



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YETERLİ OVER REZERVİNE SAHİP OLAN
OLGULARDA UYGULANAN TÜP BEBEK TEDAVİSİNE
BEKLENMEYEN YETERSİZ YANITTA İLERİ DÜZEYDE
GLİKOZİLLENMİŞ OLAN SON ÜRÜN DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

Dr. Bahar HÜSEYNOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Çetin Çelik

KONYA-2019



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YETERLİ OVER REZERVİNE SAHİP OLAN
OLGULARDA UYGULANAN TÜP BEBEK TEDAVİSİNE
BEKLENMEYEN YETERSİZ YANITTA İLERİ DÜZEYDE
GLİKOZİLLENMİŞ OLAN SON ÜRÜN DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

Dr. Bahar HÜSEYNOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Çetin Çelik

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **18102034** proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ÖNSÖZ

Teşekkürler...

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Çelik olmak üzere tüm değerli hocalarıma destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemedikleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm, bu tezin gerek fikir gerekse sürdürülme aşamasında çok büyük pay sahibi olan, her konuda içtenlik ve samimiyetle yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Çetin Çelik ve Sayın Doç. Dr. A.G. Kebapçılar'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yürütülmesinde emeği geçen tüm Selçuk Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması İnfertilite Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkısı olan tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim. Birlikte çalıştığımız süre boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Setenay Arzu Yılmaz'a, Sayın Doç. Dr. Mustafa Gazi Uçar'a ve Uzm. Dr. Ersin Çintesun'a, ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Çalışmanın yürütülmesi sırasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalından Sayın Dr. Fikret Akyürek'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimin ilk iki yılını geçirdiğim Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İsmail Mete İtil'e, Sayın Prof. Dr. Niyazi Aşkar'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa Coşan Terek'e, Sayın Prof. Dr. Erol Tavmergen'e, Sayın Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet Mete Ergenoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Ahmet Özgür Yeniel'e, Sayın Yar. Doç. Dr. Ali Akdemir'e, Sayın Uzm. Dr. Nuri Yıldırım'a eğitim hayatıma çok büyük katkılarından dolayı derin teşekkürlerimi sunarım.

Kilometrelerce uzakta olsalarda hayatımdaki her zorlukta varlıkları ile hayatı yeniden anlamlandıran, bana güç veren, maddi, manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgi ve ilgilerini esirgemeyen ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili

annem ve babama, uzmanlık eğitimim boyunca beni hiç yalnız bırakmayan, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, canım abim Şahin Şerifov'a sonsuz teşekkür ederim.

Tanıdığım ilk günden beri her zaman yanımda yeralan, en büyük destekçim olan, tezimi yazmam konusunda yardımlarını esigemeyen hayat arkadaşım Dr.Alim Hüseyonov'a ve doğduğu günden hayatıma ayrı bir anlam katan oğlum Oğuz Hüseyinli'ye, değerli ablam Ayşe Kaya'ya ve kardeşim Dr. Naile Novruzova'ya sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Bahar Hüseynova



UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Bahar HUSEYNOVA
Uzmanlık Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Çetin ÇELİK
Tezin Adı :“Yeterli over rezervine sahip olgularda uygulanan tüp bebek tedavisine beklenmeyen yetersiz yanıtta ileri düzeyde glikozillenmiş olan son ürün düzeylerinin rolü”
Tarih : 08/03/2019

Dr. Bahar HUSEYNOVA hazırlamış olduğu tezini 08/03/2019 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: **TEZ BAŞARILI (X)** **TEZ BAŞARISIZ ()**

JÜRİ

Prof.Dr.Çetin ÇELİK

Konya Est. ve ABB Hastanesi
Doç. Dr. Çetin ÇELİK
Hest. ve Doğum A.D.
Dip. Tes. No: 59871

JÜRİ

Doç.Dr.Sibel ÖZLER

KONYA EST. ve ABB HAST.
Doç. Dr. Sibel ÖZLER
Perinatoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 121632

JÜRİ

Doç.Dr.Ayhan ERBAPÇILAR

KONYA EST. ve ABB HAST.
Doç. Dr. Ayhan ERBAPÇILAR
Perinatoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 121632

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| ÖNSÖZ..... | i |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| ŞEKİLLER | v |
| TABLolar LİSTESİ | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Erkek İnfertilitesi | 7 |
| 2.1.1. Spermioqram değerdendirilmesi..... | 7 |
| 2.1.2. Diğerd tanı testleri | 8 |
| 2.2. Kadın İnfertilitesi | 12 |
| 2.2.1. İlk değerdendirme | 13 |
| 2.2.2. Ovulasyon değerdendirilmesi..... | 15 |
| 2.2.3. Over rezervinin değerdendirilmesi..... | 18 |
| 2.2.4. Fallop tûpünün değerdendirilmesi | 21 |
| 2.2.5. Uterin kavitenin değerdendirilmesi | 23 |
| 2.2.6. Kadın infertilitesinde sınırlı klinik faydaları olan testler..... | 25 |
| 2.2.7. Kadın anatomisi ve fertilitd | 28 |
| 2.3. Açıklanamayan İnfertilite | 30 |
| 2.4. AGE İle İgili Genel Bilgi | 31 |
| 2.4.1. AGE ve diğerd hastalıklar | 32 |
| 2.4.2. AGE'nin biyokimyasal özellikleri..... | 32 |
| 2.5. İVF Sikluslarına Suboptimal Yanıt..... | 37 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 38 |
| 3.1. İstatistiksel Analiz..... | 39 |
| 4. BULGULAR..... | 41 |
| 5. TARTIŞMA..... | 44 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 49 |
| 7. KAYNAKLAR | 50 |
| 8. ÖZET | 59 |
| 9. SUMMARY | 61 |
| 10. ÖZGEÇMİŞ | 63 |

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1. AGE oluşumunda metabolik yollar..... 33

Şekil 4. 1. Follikül sıvısı AGE düzeyleri ile uygulanan gonodotropin dozu arasında korelasyon..... 42



TABLolar LİSTESİ

| | |
|---|---|
| Tablo 2. 1. İnfertilite değeriendirilmesi | 6 |
| Tablo 2. 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün anovulasyon klasifikasyonu | 16 |
| Tablo 2. 3. Ovulatuvar disfonksiyon sebepleri. | 17 |
| Tablo 4. 1. Olguların biyokimyasal, hormonal ve antropometrik verileri..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |



SİMGELER VE KISALTMALAR

AFS – Atrial Follikül Sayısı

AGE – İleri Glikasyon Ürünleri (Advanced Glycation End Products)

AMH – Anti Müllerian Hormon

AMHR II - AMH reseptör II

ART - Assisted Reproductive Technology

CFTR gen- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene

CCCT – Klomifen Sitrat Testi (Clomiphene Citrate Challenge Test)

CML - N- Karboksimetillizin

DES – Dietilstilbestrol

E2 – Estradiol

ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FSH – Follikül Stimüleedici Hormon

FF – Follikül Sıvısı (Follicular Fluid)

GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon

HSG – Histerosalpingografi

HyCoSy - Histerosalpingo Kontrastlı Sonografi

İCSİ – Intracytoplasmic Sperm İnjection

İCAM1 - İnterselüler Adhezyon Molekülü 1

İL – İnterleukin

İVF – İn Fitro Fertilization

KVH – Kardiyovasküler Hastalıklar

LH- Lüteinizan Hormon

LFD - Luteal Faz Defekti

LDL - Düşük Dansiteli Lipoprotein

NAD (P)H – Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NF-kb - Nuclear Factor kappa B

OSI - Over Sensitivite İndeksi

PIGF - Plasental Büyüme Faktörü

PKOS – Polikistik Over Sendromu

RAGE – AGE reseptörü

sRAGE – soluble RAGE (çözünebilir RAGE)

SNP - Tek Nükleotid Polimorfizmi

TAGE - Toksik AGE

TNF α – Tümör Fekrotizan Faktör α

TVUSG – Transvajinal Ultrasonografi

TSH – Tiroid Stimuleedici Hormon

VKİ – Vücut Kitle İndeksi

VEGF - Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VCAM-1 - Vasküler hücre adhezyon proteini 1

WHO – World Health Organization

YÜT- Yardımcı Üreme Teknikleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite primer ve sekonder olarak değerlendirilebilir. En az bir yıl boyunca çiftlerin hiç gebelik elde edememesi primer infertilite olarak kabul edilmektedir. Sonucuna bakılmaksızın en az bir kez gebelik olmuş ve yine en az 1 yıl boyunca gebelik elde edemeyen çiftler ise sekonderinfertil sayılmaktadır. Hem erkek hem de kadın partner ininfertilitede rolü bulunmaktadır.

