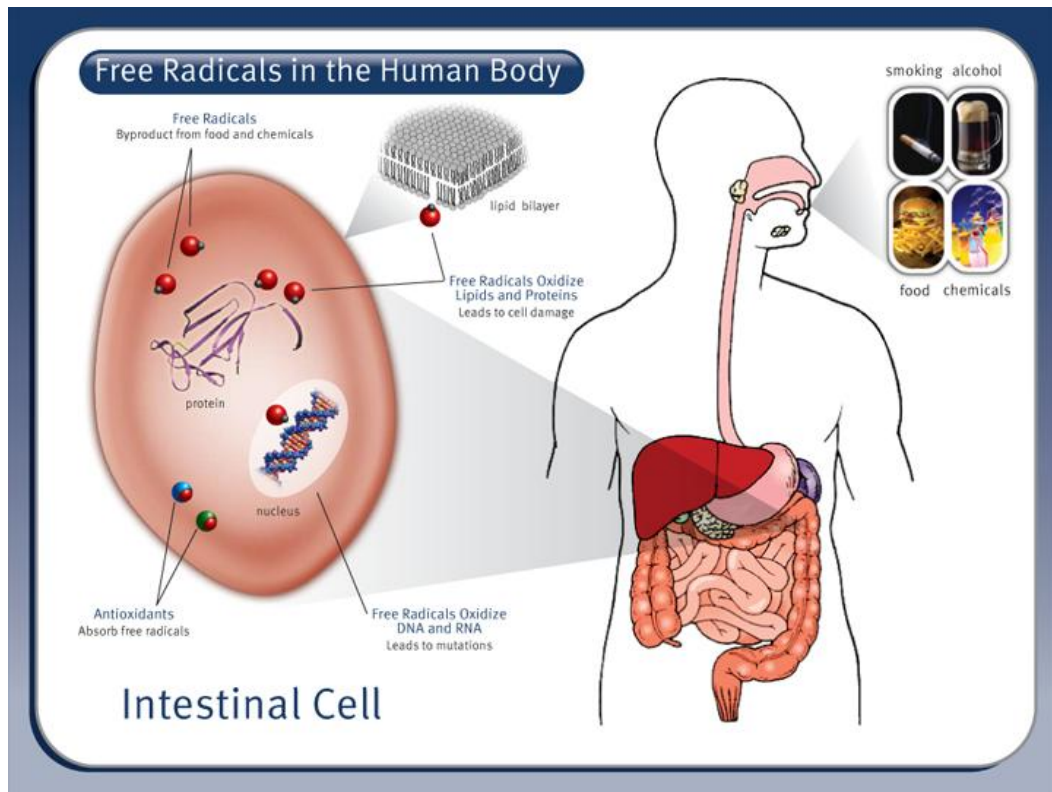
Fetuin A fetal gelişim sürecinde bir çok doku tarafından bol miktarda sentezlenir. Yetişkinde ise çoğunlukla karaciğerde üretilir. Fetuin A geni baskılanan farelerde ilerleyici, ölümcül yumuşak doku (Böbrek, testis, deri, kalp ve damarlar) kalsifikasyonları görülmüştür (39).

2.6. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAK)

Serbest radikaller dış kaynaklı faktörlerin etkisiyle vücutta çeşitli metabolik yollar sırasında oluşabilen ve hücre elemanlarına zarar verebilen reaktif moleküllerdir (Şekil 5).

Organizma zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (40,41). Oksidatif stres ise serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine

bozulmasıdır. Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir. Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidanlar denge halindedir. Örneğin, diyabet gibi hastalıklarda bu dengenin serbest radikaller lehine bozulmuş olması diyabetin komplikasyonlarına neden olmaktadır (40,41,42). Dışardan antioksidanlar verilerek, antioksidan mekanizmaların daha aktif hale getirilmesi ile bozulmuş olan dengenin antioksidanlar lehine artırılması serbest radikallerin etkilerinin ve söz konusu komplikasyonların üstesinden gelinmesine yardımcı olabilir (40).



Şekil 2.5 . Serbest radikallerin etkileri (43)

Serbest radikallerin de içinde yer aldığı reaktif oksijen türevlerinin üretimi ile infertilite arasında bazı beraberlikler söz konusudur (Şekil 6). Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile hidrojen peroksit molekülünün aşırı miktarlarda üretilmesine neden olan ilaçlar, çevre kirliliği, sigara kullanımı gibi nedenlerin yanında konu ile ilgili diğer bazı faktörler Şekil 6 'da gösterilmiştir. Bu moleküllerin aşırı yapılması sonucu ortaya çıkan oksidan stres, lipid peroksidasyonunun yanı sıra, protein ve DNA hasarlarına yol açtığından vücutta infertiliteye yol açan bazı kusurların nedeni de olması söz konusudur.



Figure 1 – Association of increasing reactive oxygen species (ROS) production with infertility.

Şekil 2.6. Reaktif oksijen türevleri, etkileri ve infertilite ile ilişkileri (44)

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler (45,46,47,48,49,50).

1. Temizleme etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından gerçekleştirilir.

2. Baskılama etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve fitokimyasalların bir sınıfı olan flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma etkisi

4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleme şeklinde olan bu etki hemoglobinin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır.

Antioksidan mekanizmaları kısaca; aşağıdaki başlıklar altında gruplandırılabilir.

2.6.1. ANTİOKSİDAN ENZİMLER

Oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Sayıları oldukça fazla olmakla beraber, en fazla bilinenlerden bazıları aşağıda sıralanmıştır.

(1). Süperoksid Dismutaz

Zn/Cu- ve Mn- olmak üzere iki tipi olan ve bu nedenle metalloprotein sınıfına dahil olan SOD bir süperoksid molekülünü O₂ molekülüne yükseltirken, diğer süperoksid molekülünü H₂O₂'e indirger.

(2). Katalaz

Her biri bir prostetik grup olan ve yapısında Fe⁺³ bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. Peroksizomlarda bulunur. SOD'ın oluşturduğu H₂O₂'i katalaz peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar.

(3). Glutasyon Peroksidaz

Her birinde selenosistein içeren 4 alt birimden oluşur. Redükte glutasyonu yükseltirken H₂O₂'i de suya çevirir ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur.

(4). Glutasyon Redüktaz

Yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş hale çeviren 2 altbirimden oluşmuş bir dimerdir.

(5). Glutasyon S-Transferaz (GST)

Toksik metabolitlerle glutasyonun konjugasyonunu kataliz eden GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir.

2.6.2 ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER

(1). E Vitamini

Membranlarda oksijen radikallerinin ana temizleyicisidir. En aktif formu α-tokoferol olup yağda eriyen bir vitamindir. Rejenerasyonu için C vitaminine gereksinim duyar.

(2). A Vitamini

Yağda eriyen bir diğer vitamin olan vitamin A; görme, üreme, büyüme ve epitel dokunun sağlamlığı için gerekli olan bileşikler arasında yer alır.

(3). C Vitamini

Askorbik asid, moleküler oksijen, nitrat, sitokrom a ve c gibi bileşiklerin indirgenmesine neden olan ve sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme özelliğine sahip olan suda eriyen bir vitamindir.

2.6.3 GLUTATYON VE DİĞERLERİ

Okside (G-S-S-G) ve redükte (GSH) olmak üzere iki formda bulunur. Redükte formu hücre içerisinde bulunan en güçlü antioksidanlarda biridir. Endojen üretilen peroksidleri kendisi okside hale geçerek indirger ve zararsız hale getirir.

Glutatyonun yanısıra vücutta melatonin, serotonin, bilirubin, ürik asit, allopurinol, lipoik asit vb çok sayıda antioksidan özelliğinin olduğu bilinen ve vücudun antioksidan savunma sisteminin üyeleri olan moleküller bulunmaktadır.

2.6.4. EKSOJEN ANTIOKSİDAN MADDELER

Bu grupta liste edilen maddelere her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. Bu grupta yer alan moleküllerden bazıları anjiyotensin konvertaz enzim inhibitörleri, sülfanilüreler, metformin, pentoksifilin şeklinde sıralanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite şikayeti ile başvuran çiftlerden en az 3 yıllık evli olma, 5 yıllık sosyal güvencesi bulunma, 23 yaşından büyük, 40 yaşından küçük olma, tüp bebek yapılma endikasyonu tubal faktör ya da erkek faktörü olmayan vakalarda, daha önceden iki kez aşılama yapılmış olması şartlarını sağladığı belirlenen 70 kadının, çalışma kapsamına alınmak üzere uygunluklarının saptanması, tetkiklerinin yapılması ve ilgili tedavilerinin başlatılması öncesinde kanları alındı.

Bu kanlar, IVF tedavisine başlanmadan önce alınan örnekler olup çalışma kapsamında "IVF öncesi örnekler" olarak işlem gördü. Süreci başarıyla tamamlayan ve tedaviye uygun yanıtı veren 26 kadından IVF uygulamasının 15. günü alınan kanlar "IVF sonrası örnekler" olarak çalışma kapsamında işlem gördü. Yaş, VKİ değerleri çalışma gruplarına uygun olan ve aralarında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmayan daha önceden tedaviye gereksinim duymadan doğum yapmış 26 kadın ise kontrol grubu olarak değerlendirildi.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na infertilite şikayeti ile başvuran çiftlerden, 26 bayan hasta ile ilgili Antropometrik ölçüler ve demografik karakteristik özelliklerin yanı sıra başvuru anında yapılan tetkiklerin sonuçları (hormon değerleri, USG, gerekli vakalarda seroloji ve HSG sonuçları...) kayıt edildi. Bu bağlamda; yaş, kilo, boy, anamnez, erkeklerle ilgili özellikler (spermiyogram, gerekli vakalarda seroloji vb.) gibi sorunun kaynağını aydınlatmaya yönelik analizler yapıldı. Bu hastalardan IVF tedavisine başlamadan önce ve IVF uygulamasının 15. günü alınan kanlara ilişkin serum örnekleri, santrifüjde ayrılarak ve analizler gerçekleşinceye kadar Biyokimya Anabilim Dalında bulunan – 80 °C' de derin dondurucuda usulüne uygun biçimde depolandı.

Cihaz ve Aletler

Yöntemler bölümünde ayrıntılı olarak belirlenen analizler Biyokimya Anabilim Dalında bulunan cihazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında kullanılan otomatik ve normal pipetler, santrifüj, vb kimyasal malzemeler, deiyonize su Anabilim Dalı tarafından tedarik edilmiştir.

Cihazlar

- ELISA
- ELİSA Yıkayıcısı
- Spektrofotometre
- Karıştırıcı
- Buzdolabı
- Derin Dondurucu

Kimyasal Maddeler ve Kitler

<u>Kit Adı</u>	<u>Kit Markası</u>	<u>Katalog No</u>
AssayMax Human Adiponectin Elisa Kit	Assaypro	EA2500-1
AssayMax Human Interleukin-10 Elisa Kit	Assaypro	EI3010-1
Human IL-1RA Elisa Kit	RayBio	ELH-IL1RA-001
Insulin Elisa Kit	DRG	1825
AssayMax Human alpha 2-HS glycoprotein Elisa Kit	Assaypro	EG3501-1
Antioxidant Assay Kit	Cayman	709001

Yöntemler

Tez projesi kapsamında ölçülen her bir parametre için analizin yapıldığı günün öncesinde her bir kite özgü bir çalışma planı hazırlandı. Kontrol ve hasta serumları uygun biçimde numaralandırılarak, 96 adet kuyucuğun kağıt üzerinde planı ve dağılımı, birinci aşamada ve ikinci aşamada elde edilen serumlar ile standart çözeltiler, hepsi bir arada bulunacak şekilde yapıldı.

Analizin yapılacağı gün derin dondurucudan çıkarılan serum örnekleri gerekli sulandırılmalar yapılarak plaklardaki kuyucuklara uygulandı. Her bir kit prospektüsündeki talimatlar izlenerek aşamalar tamamlandı. İnkübasyon sonrası renklendirme periyodunu takiben stop çözelti kullanılarak analiz sonuçlandırılıp, her bir kuyucuktaki örneğe ait absorbans düzeyleri okuyucuda okunarak kaydedilip, daha sonra oluşturulan standart eğri yardımı ile hesaplamalar yapılarak konsantrasyon değerleri saptandı.

IVF uygulaması sırasında antiinflamatuvar faktörler ve TAK profillerinin araştırıldığı bu tez çalışmasında, antiinflamatuvar faktörlerden IL 10, IL-1RA, insülin, adiponektin ve fetuin A düzeyleri ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemiyle, TAK düzeyleri ise spektrofotometrik prensiple belirlenmiştir.

3.1. ADİPONEKTİN ÖLÇÜMÜ (51)

3.1.1. Prensip

Bu yöntem 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde adiponektin' e özgü bir antikor kaplanmış 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde gerçekleştirilir. Örnekte bulunan adiponektin poliklonal antikorlar tarafından kuyucuklara bağlanır. Kuyucukların yıkanmasını takiben biyotine bağlı antihuman adiponektin' e antikorunu ilave edilir. Bağlanmamış biyotinlenmiş antikorun yıkanma sonrasında streptavidin peroksidaz konjugatı kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar yeniden yıkanır. Peroksidaz enzim substrat çözeltisi kuyucuklara ilave edilir. Meydana gelen renk bağlanmış adiponektin ile doğrudan orantılıdır. Durdurma çözeltisi rengi maviden sarıya dönüştürür. Renk şiddeti 450 nm'de okunur.

3.1.2.Reaktifler

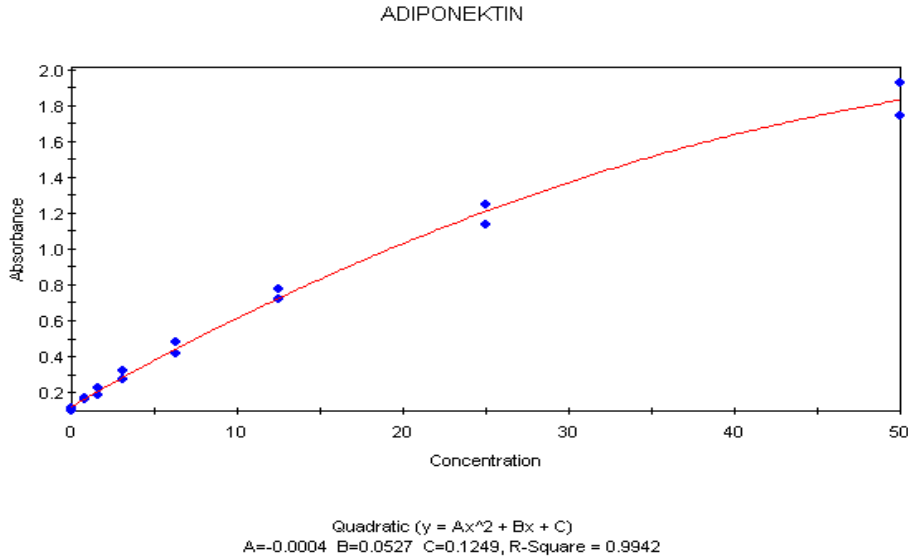
1. Adiponektin Mikroplaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Biotinlenmiş adiponektin antikoru
5. Karışım çözeltisi
6. Streptavidin-peroksidaz konjugatı
7. Kromojen substrat
- 8.Durdurma çözeltisi

3.1.3.Deneyin Yapılışı

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 50'er µl standart ve 1/500 oranında dilüsyon yapılmış örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
3. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanmış biyotin antikoru eklenerek oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
4. Her kuyucuğa 50 µl streptavidin-peroksidaz konjugatı ilave edilerek 10 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
5. Her kuyucuğa 50 µl kromojen substrat ayırıcı ilave edilerek 10 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
6. Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.1.4.Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorbanları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart değeri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorbanları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.1. Adiponektin standart eğrisi

3.2. İNTERLÖKİN 10 (İL 10) ÖLÇÜMÜ (52)

3.2.1. Prensip

Bu yöntem 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde İL 10' a özgü bir antikor kaplanmış 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde gerçekleştirilir. Örnekte bulunan İL 10 monoklonal antikorlar tarafından kuyucuklara bağlanır. Kuyucukların yıkanmasını takiben biyotine bağlı antihuman İL 10' a antikorunu ilave edilir. Bağlanmamış biyotinlenmiş antikorun yıkanma sonrasında streptavidin peroksidaz konjugatı kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar yeniden yıkanır. Peroksidaz enzim substrat çözeltisi kuyucuklara ilave edilir. Meydana gelen renk bağlanmış İL 10 ile doğrudan orantılıdır. Durdurma çözeltisi rengi maviden sarıya dönüştürür. Renk şiddeti 450 nm'de okunur.

3.2.2. Reaktifler

1. IL-10 Mikroplaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Biotinlenmiş antihuman IL 10 antikorunu
5. Karışım çözeltisi
6. Streptavidin-peroksidaz konjugatı
7. Kromojen substrat
8. Durdurma çözeltisi

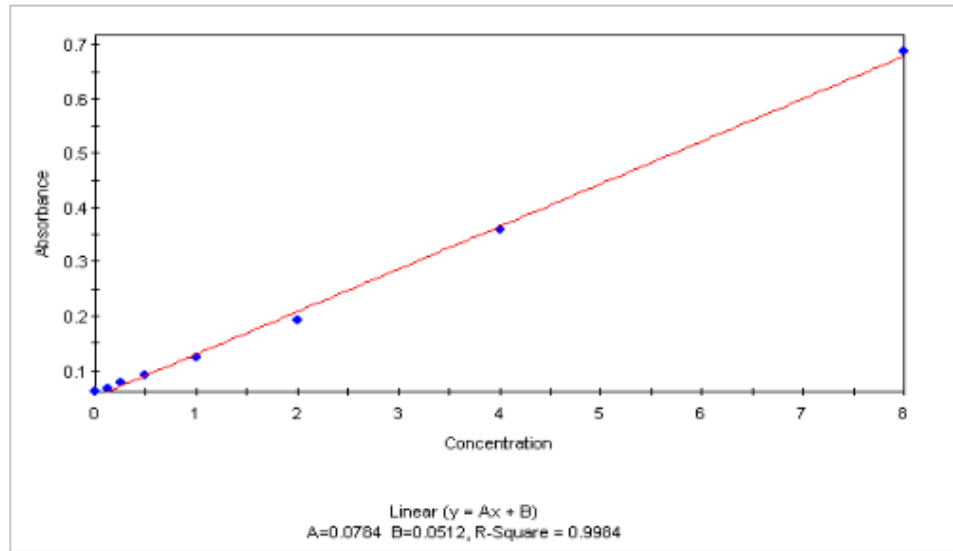
3.2.3. Deneyin Yapılışı

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 50'er µl standart ve örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir.
3. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanmış biyotin antikoru eklenerek oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir.
4. Her kuyucuğa 50 µl streptavidin-peroksidaz konjugatı ilave edilerek 30 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
5. Her kuyucuğa 50 µl kromojen substrat ayracı ilave edilerek 10 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
6. Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.2.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorbansları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart değeri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorbansları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.

INTERLÖKİN 10



Şekil 3.2. IL-10 standart eğrisi

3.3. İNTERLÖKİN 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (IL 1 RA) ÖLÇÜMÜ (53)

3.3.1. Prensip

Bu yöntem 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde IL 1 RA' ya özgü bir antikor kaplanmış 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde gerçekleştirilir. Örnekte bulunan IL 1 RA immobilize antikorlar tarafından kuyucuklara bağlanır. Kuyucukların yıkanmasını takiben biyotine bağlı antihuman IL-1RA antikorunu ilave edilir. Bağlanmamış biyotinlenmiş antikorun yıkanma sonrasında HRP-konjuge streptavidin kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar yeniden yıkanır. 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) substrat çözeltisi kuyucuklara ilave edilir. Meydana gelen renk bağlanmış IL 1 RA ile doğrudan orantılıdır. Durdurma çözeltisi rengi maviden sarıya dönüştürür. Renk şiddeti 450 nm'de okunur.

3.3.2.Reaktifler

1. IL-1 RA Mikroplaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Dilüent A
5. Dilüent B
6. Biotinlenmiş antihuman IL 1 RA antikorunu
7. HRP-streptavidin konjugatı
8. TMB tek adım substrat
9. Durdurma çözeltisi

3.3.3.Deneyin Yapılışı

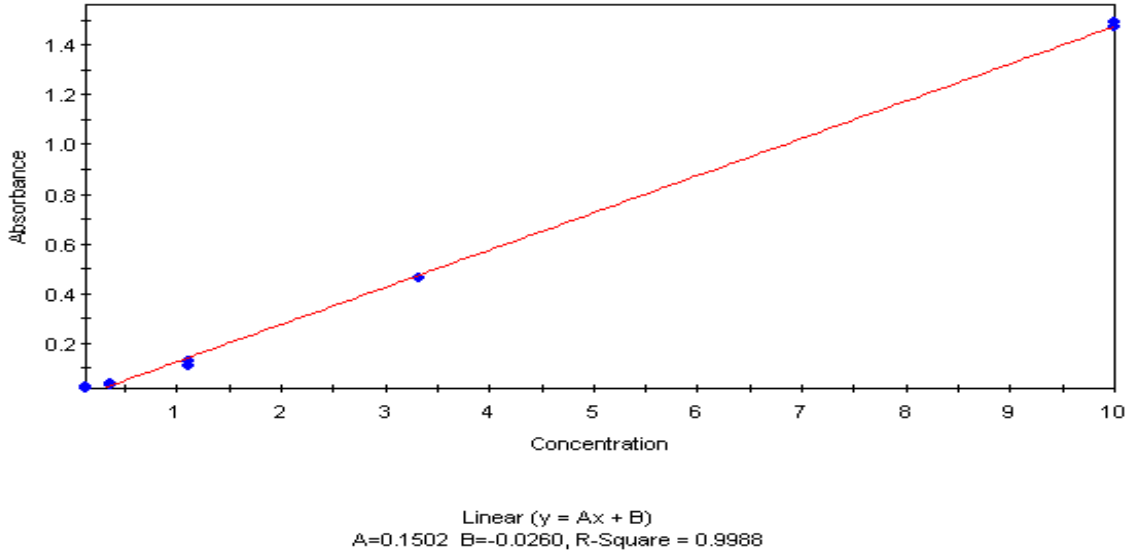
1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 100'er µl standart ve örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edilir.
3. Her kuyucuğa 100 µl hazırlanmış biyotin antikorunu eklenerek oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
4. Her kuyucuğa 100 µl streptavidin çözeltisi ilave edilerek 45 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
5. Her kuyucuğa 100 µl TMB tek adım substrat ayırıcı ilave edilerek 30 dk oda

sıcaklığında inkübe edilir. Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.3.4.Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorbanları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart değeri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorbanları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.

INTERLÖKİN 1 RA



Şekil 3.3. IL-1RA standart eğrisi

3.4. İNSÜLİN ÖLÇÜMÜ (54)

3.4.1.Prensip

Bu yöntem 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde insüline özgü bir antikor kaplanmış 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde gerçekleştirilir. Örnekte bulunan insülin monoklonal antikorlar tarafından kuyucuklara bağlanır. Kuyucukların yıkanmasını takiben peroksidaz-konjugatı ilave edilir. Bağlanmamış antikorun yıkanma sonrasında TMB kuyucuklara pipetlenir yıkanır. Meydana gelen renk bağlanmış İnsülin ile doğrudan orantılıdır. Durdurma çözeltisi rengi maviden sarıya dönüştürür. Renk şiddeti 450 nm'de okunur.