Artan yaşla birlikte infertilite oranları artmaktadır. Bunun sebebi öncelikle normal fizyolojik yaşlanma dışında, çevresel etkenler ve yaşam tarzının vücutta yarattığı bazı değişikliklerdir. Fertilitenin yaşla birlikte azalması hem gebelik elde edilmesinde ortaya çıkan problemler hem de klinik gebelik kayıplarının artmasıyla ilişkilidir.

Kadın fertilitasını etkileyen faktörleri ovulasyon, tubal geçirgenlik, endometriozis, uterin anormallikler ve servikal faktör başlığı altında inceleyebiliriz. Tabii ki yaşam tarzı olarak değerlendirebileceğimiz sigara, alkol ve madde kullanımı da fertilitayı büyük oranda etkileyen etkenlerdir. Kemoterapi, radyasyon maruziyeti, obezite de kadın reproduktif özelliklerini etkileyen faktörler arasında önemli role sahiptir. Sıraladığımız faktörlerin başlıca etkisi over rezervi üzerinedir. Normal gebelik elde edilmesi için oosit kalitesi dolayısı ile over rezervi oldukça önemlidir. Over rezervini belirlemek için standardize edilmiş ve pratikte kullanılan tek bir laboratuvar veya radyolojik belirteç yoktur.

Adetin her hangi bir günü bakılan Anti Müllerian Hormon (AMH), İnhibin B, adet 3.günü bakılan FSH ve E₂ düzeyi, klomifen sitrat testi, ultrasonda sayılan atrial follikül sayısı (AFS), over volümü ve uterin arter rezistans değeri over rezervi hakkında klinisyene öngörüle bulunması için kullanılan testlerdir.

Erkek infertilitesi genetik, endokrin ve sistemik hastalıklarla, primer testiküler defekt, sperm transport bozukluklarıyla ilişkili ve idiopatik olabilir. Aynı şekilde çevresel faktörler (radyasyon, kemoterapi, ilaç kullanımı) ve yaşam tarzı (sigara, alkol, madde bağımlılığı, obezite) erkek fertilitasını etkilemektedir.

İnfertil bir çiftte tedavi başlamadan önce tedaviye yanıt hakkında öngörüye yardımcı olabilecek parametrelerin doğru değerlendirilmesi çok önemlidir. Hem alınan anamnez hem laboratuvar bulgular hem de radyolojik tetkikler klinisyene tedaviyi planlanmada oldukça yardımcı olmaktadır. Böylelikle başarısız bir tedavi siklusu sonrası çiftlerin yaşadığı emosyonel stress, psikolojik travma, maddi kaynakların boşa harcanması gibi sonuçlardan kaçınılmış olunur.

Bizim tez çalışmamızda amacımız over rezervini yeterli olarak düşündüğümüz olgularda planladığımız tedaviye beklediğimiz yanıtı alamamızın sebebinin araştırılmasıdır. Son zamanlarda Tip2 DM, Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, PKOS ve metabolik sendromda rolü olduğu düşünülen ileri derecede glikozillenme ürünlerinin over rezervini ve endometrial reseptiviteyi etkileyerek fertilizasyon ve implantasyonu bozduğunu gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Özellikle plazmada serbest dolaşan ve overlerde biriken AGE'nin fertilitiyi etkilediği düşünülmektedir. AGE endojen ve ekzojen olmakla iki yolla vücutta bulunmaktadır. AGE endojen olarak proteinler, lipoproteinler ve nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile non-enzimatikglikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. AGE oluşumunda diğer bir mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerinoksidasyonu sonucunda, ara ürün olarak reaktivitesi yüksek 3-deoksiglukozon, glyoxal ve metilglyoxal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Polyol yolağı AGE oluşumunda önemli diğer bir mekanizmadır. Diyabete bağlı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glukozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksiglukozona dönüşüp AGE oluşumuna katılmaktadır.

Ekzojen AGE ise vucuda gıdalarla dahil olmaktadır. Tahılların ve özellikle buğdayın da AGE oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Buğdayın yapısında bulunan amilopektin A amilazlar tarafından hızla sindirilip emildiği için kan glukozunun hızlı yükselmesine neden olur, böylelikle yukarda saydığımız mekanizmalar tetiklenmiş olur. Et, salam-sosis, pastırma ve hatta peynirler yüksek miktarlarda AGE içeren ürünlerdir. Öncelikle gril yapma, kızartma ve yağda kızartma ile uzun süreli yüksek ısıda pişirme işlemleri AGE miktarını misliyle artırabilir. Genel olarak birçok doymuş yağ asidi içeren gıdalar AGE açısından da zengindir.

AGE'lerin vücuttaki etkisinin iki mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi özellikle ekstrasellüler matriksin yapısındaki proteinler arasında çapraz bağlar oluşturarak matriks yapısını ve fonksiyonlarını bozması; ikincisi ise AGE'lerin birtakım hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucunda çeşitli sinyal yollarını aktive ederek bazı transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınımına yol açarak bir takım metabolik değişikliklere ve oksidatif stresse neden olmasıdır.

Bu çalışmadaki amacımız Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uyguladığımız (in vitro fertilizasyon) hastalarda planladığımız tedaviye aldığımız yanıtın düşük olmasında ileri düzeyde glikozillenmiş olan son ürünlerin (AGE) rolünün araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, önemli psikolojik, ekonomik, demografik ve tıbbi etkileri olan yaygın bir sağlık sorunudur. İnfertiliteprevalansıstabil olmasına rağmen infertilite hizmetlerine olan talep önemli ölçüde artmıştır. Sağlıklı genç çiftler için, hamilelik elde etme olasılığı değişmektedir. 2010 yılında, dünya çapında yaklaşık 48.5 milyon çift infertildi. İnfertilite (ya da subfertilite durumu) - gebelik elde etmede yetersizlik, gebeliği taşıyamama durumu ve terme kadar gebeliği devam ettirememeye şeklinde ortaya çıkabilir (Mascarenhas ve ark 2012).

İnfertilite, bir yıllık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra doğal olarak gebelik olmaması olarak tanımlanır. Subfertilite ise azalmış fertilitiyi tanımlamaktadır. Subfertilite birincil veya ikincil olabilir. Primersubfertilite , daha önce hiç gebeliği olmayan bir çift için gebelik elde edilmesinde gecikme; sekondersubfertilite ise , daha önce gebe kalan bir çift için mevcut durumda gebelik elde edilmesinde gecikmedir (önceki gebelik düşük, ektopik gebelik ve ya başarılı sonuçlanmamış gebelik olabilir) (Taylor 2003).

Kadın ve erkek infertilitesinin çeşitli nedenleri vardır. Hem erkek hem de kadınlarda infertilitenin kesin nedenini ortaya çıkarmak için çok sayıda araştırma yapılabilir. İnfertil çiftler için yararlı olabilecek çeşitli tedavi yöntemleri vardır. İnfertilite tedavisi için çiftler kadın hastalıkları ve doğum uzmanını ziyaret etse de, onlarla birlikte hemşire ve ebelerin çiftlerin üreme sağlığı ile ilgili sorunlarını keşfetmesine ve tanımlamasına katkısı büyüktür. Böylelikle aynı zamanda üreme sağlığını geliştirmek ve sürdürmek için multidisipliner bir ekiple koordinasyon sağlamış olur.İnfertil bir çiftin her ikipartneridoğurganlığı bozabilecek faktörler açısından değerlendirilmelidir. Çiftin infertilitesine katkıda bulunan çok sayıda faktör olabileceğini hatırlamak ve hastalara bu doğrultuda bilgi verilmesi önemlidir. Bu nedenle, eğer varsa, en sık infertilite nedenlerini saptamak için tam bir başlangıç tanısal değerlendirmesi yapılmalıdır. Uygulanabilir olduğunda, iki tarafın değerlendirmesi aynı anda gerçekleştirilmelidir (Medicine 2015).