3.4.2. Reaktifler

1. İnsülin Mikroplaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Enzim konjugat
5. Karışım çözeltisi
6. TMB Substrat
7. Durdurma çözeltisi

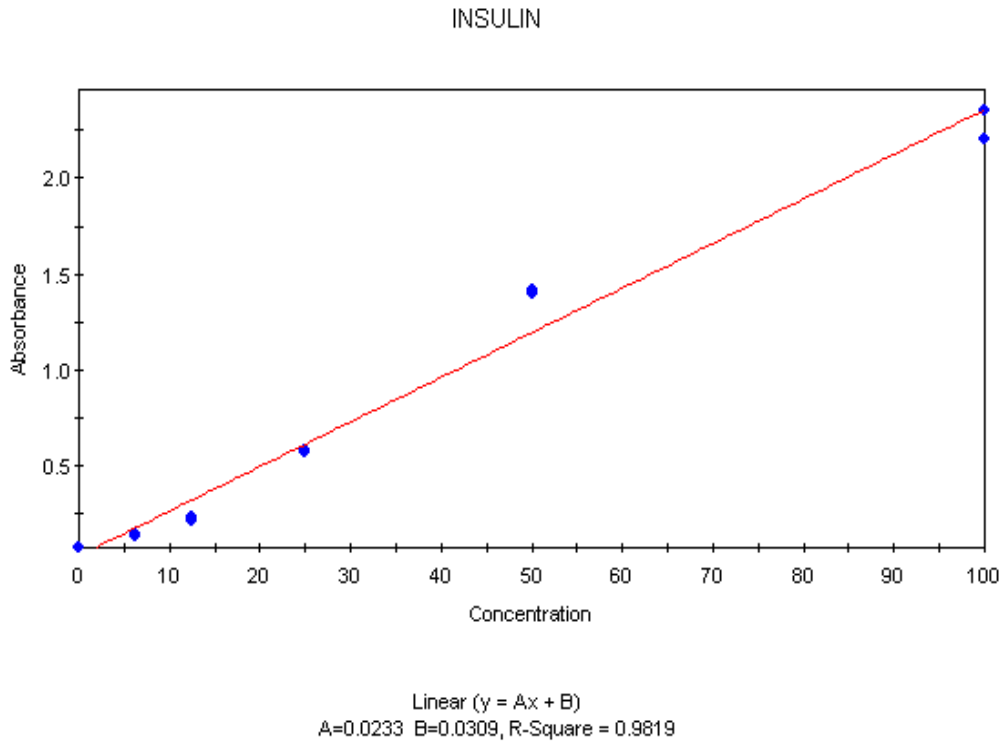
3.4.3. Deneyin Yapılışı

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 25'er µl standart ve örnekler ilave edilir,.
3. Her kuyucuğa 100 µl enzim konjugatı eklenerek oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
4. Her kuyucuğa 200 µl TMB substratı ilave edilerek 15 dk oda sıcaklığında inkübe edilip 5 saniye çalkalayıcıda bekletilir.

Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.4.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorbansları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart değeri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorbansları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.4. İnsülin standart eğrisi

3.5. FETUİN A ÖLÇÜMÜ (55)

3.5.1 Prensip

Bu yöntem 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde Alfa-2-HS-Glikoproteine özgü bir antikor kaplanmış 96 kuyucuğu bulunan bir plaka üzerinde gerçekleştirilir. Örnekte bulunan Alfa-2-HS-Glikoprotein poliklonal antikorlar tarafından kuyucuklara bağlanır. Kuyucukların yıkanmasını takiben biyotine bağlı antihuman Alfa-2-HS-Glikoprotein antikorunu ilave edilir. Bağlanmamış biyotinlenmiş antikorun yıkanma sonrasında streptavidin peroksidaz konjugatı kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar yeniden yıkanır. Peroksidaz enzim substrat çözeltisi kuyucuklara ilave edilir. Meydana gelen renk bağlanmış Alfa-2-HS-Glikoprotein ile doğrudan orantılıdır. Durdurma çözeltisi rengi maviden sarıya dönüştürür. Renk şiddeti 450 nm'de okunur.

3.5.2.Reaktifler

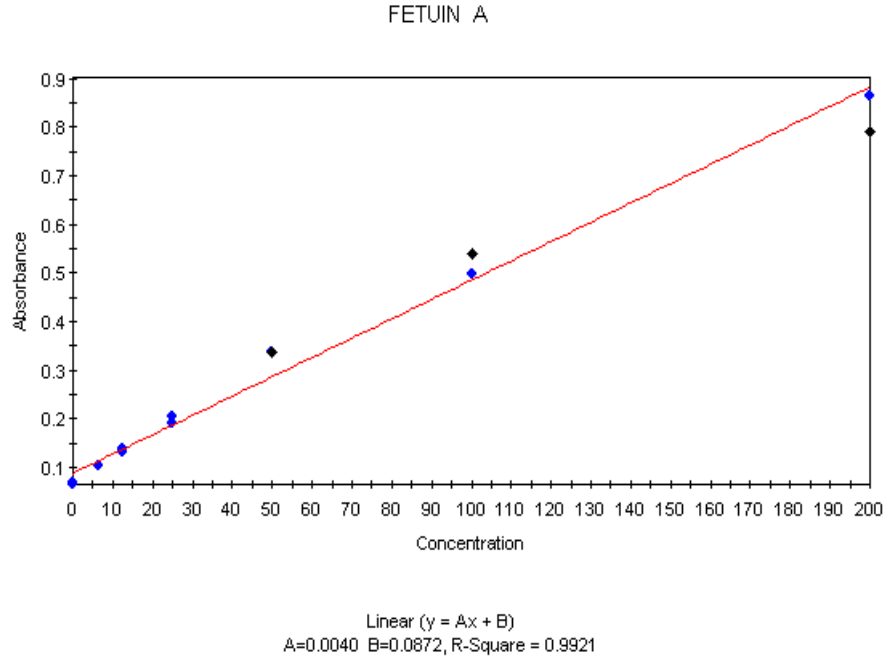
1. Alfa-2-HS-Glikoprotein Mikroplaka
2. Yıkama çözeltisi
3. Standartlar
4. Biotinlenmiş antihuman Alfa-2-HS-Glikoprotein antikoru
5. Karışım çözeltisi
6. Streptavidin-peroksidaz konjugatı
7. Kromojen substrat
8. Durdurma çözeltisi

3.5.3.Deneyin Yapılışı

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 50'er µl standart ve 1/10000 oranında dilüsyon yapılmış örnekler ilave edilip oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir.
3. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanmış biyotin antikoru eklenerek oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
4. Her kuyucuğa 50 µl streptavidin-peroksidaz konjugatı ilave edilerek 30 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
5. Her kuyucuğa 50 µl kromojen substrat ayıracı ilave edilerek 15 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
6. Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi ilave edilerek bekletilmeden 450 nm'de okunur.

3.5.4.Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorbansları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart değeri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorbansları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.5. Fetuin A standart eğrisi

3.6. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAK) ÖLÇÜMÜ (56)

3.6.1. Prensipte

Bu yöntem, serumdaki TAK'nin ölçülmesi amacıyla kullanılır. Örneklerdeki antioksidanların, ABTS (2,2'-Azino-di [3-ethylbenzthiazoline sulphonate])'ın $ABTS^{\cdot+}$ 'a metmiyoglobin tarafından oksidasyonunu inhibe etmeleri esasına dayanır. Oluşan $ABTS^{\cdot+}$ miktarı 750 nm ya da 405 nm de absorbansları okunarak kaydedilir. Kullanılan reaksiyon şartları altında örneklerde bulunan antioksidanlar, örneklerin total antioksidan düzeyleri ile orantılı bir biçimde söz konusu dalga boylarında okunan absorbanslarda azalmalara neden olurlar. Örneklerdeki antioksidanların ABTS'nin oksidasyonunu önleyebilme kapasiteleri, suda eriyebilen bir tokoferol analogu olan Trolox'un ki ile kıyaslanarak mM Trolox ekivalanları cinsinden ifade edilir.

3.6.2. Reaktifler

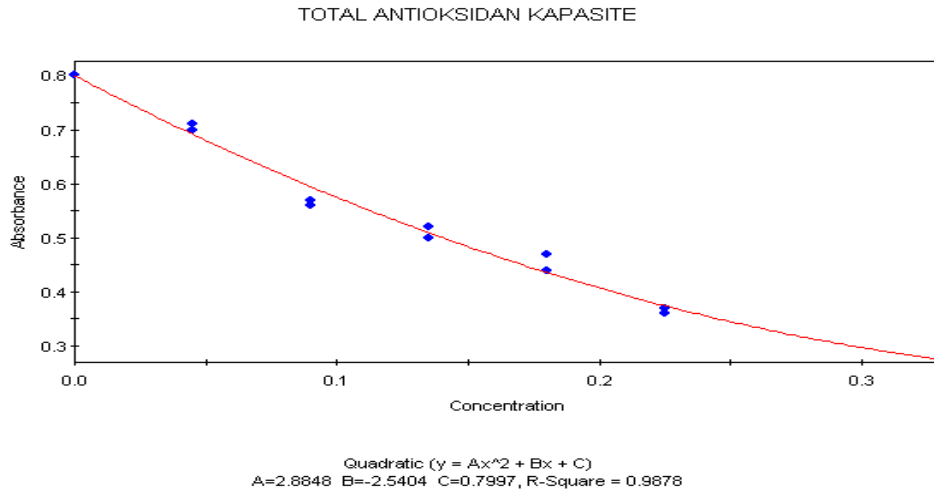
1. TAK Mikroplaka
2. Antioksidan Buffer
3. Antioksidan Kromojen
4. Antioksidan Metmiyoglobin
5. Antioksidan Trolox
6. Antioksidan Hidrojen Peroksit

3.6.3. Deneyin Yapılışı

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar tarif edildiği biçimde hazırlanır.
2. Her kuyucuğa daha önce hazırlanmış bir şablona uygun olarak 10'ar µl standart ve örnekler ilave edilir,
3. Her kuyucuğa 10 µl metmiyoglobin ilave edilir.
4. Her kuyucuğa 150 µl kromojen ilave edilir.
5. Her kuyucuğa 40 µl hidrojen peroksit ilave edilip, 5 dakika çalkalayıcıda inkübe edildikten sonra bekletilmeden 750 nm'de okunur.

3.6.4. Sonuçların Hesaplanması

Çift çalışılmış standart setinin ortalama absorpsiyonları hesaplanır. Sıfır standartın ortalama optik dansitesi çıkartılır. Standart eğri software kullanılarak standart konsantrasyonlar X eksenine, absorpsiyonları Y eksenine yerleştirilerek çizilir.



Şekil 3.6. TAK standart eğrisi

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, elde edilen verilerin dağılım özelliklerine uygun olan parametrik ya da non-parametrik istatistiksel testler uygulandı. Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için Student-t test, MannWhitney U ya da Wilcoxon testlerinin yanı sıra parametrelere ilişkin değerlerin birlikte değişip değişmediklerinin incelenmesi amacıyla da, korelasyon analizleri uygulandı.

İstatistiksel analizler EXCEL ve SPSSx Version 13 ile yapıldı (57). Ortalama, standart sapma, standart hata değerleri kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarının yanı sıra IVF öncesi ve IVF sonrası gebe ve gebe olmayan bireylerin oluşturduğu gruplardaki düzeylerin ve dağılımların belirlenmesi için hesaplandı. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

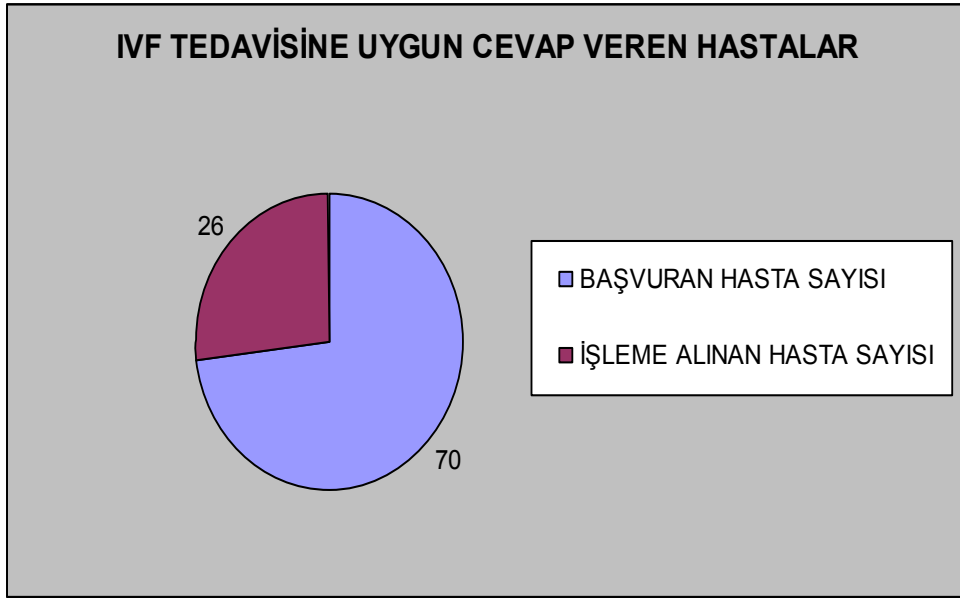
4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite şikayeti ile başvuran 70 kadının, çalışma kapsamına alınmak üzere kanları alındı. IVF tedavisine başlanmadan önce alınan kan örnekleri "IVF öncesi örnekler", süreci başarıyla tamamlayan ve tedaviye uygun yanıt veren 26 kadından IVF uygulamasınının 15. günü alınan kan örnekleri "IVF sonrası örnekler" olarak adlandırıldı. Yaş, VKİ değerleri çalışma gruplarına uygun olan ve aralarında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmayan daha önceden tedaviye gereksinim duymadan doğum yapmış 26 kadın ise kontrol grubu olarak değerlendirildi.