İnfertilite Prevalansı

Gebe kalma şansı, cinsel hayatın süresine, koit sıklığına ve çiftin yaşına bağlıdır. Normal, genç yaştaki çiftlerin, korunmasız cinsel ilişkiden 1 ay sonra % 25'i gebe kalma şansına sahiptir. Çiftlerin % 70'i 6 ay sonra, % 90'ı ise bir yıl içerisinde gebe kalacaktır. Çiftlerin sadece % 5'i bir buçuk yıl veya iki yıl sonra gebelik elde edecektir (Kakarla ve Bradshaw 2008, Kamel 2010). Hem erkekler hem de kadınlar infertilite nedenlerinden ortak şekilde sorumludur. İnfertil çiftlerin çoğu, erkek faktörü, ovulatuvar disfonksiyon veya tubal-peritonal hastalık olmak üzere bu üç ana nedenden birine sahiptir (Kakarla ve Bradshaw 2008). Literatür, vajinismus ve disparoninin 20-24 yaş arası kadınlarda daha yaygın olduğunu göstermektedir (Tayebi ve Ardakani 2009). Bu gibi durumların infertilitede rolü verilerle tartışılacak kadar araştırılmamıştır.

Cinsel tepki döngüsü, doğurganlığı teşvik etmek için önemli bir rol oynar, çünkü bir kişinin cinsel olarak uyarıldığı sırada ortaya çıkan ardışık fiziksel ve duygusal değişimler fertilitiyi belirleyen en önemli faktördür (Marshall ve Raynor 2014). Normal fizyolojide, hipofizde iki gonadotropin hormonu, folikül stimuleedici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) üretilir ve bunların sekresyonu hipotalamus tarafından salınan gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) ile kontrol edilir. Yeni bir siklusun başlangıcında, hipotalamus, hipofiz bezinden FSH ve LH salınımını uyarmak için GnRH salmaya başlar. Artan FSH ve LH overleri uyarır ve foliküllerin gelişmesine neden olur. Her ay yaklaşık 30-40 folikül FSH'ye yanıt olarak büyümeye başlar, ancak sadece tek bir olgun follikül ovule olur. Bu döngünün normal ilerlemesi overler, hipofiz ve hipotalamus arasındaki doğru ileti olması durumunda mümkündür. Oosit olgunlaştığı zaman, follikülü kaplayan granuloza hücreleri tarafından yüksek miktarda östrojen salgılanır. Dominant folikül tarafından üretilen östrojen, kanda östrojen dalgalarının oluşmasına kadar, oosit olgunlaştıkça miktar olarak artar. Kandaki yüksek östrojen seviyesi, LH salınması için hipofizi uyarır ve böylece LH artışına yol açar. Bu LH piki, ovulasyon tetiğini çeken esas mekanizmadır (Marshall ve Raynor 2014).

İnfertil bir çiftte yaklaşımda anamnez ve fizik muayene bulguları infertilitenin nedenini gösterebilir ve ya en azından başlangıç aşamada bizi yönlendirebilir ve bu

nedenle tanısal değerlendirmenin odaklanmasına yardımcı olabilir. Aşağıdaki tabloda hastalara ilk yaklaşımda sorgulanması gereken faktörler sıralanmıştır.

Tablo 2. 1. İnfertilite değerlendirilmesi.

| Erkek | Kadın |
|--|---|
| İnfertilite süresi | İnfertilite süresi |
| Diğer ilişkilerde doğurganlık | Aynı veya farklı bir partnerle daha önceki gebeliklerin sayısı (ektopik ve düşükler dahil) |
| Testis cerrahisi ve kabakulak öyküsü gibi tıbbi ve cerrahi öykü | Pelvikinflamatuar hastalık öyküsü, fibroidler, endometriyozis, servikal displazi dahil jinekolojik öykü; serviks, yumurtalık, uterus, fallop tüpü, pelvis veya karın içi operasyon; Rahim içi cihaz kullanımı, diğer kontraseptif kullanım, uterus anomalilerinde dietilstilbestrol maruziyeti. |
| | Menstrüel anamnez (menarş yaşı, döngü uzunluğu ve düzenlilik), molimina veya vazomotor semptomların varlığı (sıcak basması), dismenore |
| | Saç dökülmesinde, vücut ağırlığında veya vajinal akıntısında değişiklik |
| | Diğer tıbbi ve cerrahi öykü |
| İlaçlar | İlaçlar |
| Kemoterapi veya radyasyon geçmişi | Kemoterapi veya radyasyon geçmişi |
| Sigara, alkol, esrar vb kullanımı; çevresel ve mesleki riskler | Sigara, alkol, esrar vb kullanımı; çevresel ve mesleki riskler |
| Cinsel işlev bozukluğu veya iktidarsızlık | Egzersiz ve diyet geçmişi |
| İlişkinin sıklığı, lubrikantların kullanımı (sperm için toksik olabilir) | İlişkinin sıklığı, lubrikantların kullanımı (sperm için toksik olabilir). Endometriyozis düşündürülen derin disparüninin varlığı. |
| Önceki infertilite testi ve tedavileri | Önceki infertilite testi ve tedavileri |
| Aile öyküsü, mental retardasyon veya infertilite öyküsü | Aile öyküsü, mental retardasyon veya infertilite öyküsü |
| | Pelvik veya karın ağrısı, tiroid hastalığı belirtileri |

2.1. Erkek İnfertilitesi

2.1.1. Spermogram değerlendirilmesi

Semen analizi, infertil bir çiftin erkek partnerinin değerlendirilmesinin köşe taşıdır. Standart analize ek olarak, bazı laboratuvarlarda özel analizler yapılabilir. Semen numunesi iki ila yedi günlük cinsel pehriz sonrası toplanmalı ve bir saat içinde laboratuvara gönderilmelidir. Standart semen analizi aşağıdaki parametrelerden oluşur:

1. Semen hacmi ve pH
2. Mikroskopide:
 - ✓ Sperm konsantrasyonu, sayısı, motilitesi ve morfolojisi
 - ✓ Aglütinasyon
 - ✓ Lökosit sayısı
 - ✓ Olgunlaşmamış sperm hücreleri sayısı

WHO, semen analizleri için referans limitleri yayınlamıştır (Cooper ve ark 2010). Aşağıdaki parametreler, ortalama 12 aylık gebeliğe giden zamana sahip olan 1900'den fazla erkek hastanın sperm örneklerinin çalışılmasından elde edilen, genel olarak kabul edilen değerlerdir:

1. Hacim - 1.5mL (% 95 CI 1,4-1,7)
2. Sperm konsantrasyonu - 15 milyon spermatozoa / mL (% 95 CI 12-16)
3. Toplam sperm sayısı - ejakülat başına 39 milyon spermatozoa (% 95 CI 33-46)
4. Morfoloji - "strict" Tygerberg yöntemini kullanarak %4 normal formlar (% 95 CI 3-4)
5. Canlılık - % 58 canlı (% 95 CI 55-63)
6. Progresif hareketlilik - % 32 (% 95 CI 31-34)
7. Toplam (progresif ve non-progresif) motilite - % 40 (% 95 CI 38-42)

İlk değerlendirme yapıldıktan sonra (öykü, fizik muayene ve iki semen analizi) infertilitesi olan erkekler aşağıdaki değerlendirmeden geçmelidir.

1. **Normal semen analizi olan erkek** - İnfertil bir çiftte erkek partnerlerde idiyopatik erkek infertilitesi olabilir. Bu durumlarda kadın partnerin tam olarak değerlendirilmesinden ve kadın infertilitesinin geri dönüşlü nedenlerinin tedavisinden sonra, çift in vitro fertilizasyon (IVF) için bir uzmana yönlendirilmelidir

2. **Anormal semen analizi olan erkekler** aşağıda sıralanan başlıklar altında incelenebilir:

Normal sperm konsantrasyonu, anormal morfoloji veya motilite - intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yöntemler için bir uzmana refere edilmesi daha yararlıdır.

Sperm konsantrasyonu <10 milyon / mL - serum total testosteron (sabah saat 8 ila 10 arasında elde edilen kan örneğinde), serum folikülstimüle edici hormon (FSH)) ve lüteinizan hormon (LH) ölçümleri yapılmalıdır (McLachlan ve O'bryan 2010, Hofherr ve ark 2011).

Şiddetli oligozoospermi veya azospermi - Azospermi veya şiddetli oligozoospermili erkeklerde endokrin testine ihtiyaç vardır. Endokrin testine ek olarak, şiddetli oligozoospermi veya azospermili erkeklerde genetik test de gerektir. Bazı erkekler obstrüktif azospermi değerlendirmek için transrektal ultrason gerektirebilir.

2.1.2. Diğer tanı testleri

Düşük sperm konsantrasyonu (<10 milyon / mL) olan infertil bir erkeğin endokrin değerlendirmesi, serum total testosteron, LH ve FSH ve klinik olarak belirtilen diğer testlerin ölçümlerini içerir (Sokol 2009, Anawalt 2013). Serum total testosteron sabah saat 8 ila 10 arasında elde edilen bir kan örneğinde ölçülmelidir. Ölçüm sonucu sınır değerlerinde olan erkeklerde test tekrarlanmalıdır.

✓ Düşük testosteron ve yüksek FSH ve LH - primer (hipergonadotropik) hipogonadizm (hem spermatogenezi hem de Leydig

hücre fonksiyonunu etkiler). Bu erkeklerde karyotipleme yapılması gerekmektedir.

✓ Normal testosteron ve LH ve yüksek FSH - Primer (hipergonadotropik) hipogonadizm (Leydig hücre disfonksiyonu olmadan seminifertübül hasarı)

✓ Düşük testosteron, ancak FSH ve LH yükselmemiş (normal veya düşük) - İkincil (hipogonadotropik) hipogonadizm. Bu durumda serum prolaktin değerleri ölçülmelidir. Bazı erkekler sellar kitle ve sekonder hipotiroidizm ve hipoadrenalizm için ek değerlendirmeye ihtiyaç duyabilir.

✓ Yüksek testosteron ve LH, ancak normal FSH – Parsiyel androjen direnci.

✓ Normal testosteron, LH ve FSH - azospermi, oligozoospermi, astenozoospermi veya teratozoospermi gibi bulgulara bağlı daha fazla semen analizi değerlendirmesi gerekmektedir.

Azoospermiye sahip normal endokrin testi olan erkekler ejakülatör kanal tıkanıklığı için değerlendirilmelidir. Normal serum testosteron konsantrasyonları, normal serum gonadotropin konsantrasyonları ve spermatogenezdeki primer defektleri olan çoğu infertil erkeğin ejakülatta spermeleri vardır, fakat normal motilite ve / veya normal morfolojiye sahip sperm sayısı düşüktür. Klinisyenler, oligozoospermi ve normal serum hormonları olan infertil erkekleri idiyopatik infertiliteye sahip erkekleri ile aynı kategoride (normal semen analizleri ve normal serum hormonları olan erkekler) düşünebilirler. Bu erkekler için açıkça etkili bir medikal tedavi yoktur. Stratejiler, doğal konsepsiyon ya da ART'daki girişimlerin devam etmesini içerir. Çok kaslı bir erkekte düşük sperm sayısı ve çok düşük LH - androjen kötüye kullanımı şüphesi uyandırmalıdır.

Skrotal ve transrektal ultrasonografi

Bir hastada normal testis hacimleri, muayenede palpe edilebilen vasa deferentisi, normal serum testosteron, FSH ve LH ve azospermi varsa, olası tanı obstrüktif azospermidir. Ejakülatör kanal tıkanıklığı, dilate seminal vezikülleri gösteren skrotal veya transrektal ultrasonografi ile teşhis edilebilir (Meacham ve ark 1993, Jarow 1996).

Genetik testler

Hastanın klinik bulgularına bağılı olarak, genetik test, karyotipleme, Y-kromozom mikrodelsiyonlarını veya kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) gen mutasyonlarını test etmeyi içerebilir. ICSI'nin kullanılmaya başlanması ile şiddetli oligozoospermi ve azospermili erkeklere baba olma olanağı sağlanmıştır.

Tek tek semen analizi parametrelerini değerlendirilmek gerekirse;

1. Düşük hacim

- Normal sperm konsantrasyonuna sahip düşük semen hacmi, büyük olasılıkla ejakülatın eksik toplanmasından veya kısmi retrograd ejakülasyondan dolayıdır. Mesaneyi boşalttıktan sonra dikkatlice toplanan tekrar semen numunesi için hastadan geri dönmesi istenmelidir; ejakülasyon sonrası idrar, retrograd ejakülasyon olup olmadığını değerlendirmek için toplanabilir (Cooper ve ark 2010).

- Düşük sperm hacmi ve düşük sperm konsantrasyonu testosteron eksikliği olan bazı erkeklerde de görülebilir.

- Azoospermi (sperm yok) veya şiddetli oligozoospermi (ciddi derecede subnormal sperm konsantrasyonu) olan düşük hacim genital trakt obstrüksiyonunu gösterir (örn. Vas deferens ve seminal veziküllerin konjenital yokluğu veya ejakülasyon kanalı tıkanıklığı).

2. Düşük konsantrasyon

Sperm konsantrasyonu için alt referans sınırı 10 milyon / mL'dir (% 95 CI 12-16) (Cooper ve ark 2010). Bununla birlikte, sperm sayımı düşük olan bazı erkeklerin fertil olduğu düşünülebilirken, normalin alt sınırının üstündeki diğerleri subfertil olabilir (MacLeod ve Gold 1951, Bonde ve ark 1998, Guzick ve ark 2001, Jørgensen ve ark 2001, Swan ve ark 2003). Ejakülatta sperm eksikliği, sperm üretiminin olmadığını gösterir; Bu hastalar retrograd ejakülasyon, vas deferenslerin konjenital yokluğu ve diğer obstrüktif azospermi nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Görme alanında az veya çok sayıda spermatozoa gözlenirse,

ejakülatta sperm tespitinin duyarlılığını arttırmak için özel teknikler vardır(Cooper ve ark 2010). Ejakülatta birkaç spermatozoayı bile tanımlamak yararlıdır çünkü yardımcı üreme tekniklerinin (ART) kullanımına olanak sağlamaktadır.

3. Anormal morfoloji - Sperm morfolojisi için kriterler, uzunluk, genişlik, genişlik oranı, akrozom tarafından işgal edilen alan ve boyun ve kuyruk defektlerine dayanır (Menkveld ve ark 1990, Kruger ve ark 1995, Cooper ve ark 2010). Sperm morfolojisi değerlendirmesi oldukça önemli bir klinik değere sahiptir (Gatimel ve ark 2017) ve erkek infertilitesinin seçilmiş, çok nadir görülen genetik nedenlerini tespit etmek için yararlıdır (Gatimel ve ark 2017). Morfolojik değerlendirmenin IVF sonrası gebelik oranları için iyi prediktif değere sahip olduğu öne sürülmüştür (Kruger ve ark 1995), ancak bu iddialar tartışmalıdır ve klinik çalışmalarla desteklenmemektedir (Kruger ve ark 1986).

4. Zayıf hareketlilik - Genel olarak, ejakülatta neredeyse tüm spermiler immotil olmadıkça, doğal hamilelik olasılığını öngörmede motilite önemli bir faktör değildir. Çok yüksek oranda immotil spermi olan erkekler, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile tedavi edilebilirler (Wang ve Swerdloff 2014). İlk semen analizinde aglütinasyon varlığı, infertil erkeklerin yüzde 4 ila 8'inde mevcut olan sperm otoantikörlerini düşündürmektedir (Sanità 2010). Bununla birlikte, sperm otoantikörlerinin infertiliteye neden gözükmemektedir. Sperm biyokimyası sıklıkla semen analizlerinde tanımlanır, ancak klinik uygulamada nadiren faydalıdır. En sık yapılan test, seminal vezikül fonksiyonunun bir göstergesi olan fruktozdur ve ejakülatör kanal tıkanıklığı olan erkeklerde seminal fruktoz düşük olabilir (Dieudonné ve ark 2001). Bu test rutin olarak kullanılmamaktadır. Semen kültürü sıklıkla semen örnekleri inflamatuvar hücreler içeren erkeklerde yapılır, ancak sonuçlar genellikle tanısal değildir.

Bazı infertilite kliniklerinde ve laboratuvarlarında kullanılan çok sayıda başka özel sperm ve sperm testleri (sperm DNA hasarı testleri dahil) vardır, fakat bu testler rutin kullanımını desteklemek için standardizasyondan ve kanıtlardan yoksundurlar (Tomlinson ve ark 2013, Wang ve Swerdloff 2014, Zini ve ark 2016).