IVF uygulanan grupta yer alan olguların yaş ortalaması 31.15 ± 5.65 , VKİ ortalaması ise $25.56 \pm 7.09 \text{ kg/m}^2$ idi. Kontrol grubu herhangi bir ilaç kullanmayan, hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllü spontan gebe kalmış kadınlardan oluşmakta idi. Bu grubun yaş ortalaması 31.35 ± 3.74 , VKİ değeri ise $24.12 \pm 3.82 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Grupların yaş ve VKİ değerleri arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmamaktaydı.

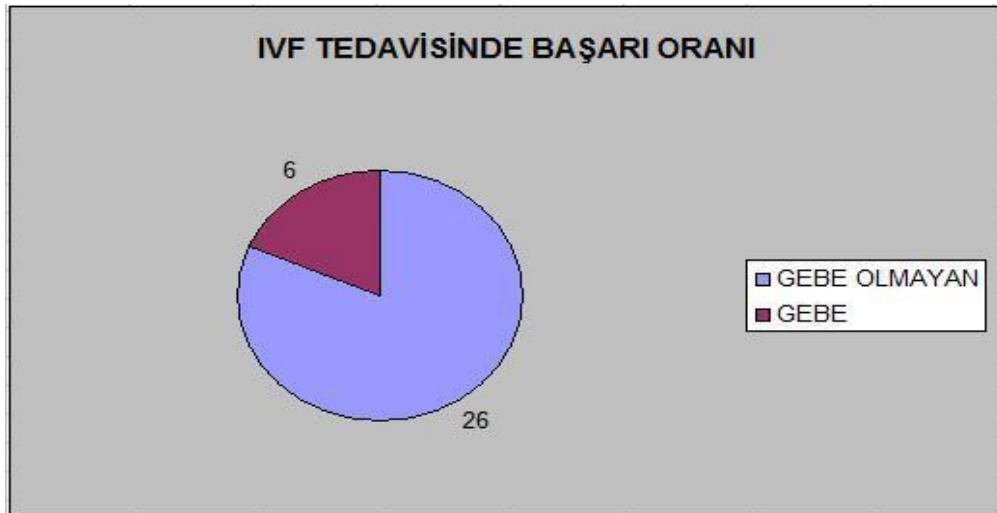
IVF uygulaması sonrasında çalışma kapsamına alınan 26 kadından sekizinde gebelik oluştu (% 30,8). Bunun ikisi unembriyonik/boş kese gebelik nedeniyle tıbbi tahliye ile sonuçlandı. 26 kadının altısında süreç canlı doğum ile sonuçlandı (% 23.1).

Şekilde 4.1’de IVF tedavisine uygun cevap veren hastalar gösterilmiştir.



Şekil 4.1. IVF tedavisine uygun cevap veren hastalar

Şekilde 4.2’de IVF tedavisinin başarı oranı gösterilmiştir.



Şekil 4.2. IVF tedavisinin başarı oranı.

IVF işlemi sonrasında bireylerin gebelik ile sonuçlanıp sonuçlanmama durumları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. IVF işlemi sonrasında bireylerin gebelik durumları.

IVF İŞLEMİ SONRASINDA HASTALARIN GEBELİK DURUMLARI				
Sıra No	Hasta Adı ve Soyadı	Sonuç		
1	E.T		Non Gebe	
2	E.D	Gebe		
3	S.G		Non Gebe	
4	J.K		Non Gebe	
5	Ş.Y	Gebe		
6	Y.M		Non Gebe	
7	B.A		Non Gebe	
8	D.E		Non Gebe	
9	Ş.D		Non Gebe	
10	F.Ş		Non Gebe	
11	N.A		Non Gebe	
12	T.D		Non Gebe	
13	M.Y		Non Gebe	
14	S.S		Non Gebe	
15	N.E		Non Gebe	
16	S.E		Non Gebe	
17	N.G		Non Gebe	
18	A.A		Non Gebe	
19	M.A	Gebe		
20	B.E	Gebe		
21	F.I	Gebe		
22	R.A		Non Gebe	
23	Y.Ö		Non Gebe	
24	S.Ö		Non Gebe	
25	S.S		Non Gebe	
26	S.Z	Gebe		

Tablo 4.2’de kontrol grubunu oluşturan bireylerin yaş, VKİ değerleri ile serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, İnsülin, fetuin A ve TAK değerleri görülmektedir.

Tablo 4.2. Kontrol grubuna ilişkin örneklerin yaş, VKİ, serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, İnsülin, fetuin A ve TAK değerleri.

Sıra No	Hasta Adı ve Soyadı	Yaş	VKİ	Adiponektin (µg/ml)	İnterlökin 10 (pg/ml)	İnterlökin 1 RA (pg/ml)	İnsülin (µIU/ml)	Fetuin A (µg/ml)	Total Antioksidan Kapasite (mM Trolox)
1	H.O	27	24,2	5,850	176,000	250,000	5,813	341,280	1,6
2	N.Y	38	24,2	9,900	163,000	250,000	3,934	436,540	1,6
3	R.I	36	32,5	7,550	150,000	323,000	7,107	476,650	1,4
4	Ş.Ç	26	25,5	5,100	176,000	469,000	4,018	657,160	1,6
5	S.Ö	35	20,3	7,550	214,000	649,000	4,978	993,090	1,6
6	S.G	32	23,7	8,100	163,000	782,000	8,818	990,580	1,2
7	D.İ	29	19,4	7,000	150,000	1002,000	4,393	802,560	0,8
8	E.G	25	24,8	5,300	571,000	1215,000	6,564	619,550	1,2
9	D.K	38	22,2	10,050	125,000	202,000	48,851	348,800	1
10	T.A	32	22,2	13,100	112,000	232,000	6,230	296,150	1
11	H.Ç	35	21,8	9,300	87,000	223,000	37,455	554,370	1
12	Ü.G	32	22,1	11,750	112,000	238,000	3,809	1206,180	0,4
13	H.Z	30	26,8	8,750	150,000	183,000	5,520	1231,250	1,2
14	A.A	28	18,3	7,650	138,000	210,000	3,767	1161,060	0,8
15	Y.T	29	30,4	5,850	99,000	396,000	12,408	1384,180	1,2
16	F.A	28	22,9	8,450	163,000	483,000	14,454	1334,040	0,8
17	S.D	31	23,5	8,550	189,000	769,000	11,865	1038,210	1
18	İ.B	35	33,1	6,800	138,000	1002,000	48,141	496,710	1
19	S.Y	25	24,6	3,250	125,000	137,000	19,045	1371,640	0,8
20	G.E	29	21,8	4,950	138,000	223,000	17,835	1301,450	0,6
21	E.A	33	24,4	3,350	74,000	232,000	5,019	1547,130	0,8
22	D.C	33	20,6	4,550	99,000	130,000	13,911	1349,080	0,6
23	E.K	32	19,8	3,100	2918,000	150,000	9,862	579,440	0,2
24	E.M	36	22,6	2,350	95,000	210,000	4,894	719,830	0,8
25	S.D	31	25,6	1,450	99,000	310,000	36,161	892,810	0,8
26	Ç.S	30	29,9	2,550	99,000	449,000	27,812	970,530	0,6

Tablo 4.3’de IVF öncesi grubu oluşturan bireylerin yaş, VKİ değerleri ile serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, İnsülin, fetuin A ve TAK değerleri görülmektedir.

Tablo 4.3. IVF öncesi örneklerin yaş, VKİ, serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, İnsülin, fetuin A ve TAK değerleri.

Sıra No	Hasta Adı ve Soyadı	Yaş	VKİ	Adiponektin (µg/ml)	İnterlökin 10 (pg/ml)	İnterlökin 1 RA (pg/ml)	İnsülin (µIU/ml)	Fetuin A (µg/ml)	Total Antioksidan Kapasite (mM Trolox)
1	E.T	37	39,000	14,400	329,000	949,000	4,936	687,240	1
2	E.D	29	19,200	14,500	265,000	722,000	6,898	657,160	0,8
3	S.G	27	22,000	14,150	265,000	682,000	8,776	820,110	1,2
4	J.K	35	18,600	14,250	240,000	676,000	4,769	667,180	1
5	Ş.Y	38	24,500	13,850	303,000	889,000	23,220	762,450	0,8
6	Y.M	38	46,000	11,200	214,000	896,000	10,697	619,550	1,2
7	B.A	38	33,200	10,900	176,000	1102,000	13,994	576,930	1
8	D.E	24	24,000	13,750	214,000	1248,000	10,279	506,740	1
9	Ş.D	27	17,500	12,700	291,000	1521,000	4,435	524,290	0,4
10	F.Ş	42	20,600	11,200	227,000	1788,000	5,019	712,310	1
11	N.A	37	20,000	14,050	240,000	449,000	16,207	917,880	1,2
12	T.D	27	23,300	13,200	329,000	809,000	10,989	719,830	1
13	M.Y	37	17,000	11,950	252,000	656,000	10,112	754,930	0,6
14	S.S	23	27,000	11,200	214,000	556,000	6,188	1120,940	1
15	N.E	27	26,300	10,000	201,000	736,000	10,571	862,730	0,8
16	S.E	25	23,000	9,800	201,000	902,000	7,315	1040,720	0,6
17	N.G	28	26,500	8,000	265,000	1002,000	6,647	957,990	1,2
18	A.A	23	31,000	8,100	214,000	1029,000	12,199	822,620	0,8
19	M.A	29	18,900	10,550	227,000	1149,000	6,814	1043,230	1,4
20	B.E	35	36,000	4,950	189,000	1461,000	11,824	1000,610	1,2
21	F.I	35	20,000	14,250	303,000	216,000	9,862	812,590	1,2
22	R.A	34	28,900	11,000	189,000	729,000	3,308	782,500	1
23	Y.Ö	24	20,800	10,150	240,000	476,000	2,974	729,860	0,8
24	S.Ö	28	23,300	10,000	214,000	463,000	3,433	912,870	0,4
25	S.S	29	26,900	11,000	214,000	549,000	2,849	1258,830	1,4
26	S.Z	34	31,000	6,150	163,000	722,000	3,057	1186,130	1,4

Tablo 4.4’de IVF sonrası grubu oluşturan bireylerin yaş, VKİ değerleri ile serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, İnsülin, fetuin A ve TAK değerleri görülmektedir.

Tablo 4.4. IVF sonrası örneklerin yaş, VKİ, serum adiponektin, IL-10, IL-1RA, İnsülin, fetuin A ve TAK değerleri.