2.2. Kadın İnfertilitesi

İnfertilite değerlendirmesi genellikle 35 yaşın altındaki kadınlarda bir yıllık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra, 35 yaş ve üstü kadınlarda ise altı ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiden sonra başlatılır. Bununla birlikte, değerlendirme, düzensiz adet siklusları olan kadınlarda veya endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü veya üreme yolu malformasyonları gibi infertilite için bilinen risk faktörleri bulunan kadınlarda daha erken başlayabilir. Kadın infertilitesinin değerlendirilmesi için bir çok test önerilmiştir. Bu testlerden bazıları iyi kanıtlarla desteklenirken diğerleri henüz yeteri kanıt düzeyine sahip değildir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 8500 infertil çift üzerinde yaptığı çalışmada, gelişmiş ülkelerde kadın faktör infertilitesi infertil çiftlerin %37'sinde, erkek faktör infertilitesi %8'inde, hem erkek hem de kadın faktör infertilitesi %35'inde bildirilmiştir. Kalan çiftler açıklanamayan infertiliteye sahipti veya çalışma sırasında gebe kaldı. Kadın infertilitesinin %81'ini oluşturan en yaygın faktörler şunlardır:

- Ovulatuvar hastalıklar (% 25)
- Endometriozis (%15)
- Pelvik yapışıklıklar (%12)
- Tubal tıkanıklık (%11)
- Diğer tubal anormallikler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7)

Kadın yaşı ilerledikçe, yaşa bağlı infertil olan kadınların yüzdesinde artış var. Ayrıca, leiomyoma, tubal hastalık ve endometrioz gibi doğurganlığı azaltabilecek diğer faktörler de artmaktadır. Yaş ilerledikçe koital frekansta bir azalma da doğurganlığı etkiler.

2.2.1. İlk değerlendirme

İnfertil bir çiftin her iki ortağı da doğurganlığı etkileyebilecek faktörler açısından değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda infertilitenin olası etiyolojileri hakkında çiftlere danışmanlık verilir ve özel ihtiyaçlarına yönelik bir tedavi planı sunulur.

İnfertiliteye katkıda bulunan çok sayıda faktör vardır. Bu nedenle en sık infertilite nedenlerini saptamak için tam bir başlangıç tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Uygulanabilir olduğunda, her iki eşin eşzamanlı değerlendirilmesi tercih edilmelidir (Medicine 2015). İnfertilitenin tanınması, değerlendirilmesi ve tedavisi çoğu çift için streslidir (Cousineau ve Domar 2007).

İnfertil olgulara yaklaşımda anamnez ve fizik muayenesi oldukça önemli yere sahiptir. Anamnez ve fizik muayene bulguları, infertilitenin nedenini gösterebilir, bu nedenle tanısal değerlendirmenin odaklanmasına yardımcı olabilir. Anamnezin en önemli noktaları şunlardır:

- İnfertilite süresi, varsa önceki değerlendirme ve tedavi sonuçları.
- Ovulyasyon durumunu belirlemede yardımcı olan adet döngüsü (döngü uzunluğu ve özellikleri). Örneğin, düzenli periyodik molimina döngüsü (meme hassasiyeti, yumurtlama ağrısı, şişkinlik) hastada ovulasyon olduğunu ve şiddetli dismenore gibi özelliklerin ise endometriozise işaret ettiğini düşündürmektedir.
- Tıbbi, cerrahi ve jinekolojik öyküsü (cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık ve anormal Pap smear testlerinin tedavisi dahil), infertilite ile potansiyel olarak ilişkili olan durumları, prosedürleri veya ilaçları aramak için gereklidir. En azından, diğer sistemlerin gözden geçirilmesi hastanın tiroid hastalığı, galaktore, hirsutizm, pelvik ya da abdominal ağrı, dismenore ya da disparoni semptomları olup olmadığını belirlemelidir. Tek taraflı ooforektomi geçiren genç kadınlarda genellikle fertilite azalmaz; çünkü genç kadınlar over başına birçok primordial foliküle sahiptir; bununla birlikte, önceki tek taraflı ooforektomi, iki overi olan kadınlara göre daha az over rezervi gelişebileceğinden yaşı kadınlarda doğurganlığı etkileyebilir (Lass 1999).

- Gelecekteki bir hamilelikte olası olumsuz sonuçlarla ve ya infertilite ile potansiyel olarak ilişkili olabilecek durumları değerlendirmek için obstetrik geçmiş.

- Cinsel işlev bozukluğu ve cinsel ilişki sıklığı dahil olmak üzere cinsel anamnez; seyrek veya etkisiz olan cinsel ilişki infertilite için bir açıklama olabilir.

- İnfertilite, doğum kusurları, genetik mutasyonlar veya mental retardasyonu olan aile üyeleri açısından aile öyküsü. Frajil X premutasyonu olan kadınlarda prematür over yetmezliği gelişebilirken, erkeklerde öğrenme problemleri, gelişimsel gecikme veya otistik özellikler olabilir.

- Doğurganlığı etkileyebilecek yaş, meslek, egzersiz, stres, diyet, kilo, sigara ve alkol kullanımı gibi kişisel ve yaşam tarzı geçmişi.

Fizik muayene, olası infertilite nedenlerinin belirtileri için yapılmalıdır. Hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ dağılımı hesaplanmalı, VKİ'nin aşırılıklarının azalan fertilitate ile ilişkili olduğu ve abdominal obezitenin insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmelidir.

Primer amenore durumunda, ikincil cinsel özelliklerin eksik gelişimi hipogonadotropik hipogonadizm belirtisidir. Kısa ve basık şekilli göğüs kafesi olan kısaboylu ve dolgun bir vücut habitusu olan ve adet görmeyen kadınlarda Turner sendromu düşünülmelidir. Tiroid hormon bozukluğu, galaktore veya androjen fazlalığı (hirsutizm, akne, erkek tipi kellik, virilizasyon) bulguları bir endokrinopatinin varlığını (örneğin hiper veya hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, polikistik over sendromu, adrenal bozukluk) gösterir. Adnekslerde veya posterior cul-de-sac'daki (Douglas boşluğunda) hassasiyet veya palpable kitleler, kronik pelvik inflamatuvar hastalık veya endometriozis ile ilişkili olabilir. Posterior cul-de-sac'da, uterosakral ligamentler veya rektovajinal septumda palpe nodüller endometriozisin ek belirtileridir. Vajinal / servikal yapısal anormallikler müllerian anomali, enfeksiyon veya servikal faktör varlığını düşündürmektedir. Uterusun normalden büyük olması, düzensizliği veya hareket kısıtlılığı, uterus anomalisi, leiomyom, endometriozis veya pelvik adheziv hastalık belirtileridir.

Anamnez ve fiziksel muayeneye ek olarak, ilk etap değerlendirilmesi gereken laboratuvar testler aşağıdakilerden oluşur:

- Normal ovulasyon fonksiyonunun dokümantasyonu.
- Tubal obstruksiyonu dışlamak ve uterus boşluğunu değerlendirmek için yapılan testler de önerilmektedir. Genellikle hem uterus hem de tüpleri değerlendiren histerosalpingogram (HSG) veya histerosalpingokontrastlısonografi (HyCoSy) gerçekleştirilebilir, ancak histeroskopi ile kombine edilen laparoskopi endometriozis şüphesi olan kadınlarda daha uygun olabilir.
- Adetin 3.günü folikül stimüle edici hormon (FSH), östradiol, klomifen sitrat testi, antral folikül sayısı (AFS) ve adetin her hangi bir günü bakılan anti-müllerian hormon (AMH) düzeyi gibi yumurtalık rezervi testleri.

2.2.2. Ovulasyon değerlendirilmesi

Kadın infertilitesini değerlendirmeye genelde ovulasyonun belirlenmesi ile başlanılmaktadır. Ovulasyoninfertil çiftin değerlendirilmesinin önemli bileşenidir, çünkü infertilitenin tek başına en çok görülen nedeni ovulatuvar bozukluklardır. Ovulasyon disfonksiyonu olan kadınların tedavisi, ovulasyon fonksiyonunu iyileştirmeyi veya indüklemeyi amaçlamaktadır ve bu doğrultuda çeşitli tedavi stratejileri mevcuttur.