Sıra No	Hasta Adı ve Soyadı	Yaş	VKİ	Adiponektin (µg/ml)	İnterlökin 10 (pg/ml)	İnterlökin 1 RA (pg/ml)	İnsülin (µIU/ml)	Fetuin A (µg/ml)	Total Antioksidan Kapasite (mM Trolox)
1	E.T	37	39,000	6,700	176,000	796,000	8,902	1008,130	1,6
2	E.D	29	19,200	8,550	189,000	982,000	5,145	1090,860	1,4
3	S.G	27	22,000	7,550	176,000	989,000	28,229	940,440	1,6
4	J.K	35	18,600	5,050	189,000	1355,000	7,775	1020,670	1,2
5	Ş.Y	38	24,500	12,800	265,000	190,000	28,563	935,430	1,2
6	Y.M	38	46,000	10,800	176,000	476,000	15,455	1110,920	1,2
7	B.A	38	33,200	9,200	189,000	409,000	16,249	401,440	1,4
8	D.E	24	24,000	11,600	189,000	303,000	13,243	912,870	1,4
9	Ş.D	27	17,500	8,450	163,000	516,000	4,518	519,270	1,4
10	F.Ş	42	20,600	6,900	201,000	682,000	8,484	983,060	0,8
11	N.A	37	20,000	5,850	189,000	749,000	5,479	596,990	0,6
12	T.D	27	23,300	7,550	227,000	935,000	50,646	1156,040	1,2
13	M.Y	37	17,000	8,750	176,000	949,000	11,365	827,630	1,2
14	S.S	23	27,000	5,500	163,000	1149,000	7,023	942,950	0,6
15	N.E	27	26,300	13,450	163,000	235,000	44,927	303,670	1,2
16	S.E	25	23,000	11,650	150,000	203,000	7,399	787,520	1,8
17	N.G	28	26,500	6,400	291,000	376,000	63,211	747,410	1,2
18	A.A	23	31,000	8,750	163,000	303,000	24,013	1369,130	1
19	M.A	29	18,900	9,700	240,000	370,000	13,076	835,150	1
20	B.E	35	36,000	5,850	163,000	536,000	18,753	815,090	0,8
21	F.I	35	20,000	8,200	240,000	736,000	7,941	1023,170	1
22	R.A	34	28,900	7,650	189,000	935,000	3,308	822,620	1,2
23	Y.Ö	24	20,800	8,650	214,000	1162,000	2,890	837,660	1,2
24	S.Ö	28	23,300	6,150	201,000	1475,000	3,517	940,440	1
25	S.S	29	26,900	10,350	189,000	256,000	2,849	1459,380	1,4
26	S.Z	34	31,000	9,050	176,000	396,000	3,016	1552,140	1,6

Tablo 4.5’de Kontrol ve IVF öncesi gruplarına ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kontrol ve IVF öncesi gruplarına ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

PARAMETRE	KONTROL	IVF ÖNCESİ	P DEĞERİ
<u>Adiponektin (µg/ml)</u>			
Ort ± SD	6,6±3.0	11,4±2,6	0,000
Min-max	1,45-13,1	4,95-14,5	
<u>IL-10 (pg/ml)</u>			
Ort ± SD			0,848
Min-max	260±550 74-2918	240±50 163-329	
<u>IL-1RA (pg/ml)</u>			
Ort ± SD			0,000
Min-max	410 ± 300 130-1215	860 ± 360 216-1788	
<u>İnsülin (µIU/ml)</u>			
Ort ± SD			0,045
Min-max	14,33±13,78 3,77-48,85	8,36±4,77 2,85-23,22	
<u>Fetuin A (µg/ml)</u>			
Ort ± SD			0,460
Min-max	888,5±383,4 296,2-1547,1	825,3±197,8 506,7-1258,8	
<u>TAK (mM Trolox)</u>			
Ort ± SD			0,933
Min-max	0,98±0,37 0,2-1,6	0,98±0,28 0,4-1,4	

Kontrol ve IVF öncesi düzeyler karşılaştırıldığında adiponektin ($p \leq 0.001$), insülin ($p \leq 0.05$) ve IL-1RA ($p \leq 0.001$) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlemlendi. IL-10, fetuin A ve TAK düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4.6’da kontrol ve IVF sonrası gruplarına ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Kontrol ve IVF sonrası gruplarına ilişkin parametreler için elde edilen ortalama± SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

PARAMETRE	KONTROL	IVF SONRASI	P DEĞERİ
<u>Adiponektin (µg/ml)</u>			
Ort ± SD	6,6±3.0	8,5±2,3	0,013
Min-max	1,5-13,1	5,1-13,5	
<u>IL-10 (pg/ml)</u>			
Ort ± SD	260±550	190±30	0,556
Min-max	74-2918	150-291	
<u>IL-1RA (pg/ml)</u>			
Ort ± SD	410±300	670±370	0,008
Min-max	130-1215	190-1475	
<u>İnsülin (µIU/ml)</u>			
Ort ± SD	14,33±13,78	15,61±15,83	0,757
Min-max	3,77-48,85	2,85-63,21	
<u>Fetuin A (µg/ml)</u>			
Ort ± SD	888,5±383,4	920,8±286,5	0,732
Min-max	296,2-1547,1	303,7-1552,4	
<u>TAK (mM Trolox)</u>			
Ort ± SD	0,98±0,37	1,20±0,30	0,026
Min-max	0,2-1,6	0,6-1,8	

Kontrol ve IVF sonrası düzeyler karşılaştırıldığında adiponektin ($p \leq 0.02$), TAK ($p \leq 0.05$), ve IL-1RA ($p \leq 0.01$) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenirken, IL-10, insülin ve fetuin A düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4.7’de IVF öncesi ve sonrası gruplara ilişkin parametreler için elde edilen ortalama \pm SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.7. IVF öncesi ve sonrası gruplara ilişkin parametreler için elde edilen ortalama \pm SD, rank ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları tanımlayan p değerleri

PARAMETRE	IVF ÖNCESİ	IVF SONRASI	P DEĞERİ
<u>Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)</u> Ort \pm SD Min-max	11,4 \pm 2,6 5,0-14,5	8,5 \pm 2,3 5,1-13,5	0,000
<u>IL-10 (pg/ml)</u> Ort \pm SD Min-max	240 \pm 50 163-329	190 \pm 30 150-291	0,000
<u>IL-1RA (pg/ml)</u> Ort \pm SD Min-max	860 \pm 360 216-1788	670 \pm 370 190-1475	0,133
<u>İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$)</u> Ort \pm SD Min-max	8,36 \pm 4,77 2,85-23,22	15,61 \pm 15,83 2,85-63,21	0,019
<u>Fetuin A ($\mu\text{g/ml}$)</u> Ort \pm SD Min-max	825,3 \pm 197,8 506,7-1258,8	920,8 \pm 286,5 303,7-1552,1	0,105
<u>TAK (mM Trolox)</u> Ort \pm SD Min-max	0,98 \pm 0,28 0,4-1,4	1,20 \pm 0,30 0,6-1,8	0,014

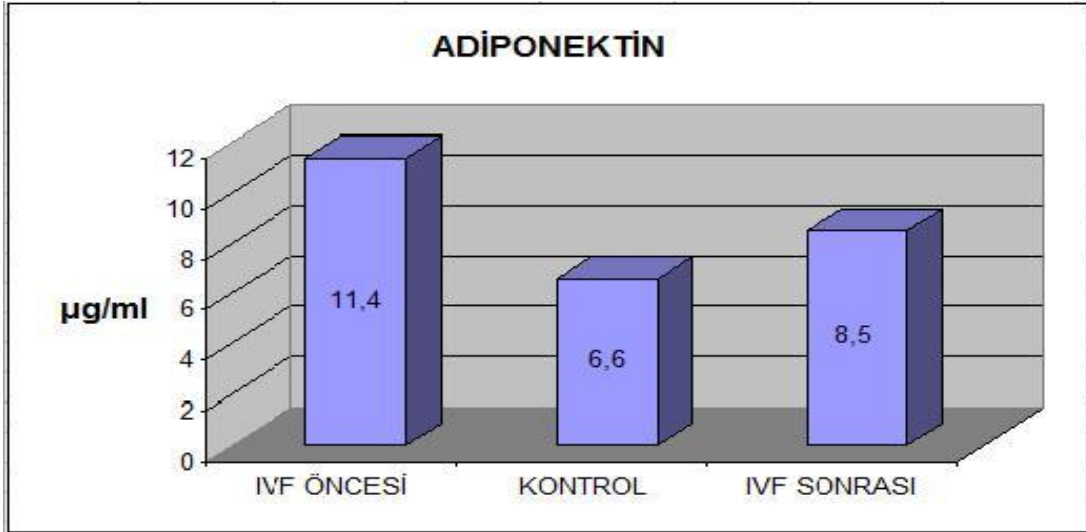
IVF öncesi ve IVF sonrası düzeyler karşılaştırıldığında adiponektin ($p \leq 0.001$), insülin ($p \leq 0.02$), IL-10 ($p \leq 0.001$) ve TAK ($p \leq 0.02$) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlemlendi. IL-1RA ve fetuin A düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4.8’de IVF öncesi ve sonrasında gebelikle sonuçlanan ve diğer vakalarda ölçülen adiponektin, IL-10, IL-1RA, fetuin A, insülin ve TAK düzeyleri görülmektedir.

Tablo 4.8. IVF öncesi ve sonrası dönemlerde gebe ve gebe olmayan gruplara ilişkin düzeyler.

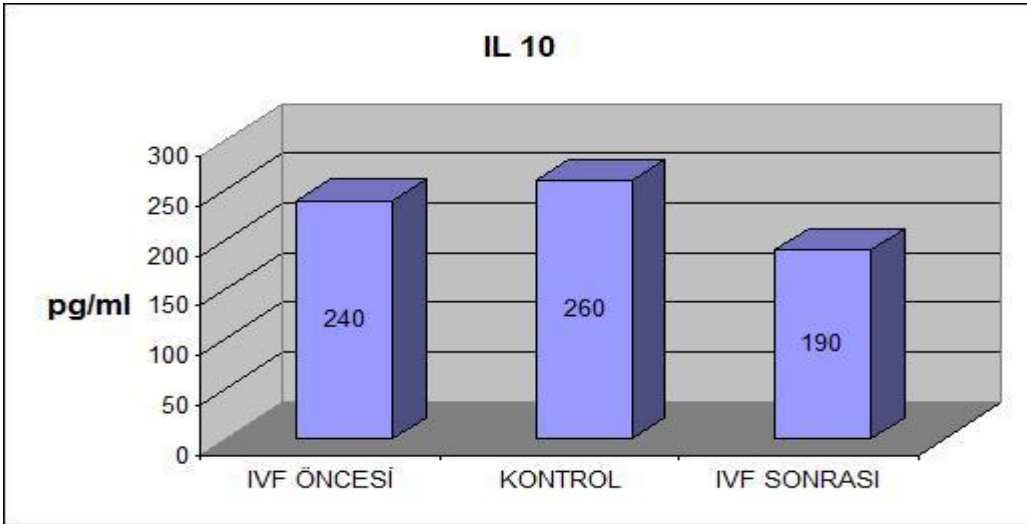
PARAMETRE	IVF ÖNCESİ		IVF SONRASI	
	Gebe (+)	Gebe (-)	Gebe (+)	Gebe (-)
<u>Adiponektin (µg/ml)</u>				
Ort ± SD	10,7 ± 4,3	11,6 ± 9,6	9,0 ± 2,3	8,4 ± 22,8
Min-Max	4,95-14,50	8,0-14,40	5,85-12,80	5,05-13,5
<u>IL-10 (pg/ml)</u>				
Ort ± SD	241,7 ± 58,7	236,5 ± 42	212,2 ± 41,5	188,7 ± 30,5
Min-Max	190-300	180-330	160-270	150-290
<u>IL-1RA (pg/ml)</u>				
Ort ± SD	860±424	861±353	535±285	713±395
Min-Max	216-1461	449-1788	190-982	203-1475
<u>İnsülin (µIU/ml)</u>				
Ort ± SD	10,28±7,01	7,78±3,94	12,75±9,61	16,47±17,38
Min-Max	3,06-23,20	2,85-16,21	3,0-28,6	2,8-63,2
<u>Fetuin A (µg/ml)</u>				
Ort ± SD	910,4 ± 198,7	799,8 ± 195,2	1041,9 ± 271,5	884,4 ± 287,3
Min-Max	657,2-1186,1	506,7-1258,8	815,0-1152,1	303,7-1459,4
<u>TAK (mM Trolox)</u>				
Ort ± SD	1,13 ± 0,27	0,93±0,27	1,17±0,29	1,21±0,31
Min-Max	0,8-1,4	0,4-1,4	0,8-1,6	0,6-1,8

Şekil 4.3’de kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarda saptanan ortalama adiponektin değerleri görülmektedir.