Düzenli olarak, her 28 günde bir adet olan ve adet öncesinde molimina semptomları olan kadınlarda (meme hassasiyeti, şişkinlik, halsizlik, vb.) yüksek ihtimalle ovulatuardır. Döngülerini böyle tarif etmeyen kadınlarda, ovulasyonun laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Ovulasyon, beklenen adetten bir hafta önce bakılan midluteal serum progesteron seviyesi ile belgelenir. Tipik 28 günlük bir döngü için, test 21. günde elde edilir. Progesteron düzeyi > 3 ng / mL, son ovulasyonun kanıtıdır (Wathen ve ark 1984).

Bir diğer alternatif, hastanın üriner ovülasyon kiti kullanmasıdır. Bu kitler luteinizan hormonu (LH) tespit eder ve ovulasyonu güvenilir bir şekilde gösteren LH

dalgalanmasının zamanlamasını tahmin etmek için oldukça etkilidir. Bu kitler %5-10 yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranına sahiptir. Bu nedenle, idrar LH artışını tespit edemeyen hastalarda serum progesteron testi yapılmalıdır.

Ovulyasyonu belirlemek için günlük ultrason bakılarak folliküler gelişme takip edilebilir ve takip edilen follikülün ovule olması belgelenabilir (ovulasyonu belgeleyen en doğru testtir) (Ecochard ve ark 2001). Bunun dışında endometrial biyopsi yapılarak endometriyumdaki sekretuar değişikliklerin belgelenmesi de ovulasyonu gösterebilir. Ancak rutin uygulama için çok pahalı ve invaziv bir yöntem olduğundan güncel pratikte kullanılmamaktadır.

Midluteal progesteron konsantrasyonu <3 ng/mL ise, hasta anovulasyon nedenleri açısından mutlaka araştırılmalıdır. Başlangıç aşamada serum prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), FSH ve polikistik over sendromu (PCOS) için yapılan tetkikleri içeren ileri bir değerlendirme yapılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, anovulasyonu üç ana gruba ayırmış ve ek etiyoloji olarak hiperprolaktinemi tanımlamıştır (Tablo 2.2). Bu sistem anovulatuvar bozuklukların altında yatan endokrin disfonksiyona göre tanımlanması ve tedavi edilmesi için yararlıdır. Bu sınıflama dışında başka etyoloji sınıflandırmaları da kullanılabilir (Tablo 2.3).

Tablo 2. 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün anovulasyon klasifikasyonu

| |
|--|
| SINIF I: Hipogonadatropik hipogonal anovulyasyon (hipotalamik amenore) |
| Bu kadınlar hipotalamik GnRh salınımının az olması ve ya GnRh'ya hipofizer yanıtın düşük olması nedeni ile düşük serum FSH ve östradiol düzeylerine sahipler. |
| SINIF II: Normogandotropik normoöstrojenik anovulyasyon |
| Bu kadınlar normal FSH ve östradiol düzeylerine sahiplerdir. Ancak foliküler fazda FSH salınımını subnormaldir. PKOS olan kadınlarda daha çok görülmektedir. Oligomenore olan olgularda özellikle olmak üzere ovulasyon ara sıra olmaktadır. |
| SINIF III: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulyasyon |
| Primer sebep prematür overyan yetmezliktir (erken menopoza bağlı follikül olmaması). |
| Sınıf IV: Hiperprolaktinematik anovulyasyon |
| Bu kadınlarda hiperprolaktinemi nedeniyle hipotalamustan pulsatil GnRh salınımı ve dolayısı ile FSH ve östrojen üretimi olmamaktadır. |

Tablo 2. 3. Ovulatuvar disfonksiyon sebepleri.

| |
|---|
| Primer hipotalamik-pituiter disfonksiyon |
| Aşırı egzersiz Yeme bozuklukları Stress İdiopatik hipotalamik hipogonadizm Hiperprolaktinemi Laktasyon amenoresi Hipofizer adenom ve ya tümör Kalmann sendromu Hipotalamo-hipofizer travma,radyasyon,tümörler Sheehan sendromu Boş sella sendromu Limfositik hipofizit (otoimmun hastalık) |
| Diğer hastalıklar |
| Polikistik over sendromu Hipertireodizm ve ya hipotireodizm Hormon salgılayan tümörler (adrenal, overian) Cushing sendromu Konjenital adrenal hiperplazi Turner sendromu Prematür overyan yetmezlik (idiopatik, genetik, otoimmun, cerrahi, radyasyon, kemoterapi) Androjen insensitive sendromu |
| İlaçlar |
| Östrojen-progesteron içeren kontraseptifler Progestinler Antipsikotikler, antidepresanlar Steroid Kemoterapötik ajanlar |

2.2.3. Over rezervinin değerlendirilmesi

Yaş, kadının doğurganlığını etkileyen önemli bir faktördür. Yaşlanmayla birlikte fekundabilededeki azalma, muhtemelen, oositlerin hem miktarındaki hem de kalitesindeki düşüştten kaynaklanmaktadır.

Azalmış over rezervi azalmış oosit kalitesini, oosit miktarını veya üreme potansiyelini gösterebilir (Medicine 2015). Azalmış over rezervinin tanımlanması, hastaların geç reproduktif yaşlarda doktora başvurmasından dolayı başlangıç infertilite değerlendirmesinin giderek daha önemli bir bileşenidir. Ulusal kuruluşlar tarafından over rezervi testi için kabul edilmiş bazı kılavuzlar mevcuttur (Medicine 2015, Practice 2015). Ancak yumurtalık rezervini değerlendirmek için ideal bir test yoktur. Bir dizi tarama testi kullanılmaktadır, ancak tek bir test, gebelik potansiyelini tahmin etmek için kesin güvenilir değildir. Bu nedenle, testlerin koordinasyonu en iyi değerlendirmeyi sağlar.

Yumurtalık rezervi anti-müllerian hormon (AMH) düzeyi ve 3.gün folikül uyarıcı hormon (FSH) ve östradiol seviyeleri ile gösterilebilir. Klomifen sitrat challenge testi (CCCT) ve antral folikül sayısı (AFS) gibi diğer testler bazı uzmanlar tarafından özel durumlarda kullanılabilir. Bu testler, in vitro fertilizasyon (IVF) döngülerinde düşük bir cevabı öngörmek için iyi özgülüğe sahipken, IVF sonucunu tahmin etmek için daha sınırlı bir değere sahiptir.

Adetin 3.günü FSH ve CCCT – hem 3.gün FSH seviyesi (1. gün tam menstrüel kanamanın ilk günüdür) hem de FSH ölçümü için provokatif bir test olan CCCT, yumurtalık rezervini taramak için yaygın olarak kullanılmaktadır. CCCT siklusun 5-9.günleri 100 mg klomifen sitratın oral yoldan uygulanması, sonrasında 3. ve 10.gün FSH ile 3.gün E2 düzeyi bakılarak yapılmaktadır.

Bu testlerin özelliği iyi yumurtalık rezervine sahip kadınların, FSH'yi düşük bir seviyede tutmak için adet döngüsünün başlarında küçük foliküllerden yeterliestradiol üretimine sahip olmalarıdır. Bunun aksine, follikül ve oositlerin azalmış havuzuna sahip olan kadınlar, FSH'nin hipofizden salınımının normal

inhibisyonunu sağlamak için yeterli östrojen üretimine sahip değildir, bu nedenle de FSH, siklusun erken döneminde yükselmeye başlar (Abdalla ve Thum 2004).

Non-randomize çalışmaların meta-analizleri, 3.gün FSH ve CCCT'nin infertilite tedavisi alan kadınlarda klinik gebelik elde etme oranlarını öngörmeye benzer prediktif değere sahip olduğu sonucuna varmıştır (Jain ve ark 2004, Hendriks ve ark 2006). Her iki testte de, normal bir sonuç, doğurganlığı tahmin etmede yararlı değildir, ancak oldukça anormal bir sonuç (FSH >20 mIU/mL kullanılmaktadır), gebeliğin, özellikle daha ileri üreme çağındaki kadınlarda, kadının kendi oositlerini içeren tedaviyle olası olmadığını düşündürmektedir.

Bu bulgulara ve 3. gün FSH'nin maliyet avantajı ve basitliğine dayanarak, 3.gün FSH konsantrasyonu daha çok kullanılmaktadır.FSH'nin 10 mIU/mL'den daha az bir değeri, yeterli over rezervini, 10-15 mIU/ml ise sınır değer olduğu düşünülmektedir. Normal bir FSH konsantrasyonu için üst eşik değer laboratuvar bağımlıdır. Farklı FSH analiz referans standartları ve analiz metodolojilerinin kullanımı nedeniyle 10 ila 25 mIU/mL'lik kesme değerleri bildirilmiştir.