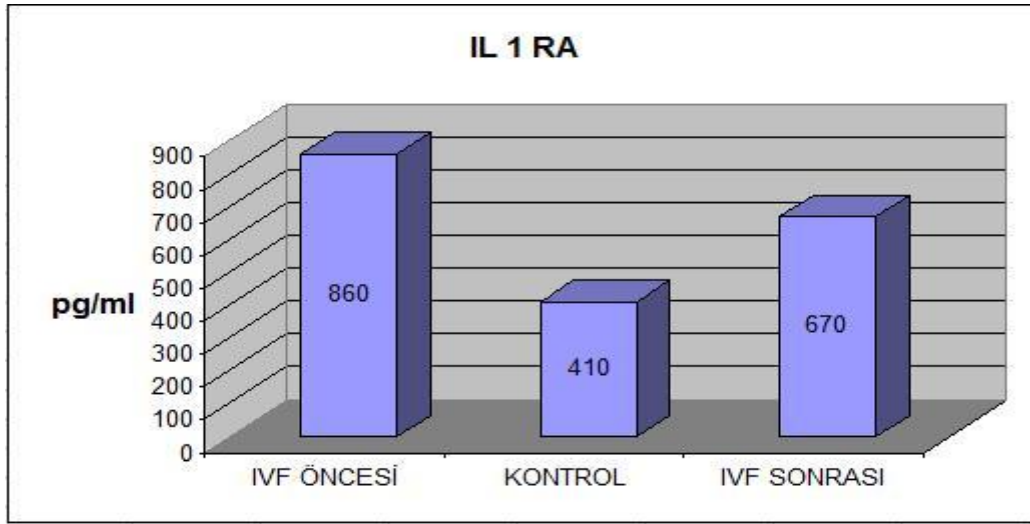
Şekil 4.3. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.4’de kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarda saptanan ortalama IL-10 değerleri görülmektedir.



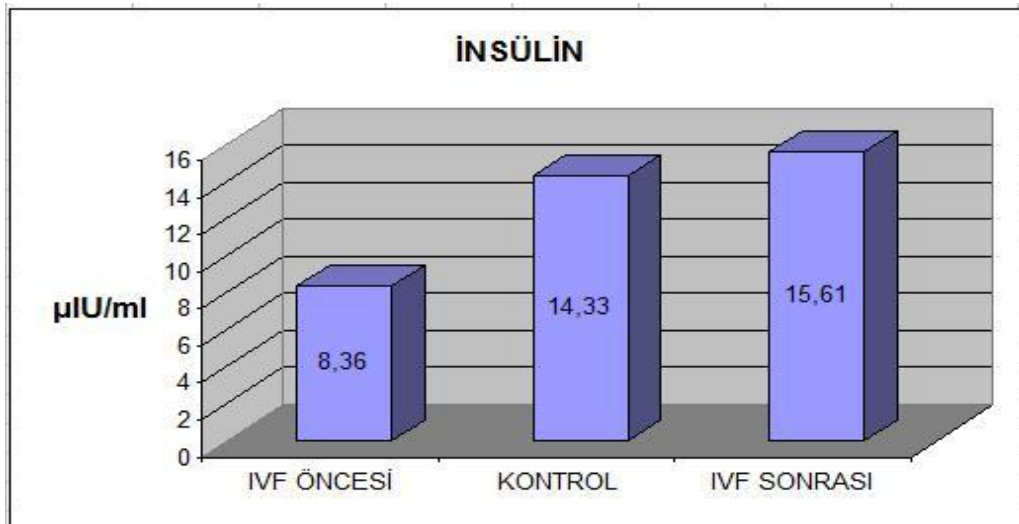
Şekil 4.4. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.5' de kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarda saptanan ortalama IL-1RA değerleri görülmektedir.



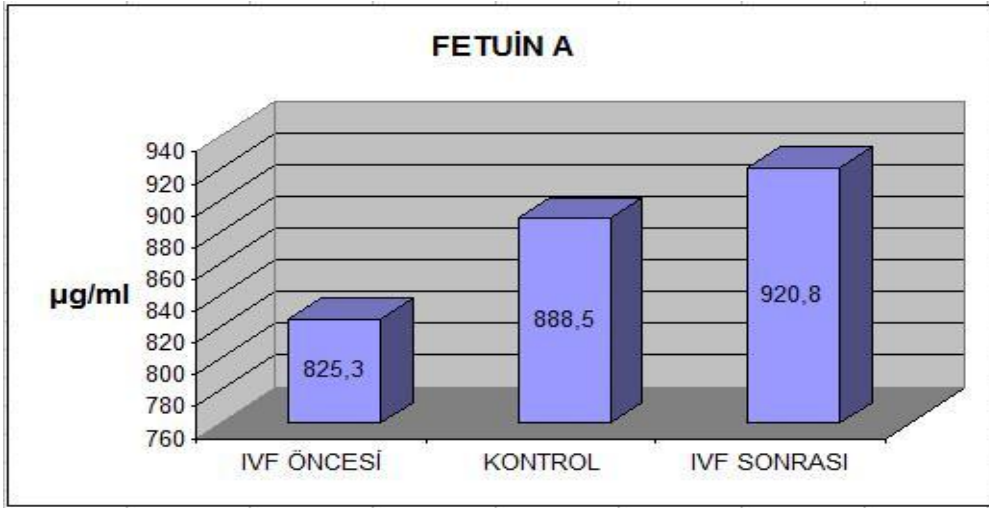
Şekil 4.5. Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda IL-1RA düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.6' da kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarda saptanan ortalama insülin değerleri görülmektedir.



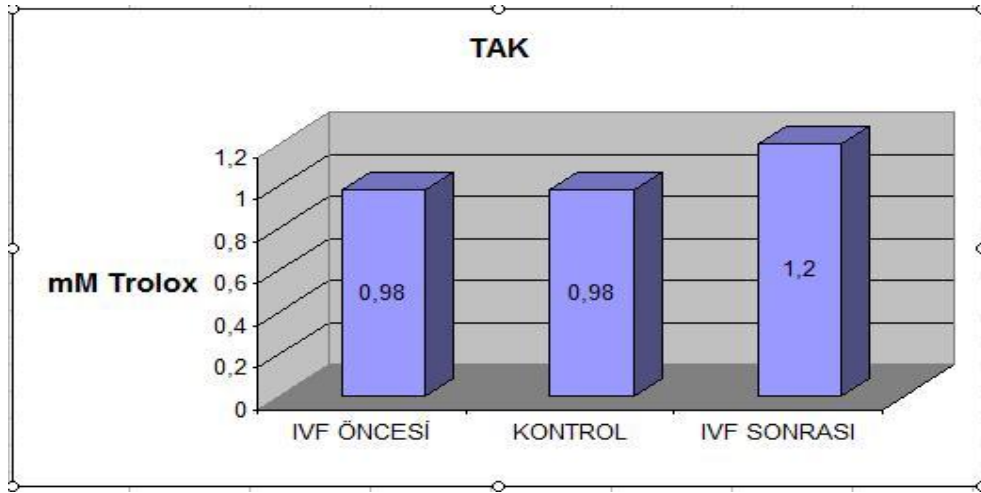
Şekil 4.6 . Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda insülin düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.7’de kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarda saptanan ortalama fetuin A değerleri görülmektedir.



Şekil 4.7 . Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda fetuin A düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.8’ de kontrol, IVF öncesi ve IVF sonrası gruplarda saptanan ortalama TAK değerleri görülmektedir.



Şekil 4.8 . Kontrol, IVF öncesi, IVF sonrası gruplarda TAK düzeylerinin karşılaştırılması.

Kontrol grubunda hiçbir parametre arasında istatistiksel açıdan önemli olan bir korelasyon bulunamadı. IVF öncesi ve sonrası IL-10 düzeyleri ($r= 0.436$; $p\leq 0.05$) ve IL-1RA düzeyleri ($r= - 0.424$; $p\leq 0.05$) arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyonlar bulundu.

Tablo 4.9' da IVF öncesi grubu oluşturan örneklerde belirlenen parametrelere ilişkin korelasyon testi sonuçları görülmektedir.

Tablo 4.9. IVF öncesi alınan örneklere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Parametre	Adiponektin	IL10	IL-1RA	İnsülin	Fetuin A	TAK
Adiponektin	1					
IL-10	0.648** 0.000	1				
IL-1RA	-0.249 0.219	-0.095 0.643	1			
İnsülin	0.184 0.367	0.181 0.375	0.052 0.801	1		
Fetuin A	-0.531** 0.005	-0.363 0.068	-0.303 0.132	-0.213 0.296	1	
TAK	-0.135 0.512	-0.157 0.444	-0.063 0.761	0.001 0.995	0.412* 0.036	1

* $p \leq 0.05$

** $p \leq 0.01$

IVF öncesi grupta adiponektin ile IL-10 (0.648; $p \leq 0.01$), fetuin A ile adiponektin (-0.531; $p \leq 0.01$) ve TAK (0.412; $p \leq 0.05$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler söz konusu idi

Tablo 4.10' de IVF sonrası grubu oluşturan örneklerde belirlenen parametrelere ilişkin korelasyon testi sonuçları görülmektedir.

Tablo 4.10. IVF sonrası alınan örneklere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Parametre	Adiponektin	IL10	IL-1RA	İnsülin	Fetuin A	TAK
Adiponektin	1					
IL-10	-0.019 0.927	1				
IL-1RA	-0.693** 0.000	-0.049 0.811	1			
İnsülin	0.139 0.498	0.448* 0.022	-0.289 0.153	1		
Fetuin A	-0.088 0.670	0.014 0.945	0.050 0.809	-0.198 0.331	1	
TAK	0.443* 0.023	-0.160 0.435	-0.255 0.208	0.007 0.974	0.127 0.536	1

* $p \leq 0.05$

** $p \leq 0.01$

IVF sonrası grupta IL-10 ile insülin ($r=0.448$; $p \leq 0.05$), adiponektin ile IL-1RA ($r=-0.693$; $p \leq 0.01$) ve TAK ($r=0.443$; $p \leq 0.05$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler söz konusu idi.

Tablo 4.11. IVF öncesi ve sonrası gebe grubu oluşturan bireylere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Parametre	Adiponektin	IL 10	IL 1 RA	İnsülin	Fetuin A	TAK	Adiponektin 2	IL 10 2	IL 1 RA 2	İnsülin 2	FetuinA 2	TAK 2
Adiponektin	1											
IL 10	0,929**	1										
IL 1 RA	0,619	-0,530	1									
İnsülin	0,341	0,596	0,137	1								
Fetuin A	-0,843*	-0,846*	0,352	-0,478	1							
TAK	-0,639	-0,655	0,127	-0,623	0,892*	1						
Adiponektin-2	0,522	0,489	-0,210	0,546	-0,243	-,0381	1					
IL 10-2	0,702	0,774	-0,338	0,577	-0,373	-0,239	0,769	1				
IL 1 RA-2	0,326	0,178	-0,379	-0,449	-0,502	-0,261	-0,557	-0,383	1			
İnsülin-2	0,066	0,334	0,474	0,923**	-0,214	-0,393	0,442	0,473	-0,622	1		
Fetuin A-2	-0,208	-0,398	-0,459	-0,510	0,363	0,226	0,060	-0,361	0,046	-0,641	1	
TAK-2	0,090	-0,174	-0,404	-0,330	0,057	-0,133	0,364	-0,173	0,062	-0,489	0,875*	1

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$

Gebelerin oluşturduğu grupta IVF öncesi adiponektin ile IL-10 ($r=0.929$; $p \leq 0.01$), fetuin A ile adiponektin ($r=-0.843$; $p \leq 0.05$), IL-10 ($r=-0.846$; $p \leq 0.05$) ve TAK ($r=0.892$; $p \leq 0.05$), IVF sonrası fetuin A ile TAK ($r=0.875$; $p \leq 0.05$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler söz konusu idi.

Tablo 4.12.IVF öncesi ve sonrası gebelik oluşmayan grubu oluşturan bireylere ilişkin değerlerin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Parametre	Adiponektin	IL 10	IL 1 RA	İnsülin	Fetuin A	TAK	Adiponektin 2	IL 10 2	IL 1 RA 2	İnsülin 2	Fetuin A 2	TAK 2
Adiponektin	1											
IL 10	0,478*	1										
IL 1 RA	-0,019	0,096	1									
İnsülin	0,107	-0,099	0,008	1								
Fetuin A	-0,384	-0,220	-0,526*	-0,204	1							
TAK	0,207	-0,008	-0,128	0,182	0,223	1						
Adiponektin-2	-0,254	-0,375	0,147	0,222	-0,067	-0,098	1					
IL 10-2	-0,221	0,275	0,003	-0,125	0,026	0,316	-0,356	1				
IL 1 RA-2	0,327	0,234	-0,456*	-0,360	-0,041	-0,187	-0,717**	0,114	1			
İnsülin-2	-0,260	0,291	0,079	0,339	0,019	0,224	0,116	0,544*	-0,287	1		
Fetuin A-2	-0,002	0,157	-0,113	-0,263	0,272	0,324	-0,168	0,040	0,114	-0,120	1	
TAK-2	0,123	0,167	0,140	-0,171	-0,188	-0,093	0,479*	-0,142	-0,337	0,069	-0,027	1

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$

Gebe olmayan bireylerin oluşturduğu grupta IVF öncesi adiponektin ile IL-10 ($r=0.478$; $p \leq 0.05$), fetuin A ile IL-1RA ($r=-0.526$; $p \leq 0.05$), IVF sonrası adiponektin ile TAK ($r=0.479$; $p \leq 0.05$) ve IL-1RA ($r=-0.717$; $p \leq 0.01$), insülin ile IL-10 ($r=0.544$; $p \leq 0.05$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler söz konusu idi.

5.TARTIŞMA

Tüm insan embriyo implantasyonlarının yaklaşık yarısının başarısız gebelikle sonuçlandığı yolunda bilgiler bulunmaktadır. Bu duruma birçok faktör katkıda bulunabilmektedir. Embriyonun genetik ya da metabolik anormallikleri bunlardan bazılarıdır. Günümüzde implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını geliştirebilmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (58).

Yardımcı üreme tekniklerinden biri olan IVF'un başarı sürecini etkilediği düşünülen faktörler; embriyo transfer süresi, elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, uygulanan gonadotropin dozu vb. şeklinde sıralanabilir. Bu çalışmada antioksidanların toplam miktarının göstergesi olarak TAK'nin yanı sıra bazı antiinflamatuvar parametrelerin profillerine yönelik bilgi edinilmesi ve IVF süreci ile ilişkilerinin aydınlığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

Dünya'nın çeşitli bölgelerinde IVF denemesine ilişkin başarı oranları ile ilgili çok sayıda rakam rapor edilmiştir. Çalışmamız kapsamında Mayıs 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran toplam 70 hastanın amaca yönelik incelemeleri yapıldı. Bu süreçte çalışmaya dahil edilebilme olasılığı göz önünde tutularak "IVF öncesi" olarak tanımlanan ilk kan örnekleri alındı. Sonraki aşamada tedaviye uygun cevap veren ve embriyo transferi yapılan 26 kadından 15. güne karşılık gelen dönemde çalışma sırasında "IVF sonrası" olarak işlem gören ikinci kan örnekleri alındı. 26 kadından altısında klinik IVF denemesi gebelikle sonuçlandı. Ancak bunların ikisinde tıbbi tahliye (abortus) gerçekleştiğinden canlı doğum oranının, klinik gebelik oranından daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda, özetle, IVF denemesi sonrasında oluşan klinik gebelik oranı % 30.8, IVF başarısı ya da bir başka deyişle canlı doğum oranı ise % 23.1 olarak belirlendi.

Baker VL ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları IVF denemelerindeki başarı oranlarını açıkladıkları makalelerinde klinik gebelik oranları ABD'nde % 43.4, Avrupa'da ise % 29.7 olarak verildi. Canlı doğum oranları ise sırasıyla % 38.2 ve % 27.6 olarak rapor edildi (59). Türkiye'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada genel olarak klinik gebelik oranı % 30 olarak hesaplandı (60).

IVF stimülasyonu sırasında özellikle bazı proinflamatuvar faktörlerin düzeyleri ve bu düzeylerin IVF başarısı ile olan ilişkisini incelemeye yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır (61).

2007 yılında İsrail’de yapılan bir çalışmada endotel aktivasyonu ve inflamasyonun hassas belirteçlerinden bir olduğu düşünülen C-reaktif protein (CRP)’in yükselmiş düzeylerinin inflamatuvar bir durumu işaret ettiği ve IVF başarısının prognostik bir göstergesi olarak görev yapabildiği bildirildi (62).

Bununla beraber, İngiltere’de yapılan bir başka çalışmada high sensitivity (hs)-CRP ile IVF denemesi sonuçları arasındaki ilişki araştırılmış ve serum hs-CRP düzeylerinin, IVF tedavisi uygulanan kadınlarda önceden belirleyici bir döngü ya da gebelik oluşma belirteci olmadığı sonucuna varılmıştır (63).

IVF başarısı üzerine antiinflamatuvar parametrelerin ve TAK düzeylerinin etkilerinin beraberce araştırılmasının konuya bir başka açıdan açıklık getirebileceği düşüncesinden hareketle çalışmamızda TAK’nin yanı sıra antiinflamatuvar parametreler olarak adiponektin, IL-10, IL-1RA, fetuin A ve bu parametrelerden bazıları ile ilişkili olan insülin düzeyleri, IVF denemesi öncesinde ve sonrasında, başarılı ya da başarısız gebelik olarak oluşturulan gruplarda incelemeye alındı.

IVF tedavisinin adiponektin ve IL-10 düzeylerinde azalmaya ($p \leq 0.001$); insülin, ve TAK düzeylerinde ise artmaya ($p \leq 0.02$) neden olduğu gözlemlendi. IL-1RA düzeylerinde azalma, fetuin A düzeylerinde ise artma gözlemlenmiş olmasına karşın bu farklılıklar istatistiksel açıdan farklı değildi ($p \geq 0.05$). Gebeliğin oluşmadığı grupta da, parametrelere ilişkin değişikliklerin seyirleri açısından yukarıda çizilen profilden farklı bir profil izlenmedi. Gebelerde ise IVF öncesine göre IVF sonrasında adiponektin, IL-10, IL-1RA düzeylerinde azalma, diğer parametrelerde artış kaydedilmiş olmakla beraber bu farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadıkları gözlemlendi ($p \geq 0.05$).

IVF öncesi değerler karşılaştırıldığında, adiponektin, IL-10, IL-1RA düzeyleri açısından gebeliğin bir fark yaratmadığı gözlemlendi. Durum, diğer parametreler olan insülin, fetuin A ve TAK düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, gebeliğin oluştuğu grupta gebeliğin oluşmadığı gruba kıyasla daha yüksek düzeylerin söz konusu olduğu belirlendi.

IVF sonrasında elde edilen değerler incelendiğinde, adiponektin, IL-10, fetuin A düzeylerinin, gebeliğin olduğu grupta diğer gruba kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Fetuin A ile ilgili yapılan yayınların büyük bir bölümünde iki ticari ELISA kitinin kullanıldığı görülmektedir. Bu kitler, Biovendor (Czech Republic) ve Epitepe Diagnostics Inc (USA) olup bu kitlerin kullandığı yöntemlerin analitik performanslarını karşılaştıran yayınlar bulunmaktadır. Fetuin A, ektopik kalsifikasyonun dolaşımdaki inhibitörü olarak nitelendirilmektedir. Düzeylerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bununla beraber, metodolojik farklılıklarla açıklanabilen çok fazla sayıda çelişkili veri bulunmaktadır. Fetuin A'nın biyolojik değişkenler ile beraberliğine ilişkin birbirinden farklı mesajlar veren raporlar, glikozile plazma fetuin A düzeyleri için, farklı ELISA yöntemlerinin analitik özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanan değişiklikleri yansıtabilmektedirler (64,65).

Söz konusu iki yöntem kıyaslandığında, örneğin kronik böbrek hastalarında ortalama plazma fetuin A düzeyleri Biovendor ile 0.236 g/L, Epitepe Diagnostics ile 0.526 g/L; normal renal fonksiyonlu grupta ise sırasıyla ilk kit ile 0.303 g/l, ikinci kit ile 0.633 g/L olarak bulunmuştur. Rakamlar birbirinin neredeyse yarısı kadar olmakla beraber yöntemlerin her ikisinde de kronik böbrek hastalıklı grupta kontrol grubuna göre daha düşük düzeyler bulunmuştur (64).

Farklı ELISA yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen plazma fetuin A ölçümleri arasında son derece az bir uyum olduğu ifade edilmektedir. Plazma fetuin A'nın farklı glikozillenmiş formlarının antikor özgüllüklerindeki değişimin, farklı ticari ELISA kitleri ile gerçekleştirilen ölçümler arasında gözlenen birbirleri ile uyumlu olmayan rakamların sorumlusu olabileceği görüşü hakimdir. Kullanılan yönteme bağlı olarak, önemli biyolojik beraberliklerin maskelenebilmesi ya da gözden kaçırılabilmesi söz konusu olabilmektedir (64,65).

Çalışmamızda örneklerdeki fetuin A düzeyleri AssayPro (Assay Max Human alpha-2-HS-Glycoprotein (AHSG) ELISA kiti ile çalışıldı. Bu kitin bazı analitik özelliklerinin diğer kitlerinkiler ile karşılaştırılmasına yönelik bilgiler Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Fetuin A düzeylerinin belirlenmesi için geliştirilmiş üç yöntemle ilgili analitik özelliklerin karşılaştırılması (64,65).

Özellik	Epitope Diagnostics	Biovendor	ProAssay
Gözlenebilme sınırı	3.5 ng/ml	0.4 ng/ml	5 ng/ml
Grup kesinliği	4.8	3.2	4.8
Toplam belirsizlik	8.1	5.8	7.2
Geri kazanım	126.5	98.3	100.5
Çapraz reaktivite	< 3.5	< 0.4	Gözlenmedi

Yöntem konusundaki karmaşanın yanı sıra fetuin A düzeylerinin ifadesinde kullanılan birimlerde de bir eş biçimlilik bulunmamaktadır. Hemodializli hastalarda yapılan bir çalışmada düzeyler 15.3 ± 3.8 g/L olarak rapor edilmiştir (66).

2010 yılında yapılan ve bu parametrenin koroner arter hastalıkları ile ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada, fetuin A düzeyleri log-fetuin A (ng/ml) cinsinden ifade edilerek kontrol grubunda 1.79, miyokard enfarktüsü grubunda ise 1.56 olarak bildirilmiştir (67).

Fetuin A düzeylerinin *Helicobacter pylori* infeksiyonlu hastalarda bakıldığı, HP eradikasyonu öncesinde 28.7 olan düzeylerin eradikasyon sonrasında 36.8'e yükseldiği bir çalışmada ise birimler ng/ml olarak verildi. Aynı çalışmada kontrol grubunda söz konusu parametrenin düzeyleri 50.1 ng/ml olarak belirlendi (68).

Fetuin A'nın hemodializ hastalarında mortalite için bir risk faktörü olduğu, düşük fetuin A düzeylerinin yüksek mortalite ile beraberliği olduğu bildirilmiştir (66)

Benzeri şekilde düşük fetuin A düzeylerinin koroner arter hastalığı patofizyolojisinde de rol oynayabileceği bildirilmiştir (67).

Spontan gebe kontrol örneklerinde 888.5 ± 383.4 $\mu\text{g/ml}$ olan fetuin A değerleri IVF uygulaması öngörülen olgularda işlem öncesinde 825.3 ± 197.8 $\mu\text{g/ml}$, işlem sonrası ölçümlerde 920.8 ± 286.5 $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçülmüştür. Bu parametreye ilişkin IVF öncesi ve sonrası düzeyler (910.4 ± 198.7 $\mu\text{g/ml}$ vs 1041.9 ± 271.5 $\mu\text{g/ml}$) arasında gebelikle sonlanan bireylerin bulunduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla beraber açık bir farklılık gözlenirken, gebe kalamayan bireylerin bulunduğu grupta ki farkın çok daha az olduğu saptandı. (799.8 ± 195.2 $\mu\text{g/ml}$ vs 884.4 ± 287.3 $\mu\text{g/ml}$). Bu sonuçlardan, IVF uygulanan bireylerde başarıya ulaşma şansının antiinflamatuvar parametrelerden fetuin A düzeylerindeki artışla doğru orantılı olabileceği düşünülebilir.