Over rezervinin ve ovulasyon indüksiyonuna yanıtın (IVF'de olduğu gibi) öngörüsü konusunda çelişkili veriler olmasına rağmen, siklusun 3.günü estradiol düzeyi de kontrol edilmektedir (Licciardi ve ark 1995, Broekmans ve ark 2006). Yeterli over rezervini düşüren <80 pg/mL referans değer düşünülmektedir. IVF uygulanan kadınlarda yapılan bir prospektif çalışmada, 3.gün estradiol seviyesi >80 pg/mL ise döngü iptali oranları daha yüksek ve gebelik oranları daha düşük saptandı. Östradiol seviyesi >100 pg/mL, gebelik oranı %0 bulundu (Smotrich ve ark 1995).

Yükselmiş bazal estradiol seviyeleri, zayıf over rezervine sahip kadınlarda ortaya çıkan ileri prematür folikül gelişimine bağlıdır. Yüksek östradiol seviyeleri, hipofiz FSH üretimini engelleyebilir ve böylece perimenopozal kadınlarda azalmış over rezervinin işaretlerinden biri olan FSH yükselişini maskeleyebilir. Böylece hem FSH hem de estradiol düzeylerinin ölçümü yanlış negatif FSH testinden kaçınmaya yardımcı olur.

CCCT gerçekleştirildiğinde, FSH 3.günde ve 10.günde 10 mIU/mL'den daha az ise yeterli over rezervini düşündürür (10 ila 15 mIU/mL sınır değeri kabul

edilmekte). 3. gün veya 10. gün yüksek FSH seviyesi, yumurtalık rezervinin azaldığını göstermektedir. Estradiol, 3. günde ölçülebilir, ancak 10 günlük bir östradiol, CCCT'nin bir parçası değildir, çünkü over rezervini değil, beş gün boyunca günlük 100 mg klomifen sitrata foliküler cevabın büyüklüğünü yansıtır.

Anti-müllerian hormon (AMH)

Anti-müllerian hormon TGF-beta ailesinin bir üyesidir ve küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküller tarafından eksprese edilir. AMH düzeyi, primordial folikül havuzunun büyüklüğünü yansıtır ve yumurtalık fonksiyonunun en iyi biyokimyasal belirleyicisi olabilir (Dewailly ve ark 2014). Erişkin kadınlarda, AMH seviyeleri, primordial folikül havuzu yaşla birlikte azaldıkça yavaş yavaş azalır (Seifer ve ark 2011); AMH menopozda saptanamaz (de Vet ve ark 2002).

AMH düzeyi, yumurtalık fonksiyonunun azalmasının erken, güvenilir ve doğrudan bir göstergesi olarak görünmektedir. Kemoterapi alan kanser hastaları ve radyasyon maruziyeti veya ameliyattan dolayı ovaryan hasarı olan hastalarda azalmış folikül havuzunu belirlemede özellikle yararlı rol oynayabilir (Singh ve ark 2007). IVF planlanan hastalarda, AMH düzeyi stimülasyondan sonra alınan oosit sayısı ile ilişkilidir, zayıf ve ya aşırı over yanıtını öngörmeye en iyi biyomarkırdır (Broekmans ve ark 2006, Nardo ve ark 2009, Broer ve ark 2010, Anckaert ve ark 2012). Bununla birlikte, canlı doğum tahmini için tanısal doğruluğu zayıftır, bu nedenle IVF/ICSI'den çiftleri dışlamak için kullanılmamalıdır (Iliodromiti ve ark 2014, Steiner ve ark 2017).

Azalmış fertilitate potansiyelini düşündüren AMH eşik değeri konusunda bir fikir birliği yoktur (de Vet ve ark 2002, van Rooij ve ark 2005, Broekmans ve ark 2006, Singh ve ark 2007, Gnoth ve ark 2008, Almog ve ark 2011, Steiner ve ark 2011, Weghofer ve ark 2011). AMH düzeylerinin yorumlanması laboratuvar analizine bağımlıdır ve uluslararası bir standart yoktur (Rustamov ve ark 2012, Nelson ve ark 2014, Su ve ark 2014). Bu nedenle, klinisyenler kendi laboratuvarlarının referans aralıkları tarafından yönlendirilmelidir. Genel olarak, laboratuvarın normal sınırları içinde bir seviye, yeterli yumurtalık rezervini göstermektedir. Seviye normalin alt sınırının altına düştüğü zaman, azalan over rezerv olasılığının arttığı, çok düşük seviyelerde gebelik olasılığının da azaldığı ve

hastanın IVF protokolüne kötü bir cevaba sahip olacağını göstermektedir (Broekmans ve ark 2006, Gnoth ve ark 2008). Toner ve ark. tarafından yapılan bir derlemede AMH ile ilgili aşağıdaki referans değerler önerilmiştir (Toner ve Seifer 2013):

- AMH <0.5 ng/mL, IVF siklusunda üç folikülden daha az follikül gelişimi olan over rezervini tahmin eder.
- AMH <1.0 ng/mL, başlangıçta sınırlı yumurta olasılığına sahip bazal yumurtalık rezervini tahmin eder.
- AMH >1.0 ng/mL ancak <3.5 ng/mL, stimülasyona iyi bir yanıt olduğunu düşündürmektedir.
- AMH >3.5 ng/mL, over stimülasyonuna güçlü bir yanıtı öngörür ve ovarian hiperstimulasyon sendromunu önlemek için dikkatli olunmalıdır.

Üçüncü gün FSH'dan farklı olarak, AMH, adet döngüsü sırasında herhangi bir zamanda ölçülebilir ve tipik olarak, küçük preantral foliküllerin büyümesinin, döngüsel değil, sürekli olduğundan, siklus boyunca minimal değişkenliğini gösterir. Güvenilir AMH kitleri günümüzde kolayca temin edilebilir ve AMH ölçümleri referansları büyük klinik referans laboratuvarlarından elde edilebilir (Fleming ve ark 2006, Visser ve ark 2006, Dorgan ve ark 2010). AMH düzeyi, Avrupa'da infertil hastaları yönetmek için geniş şekilde kullanılmaktadır (Johnson ve ark 2006).

2.2.4. Fallop tüpünün değerlendirilmesi

Tedaviye ve tanıya yönelik faydaları nedeniyle tubal açıklığın değerlendirilmesinde birinci basamak test olarak HSG uygulanmaktadır (Luttjeboer ve ark 2007). HyCoSy de makul bir alternatiftir. Hangi testin seçilmesine hastanın klinik bulgularına göre karar verilir. Teşhis şüpheli olduğunda, tanıyı doğrulamak ve eşzamanlı terapötik müdahale için bir fırsat sağlamak için daha invaziv testler kullanılabilir. Bu testler arasında histeroskopi ve kromotubasyon ile laparoskopi sayılabilir.

Histerosalpingogram

HSG, laparoskopi planlanmadığı sürece tüm hastalarda tubal geçişi değerlendirmek için yapılan standart testtir (Swart ve ark 1995, Papaioannou ve ark 2004). HSG'de su veya lipit çözüner kontrast madde kullanılır. HyCoSy, kullanılabilen bir diğer alternatiftir. HSG ve HyCoSy ayrıca uterus kavitesi hakkında bilgi sağlar. HSG'de anormalliği olan kadınlar ileri tetkik ve tedavi için yönlendirilmez. HSG, peritubal yapışıklıkları veya endometriozu saptamada yararlı değildir (Swart ve ark 1995). Geçirilmiş pelvik enfeksiyon veya cerrahi ile ilişkili ve ya endometriozize bağlı pelvik adezyonlardan şüphelenilen kadınlarda tanısal laparoskopi ve kromotubasyon uygulanmalıdır. İmplantların ablasyonu ve adezyonların ayrılması eşzamanlı aynı prosedürde uygulanabilmektedir.