Kontrol grubunda hiçbir parametre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyonun bulunmaması, buna karşılık IVF öncesi grup olarak tanımlanan grupta fetuin A ile adiponektin ($r = -0.531$; $p \leq 0.01$) ve TAK ($r = 0.412$; $p \leq 0.05$) arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyonların bulunması konuya ilişkin profilin daha derinlemesine incelenmesinin gerekli olduğuna işaret etmiştir. Bu nedenle gebe ve gebe olmayan grupta yapılan incelemelerde IVF öncesi dönemde gebe grupta fetuin A ile adiponektin ($r = -0.843$; $p \leq 0.05$) ve TAK ($r = 0.892$; $p \leq 0.05$) arasında önemli korelasyonların bulunduğu ve ayrıca fetuin A ile IL-10 ($r = -0.846$; $p \leq 0.05$) arasında olan bir başka korelasyonun belirginleştiği saptandı. Durumu daha da dikkate değer yapan husus, gebe olmayan grupta fetuin A ile gebe gruptan aralarında ilişki saptanan hiçbir parametre arasında önemli bir korelasyonun bulunmayışı idi. Fetuin A ile TAK arasındaki ilişkinin, gebe grupta IVF sonrasında ($r = 0.875$; $p \leq 0.01$) da bozulmadan sürmesi konuya ilişkin destekleyici bir diğer bulgudur.

Adiponektin ile IL-10 arasındaki korelasyon incelendiğinde IVF öncesi dönemde gebe grup için hesaplanan ilişkinin ($r = 0.929$; $p \leq 0.01$), gebe olmayan grup için hesaplanan ilişkinin ($r = 0.478$; $p \leq 0.05$) iki katı kadar olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, antiinflamatuvar faktörlerin özellikle IVF tedavisi öncesindeki düzeylerinin ve diğer bazı parametreler ile aralarındaki ilişkilerinin incelenmesi ve takip eden süreçteki seyirlerinin IVF tedavisinin başarılı gebelikle sonuçlanabilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konu üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının konunun aydınlatılabilmesine katkı sağlayabilmesi söz konusudur.

6.KAYNAKLAR

1. Steptoe PC, Edwards RF. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2:8085:366
2. Growing your baby.com
3. Speroff L, Fritz M. A. Infertilite. Erk. A, Günalp. S. Eds. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2007;1013,1014 / 1215-1257
4. Speroff L, Glass N. H. Kase R.G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. 2007: 84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133.
5. Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor APM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.*1996;221:286-289
6. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumi'ya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28).*Gene.* 1999;229:67-73
7. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271:10697-10703
8. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 469-474
9. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte comlement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:2005-2010
10. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Bossetti L: Endogenous glucose

production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001; 108: 1875-1881

11. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1595-1599

12. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 290: 1084-1089

13. Nephropal.blogspot.com/2009/11/inflammatory-b...

14. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 Therapy—Review of a New Approach. *Pharmacol Rev.* 2003; 55: 241-269.

15. T.R. Mosmann & K.W. Moore: The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today.* 1991;12:A49-53

16. Ming-Cai Li, Shao-Heng He: IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2004;10(5):620-625.

17. Feghali C.A., Wright T.M.: Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci.* 1997;2:d12-26

18. Nicklin MJH, Hughes DE, Barton JL, Ure JM, Duff GW: Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene. *J Exp Med.* 2000;191:303–311

19. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C: Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:27–55

20. <http://cme.medscape.com/viewarticle/437316>
21. Luheshi G, Gardner J, Rushforth D, Loudon A, Rothwell N: Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7047–7052
22. Meier C.A, Bobbioni E., Gabay C., Jeannet F.A., Golay A.and Dayer J.M.: IL-1 Receptor Antagonist Serum Levels Are Increased in Human Obesity: A Possible Link to the Resistance to Leptin? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3): 1184-1188.
23. Sacks D.B. et al: Carbohydrates. In Burtis CA., Edward RA: *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry*, 3 rd ed. Philadelphia.1999, p 750.
24. Murray RK., Granner DK., Mayes PA., Radwell VW.: *Hormones of the pancreas and Gastrointestinal Tract* in . 25 th ed. New York. 2000; p 610-626
25. Dunaif A: Insulin resistance and the Polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
26. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T.: Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril*. 1993;59:323-331
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
28. Balen A: The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5):685-706
29. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT.: Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev*. 1995;16:143-163

- 30.** De Leo V, la Marca A, Orvieto R, Morgante G: Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1598-1600
- 31.** Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW: Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1990;53(5):785-791
- 32.** DelleGrottaglie S., Sanz J., Rajagopalan S.: Molecular determinants of vascular calcification: A bench to bedside view. *Current Molecular Medicine* 2006; 6: 515-524
- 33.** Schafer C., Heiss A., Schwarz A., Westenfeld R., Ketteler M., Floege J., Muller-Esterl W., Schinke T., Jahn-Dechent W.: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112:357-366
- 34.** Westenfeld R., Schafer C., Smeets R., Brandenburg VM., Floege J., Ketteler M. et al. fetuin A (AHSG) prevents extraosseous calcification induced by uraemia and phosphate challenge in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1537-46
- 35.** Cozzolino M., Mazzaferro S., Pugliese F., Brancaccio D.: Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008;28:339-46
- 36.** Stenvinkel P., Wang K., Qureshi AR., Axelsson J., Pecoits-Filho R., Gao P et al.: Low fetuin A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383-92
- 37.** Ix JH., Wassel C.L., Kanaya A.M., Vittinghoff E., Johnson K.C., Koster A., Cauley J.A., Haris T.B., Cummings S.R., Shlipak M.G.: fetuin A and Incident Diabetes Mellitus in Older Persons . *JAMA.* 2008; 300(2):182-188.
- 38.** <http://courses.washington.edu/bonephys/phycoronary.html>

39. Reynolds J.L., Skepper J.N., McNair R., Kasama T., Gupta K., Weissberg P.L., Jahnen - Dechent W. and Shanahan C.M.: Multifunctional Roles for Serum Protein fetuin A in Inhibition of Human Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *J Am Soc Nephrol* 16:2005; 2920–2930
40. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL.: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocr Rev.* 2004;25: 612–628
41. 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: 193– 197
42. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I.: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func.* 2003;21: 291-296
43. www.bmglabtech.com/orac
44. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382007000500002
45. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A.: Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1548: 23-28
46. Kutlu M, Naziroglu M, Simsek H, Yilmaz T, Sahap Kukner A.: Moderate exercise combined with dietary vitamins C and E counteracts oxidative stress in the kidney and lens of streptozotocin-induced diabetic-rat. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005;75(1):71-80).
47. Gokkuşu C, Palanduz Ş, Ademoğlu E, Tamer Ş.: Oxidant and antioxidant systems in NIDDM patients: influence of vitamin E supplementation. *Endocr Res.* 2001;27(3), 377-386

- 48.** Will JC, Byers T.: Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutr Rev.* 1996;54:193–202
- 49.** Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustundag N.: Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res.* 2003;35:212–20
- 50.** Akkuş I, Kalak S, Vural H, Çağlayan O, Menekşe E, Can G, Durmuş B.: Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin c levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 1996;244:221-227
- 51.** Assaypro, AssayMax Human Adiponectin Elisa Kit, katalog no EA2500-1
- 52.** Assaypro, AssayMax Human Interleukin-10 Elisa Kit, katalog no EI3010-1
- 53.** RayBio, Human IL-1RA Elisa Kit, katalog no ELH-IL1RA-001
- 54.** DRG, Insulin Elisa Kit, katalog no 1825
- 55.** Assaypro, AssayMax Human alpha 2-HS glycoprotein Elisa Kit, katalog no EG3501-1
- 56.** Cayman, Antioxsidant Assay Kit, katalog no 709001
- 57.** www.brothersoft.com/downloads/spss-13.0.html
- 58.** Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G.: Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(1):17-21.
- 59.** Baker VL, Jones CE, Cometti B, Hoehler F, Salle B, Urbancsek J, Soules MR. Factors affecting success rates in two concurrent clinical IVF trials: an examination of potential explanations for the difference in pregnancy rates between the United States and Europe. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1287-1291
- 60.** Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, Seydaoglu G.: Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20(3): 380-6.

- 61.** Markina LA, Zorina VN, Shramko SV, Zorina RM, Arkhipova SV, Bazhenova LG.: The serum levels of inflammatory reactants in women with inflammatory diseases of the uterine appendages, who participate in the in-vitro fertilization. *Klin Lab Diagn.* 2008;(2):15-17.
- 62.** Levin I, Gamzu R, Mashiach R, Lessing JB, Amit A, Almog B.: Higher C-reactive protein levels during IVF stimulation are associated with ART failure. *J Reprod Immunol.* 2007;75(2):141-4.
- 63.** Robinson S, Pemberton P, Laing I, Nardo LG.: Low grade inflammation, as evidenced by basal high sensitivity CRP, is not correlated to outcome measures in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2008 ;25(8):383-8.
- 64.** Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rocks BF, Rajkumar C, Holt SG.: Poor agreement between commercial ELISAs for plasma fetuin A: An effect of protein glycosylation? *Clin Chim Acta.* 2010;411: 1367–1370
- 65.** Smith ER, Holt SG. Important differences in measurement of fetuin A. *Ann Intern Med.*2010; 153(6): 419.
- 66.** Balon BP, Knehtl M, Bevc S, Jakopin E, Gorenjak M.: fetuin A as a risk factor for mortality in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr.*2010;122 [Suppl 2]: 63-67
- 67.** Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yildiz Y, Pinar P, Tastan A.: Decreased Serum fetuin A Levels are Associated with Coronary Artery Diseases.2010; *Inter Med* 49: 1281-1285
- 68.** Kebapcilar L, Bilgir O, Cetinkaya E, Akyol M, Bilgir F, Bozkaya G. The effect of helicobacter pylori eradication on macrophage migration inhibitory factor, c-reactive protein and fetuin A levels. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65(8): 799–802

7. ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : 16799
Konu :

İstanbul / /
08 Haziran 2009

Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İLGİ: 28.04.2009 tarihli, 49 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr.ORKİDE DONMA**'nın danışmanlığında **Tıbbi Biyolog MUSTAFA YEN**'in yürütücülüğünde "**IVF Uygulaması, Antiinflamatuvar Faktörler ve Total Antioksidan Kapasite**" başlıklı **Yüksek Lisans Tezi** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **02 Haziran 2009** tarihinde toplanan Fakültemiz Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini saygılarımla rica ederim.

EKİ:
1 dosya

Prof.Dr. Mehmet YILDIRIM
Dekan Yardımcısı ve Etik
Kurul Başkanı

Not: Yanıtlarda yazınızın gün sayısının belirtilmesi rica olunur. Tel(0212)4143000

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mustafa	Soyadı	YEN
Doğ.Yeri	ADANA	Doğ.Tar.	01/02/1972
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	12529310676
Email	myen72@yahoo.com.tr	Tel	0 532 231 52 19

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yük.Lis.	İ.U. C.T.F. Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü Biyokimya	2011
Lisans	İ.U. C.T.F. Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü	1994
Lise	Karşıyaka Lisesi	1989

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Laboratuvar Sorumlusu	Avicenna Hastanesi	2006-...
2. Laboratuvar Sorumlusu	Florance Nightingale Hastanesi	1996-2006

Yabancı Dil

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS (Diğer) Puanı	Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	-	-

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows Office (Word, Excel, Power Point)	İyi

9.YAYINLARI/TEBLİGLERİ SERTİFİKALARI/ÖDÜLLERİ

- Klinik Mikrobiyoloji Semineri Katılım Sertifikası, 1999
- AXSYM Makroelisa Cihazı Kullanıcı Sertifikası, 2001
- DAVİNCİ Mikroelisa Cihazı Kullanıcı Sertifikası,2002
- MİNİAPİ Cihazı Kullanıcı Sertifikası, 2003
- SWELAB Cihazı Kullanıcı Sertifikası, 2004
- DİAMED Cihazı Kullanıcı Sertifikası, 2004
- HEMOSOFT Bilgisayar Programı Kullanıcı Sertifikası, 2005
- Kan Bankacılığı Sertifikası, 2009

10. ÖZEL İLGİ ALANLARI (HOBİLERİ)

- El sanatları (Kabartma biblolar yapmak)
- Gezi
- Balık tutmak
- Minyatür çiçek yetiřtirmek