Dört bin yüz yetmiş dokuz hastayı içeren 20 çalışmanın meta-analizinde, HSG ve laparoskopi ile kromotubasyonun (altın standart) tubal geçirgenlik tanısı için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük yüzdesi sırasıyla %65 ve %83'tür (Swart ve ark 1995). Ancak, HSG uygulanan kadınların alt grupları incelendiğinde, HSG'nin distal tübül tıkanıklığı veya major distal tubal adezyonların teşhisi için çok yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Fakat proksimal tubal tıkanıklığı teşhis etmek için çok daha düşük özgüllük göstermiştir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon sıklıkla tubal spazm veya yanlış kateter pozisyonuna bağlı olarak tek taraflı tubal perfüzyon nedeniyle test artefaktını yansıtır. Bu eksiklikler göz önüne alındığında, HSG'de proksimal tubal tıkanıklık bulguları olduğunda, kesin tanı için, tekrar HSG, floroskopik veya histeroskopik selektif tüp perfüzyonu veya laparoskopik kromotubasyon gibi ikincil bir testle doğrulanabilir.

Tanısal HSG'nin de terapötik etkileri olduğu görülmektedir. On iki randomize çalışmanın sistematik bir derlemesinde, yağda çözünen kontrast ile HSG yapılan subfertil kadınlarda gebelik oranlarının HSG yapılmayan kadınlara göre (OR 3.30, %95 CI 2.00-5.43) anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Yağ veya suda çözüner kontrast kullanıldığında sonuçlar benzer olmuştur (OR 1.21, %95 CI 0.95-1.54) (Luttjeboer ve ark 2007).

Histerosalpingo kontrastlı sonografi

Histerosalpingo kontrastlı sonografide (HyCoSy), ekojenik kontrast madde (mikrobubble kontrast veya karıştırılmış salin) transservikal enjeksiyonundan önce ve sonra uterusu, tüpleri ve adneksi görüntülemek için ultrason kullanılır. Konvansiyonel ultrasonografi kullanılarak tubal durum, uterin kavite, yumurtalıklar ve myometrium hakkında bilgi almak için güvenli, iyi tolere edilen, hızlı ve kolay bir yöntemdir (Saunders ve ark 2011). 2014 yılında subfertil kadınlarda tubal tıkanıklık tanısı için HyCoSy'yi HSG ile karşılaştıran çalışmaların sistematik bir derlemesinde, her iki testin de laparoskopiyeye (referans standart) göre yüksek tanısal doğruluğu vardı ve aralarında anlamlı fark yoktu. HyCoSy için sensitivite, tüp tıkanıklığı teşhisi için 0.92 (%95 CI 0.82-0.96) idi ve özgüllük tüp başına 0.95 (%95 CI 0.90-0.97) idi. Tubal spazm ve tubal fistül yanısıra operatör hatası yanlış tanıları açıklayabilir. Hastalar HyCoSy'yi HSG'den daha iyi tolere ederler ve rahim imajını oluşturmak ve eğer varsa tubal açıklığını belirlemek için alternatif bir yöntem olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.

2.2.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

Uterus kavitesini değerlendirmek için modaliteler, salin infüzyon sonohisterografi, üç boyutlu sonografi, histerosalpingografi (HSG) ve histeroskopi içerir. Salin infüzyon sonohisterografi, endometriyal boşluk, miyometriyum ve tüpler hakkında bilgi sağladığı için uterus kavitesini değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Şüpheli leiomyomları saptamak için rutin ultrasonografi kullanılabilirken, intrauterin adhezyon, polip ve konjenital uterin anomalilerin tanısında salin infüzyon sonografi rutin ultrasonografiden çok daha iyidir ve intrauterin patolojiyi saptamak için histeroskopiye benzer şekilde uygulanmaktadır (Soares ve ark 2000, Seshadri ve ark 2014). Sonohisterografinin bir varyantı olan HyCoSy, tubal açıklığı, uterin kaviteyi ve myometriyumu tek bir testle değerlendirmek için basit, zaman açısından verimli ve etkili bir yöntemdir (Saunders ve ark 2011).

HSG tipik olarak tubal açıklığı değerlendirmek için yapılırken, HSG ayrıca uterus kavitesinin gelişimsel veya edinilmiş anormalliklerini de belirleyebilir (örneğin submüköz fibroidler, T şeklinde bir kavite (DES maruziyeti ile ilişkili),

polipler, sineşi ve doğuştan Müllerian anomalileri). Tubal değerlendirmeyi gerektiren kadınlar, hem fallop tüpü açıklığını hem de uterus boşluğu anatomisini değerlendirmek için tipik olarak HSG'den geçmektedir. HSG'de uterin septum olduğundan şüphelenilen kadınlar için üç boyutlu ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme uterus septum ve bicornuat uterus arasında ayırım yapabilir. HSG'de bulunan anormallikler genellikle hastayı diğer görüntüleme yöntemleri (üç boyutlu ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme), histeroskopi veya laparoskopi için yönlendirmektedir.

Histeroskopi

Endometrial kavitenin anormalliklerinin değerlendirilmesinde kesin bir yöntem olup ameliyathanede yapıldığında tanı anında tedavi imkanı da sunmaktadır. Histeroskopinin sınırlamaları arasında myometriyum, fallop tüpleri ve adneksiyal yapılar hakkında bilgi eksikliği bulunur. Bununla birlikte, laparoskopi ile histeroskopi yapıldığı zaman, endometrial kavite ve pelvik yapılar aynı anda değerlendirilebilir ve böylece fallop tüplerinin değerlendirilmesi için ayrı seans cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırır. Endometrial kavite başka bir modalite ile değerlendirilirse, rutin histeroskopi kullanımı gerekli olmayabilir. İnfertilitesi olan rutin ultrasonografi ile uterin kavite normal değerlendirilen 750 kadının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada IVF öncesinde rutin histeroskopi yapılan kadınlar ile direk IVF yapılan kadınlarda canlı doğum oranlarında fark yoktu (sırasıyla %57, %54) (Smit ve ark 2016).

Laparoskopi

İnfertilitenin değerlendirilmesinde laparoskopinin rolü tartışmalıdır. Laparoskopi invaziv ve pahalıdır. Laparoskopiye genellikle infertil çiftin ilk değerlendirmesi normal olduğunda veya ciddi erkek faktörü gösterildiğinde ihtiyaç duyulmaz. Bununla birlikte, infertilite şikayeti ile başvuran kadınlarda yüzde 50'sine kadar endometriozis ortaya çıkabilir (Smith ve ark 2003, Tanahatoe ve ark 2003). Bu yüzden klinisyen infertilite değerlendirmesi için başvuran kadınların endometriozis ve diğer patolojiler için cerrahi eksplorasyon açısından karar vermelidirler (Smith ve ark 2003).

Laparoskopi, fizik muayene, HSG veya öyküye istinaden (örn., Güncel dismenore, pelvik ağrı veya derin disparöni; geçirilmiş komplike apandisit, pelvik enfeksiyon, pelvik cerrahi, endometriozis veya ektopik gebelik) pelvik adezyon ve tubal hastalık şüphesi olan kadınlarda endikedir (Balasch 2000, Smith ve ark 2003, Luttjeboer ve ark 2009). Laparoskopi yapıldığında, tubal açıklığı değerlendirmek için kromotübasyon, uterin kaviteyi değerlendirmek için ise histeroskopi gerçekleştirebilir. Bu nedenle hastalarda laparoskopi planlanırsa, HSG yapılmayabilir (Perquin ve ark 2006).

İnfertilitesi olan ancak endometriozis belirtileri veya daha önce yapılan cerrahi eksplorasyonu olmayan kadınlar, partnerleri gibi tam bir infertilite değerlendirmesine tabi tutulur. Normal infertilite değerlendirmesine sahip çiftler (yani açıklanamayan infertilite), tipik olarak, intrauterin inseminasyon ile veya onsuz stimülasyon denemesinden geçmektedir ve birçoğu daha fazla müdahale olmadan gebe kalmaktadır. Açıklanamayan infertilite olan çiftlerde, ovulasyon indüksiyonundan önce tanısız laparoskopinin maliyet-etkinliği ve zamanlaması randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Tubal faktör veya erkek faktörü infertilitesi olan çiftlere tipik olarak laparoskopi bypass geçilerek tedavi seçeneği olarak direkt IVF önerilmektedir.

Endometriozis veya pelvik adezyonlara sahip olduklarından şüphelenilen kadınların değerlendirilmesinde laparoskopi yapılmasının avantajı, ovulasyon indüksiyonu gibi potansiyel olarak etkisiz veya gereksiz ampirik tıbbi tedaviyi önlerken cerrahi tedavinin başlatılmasıdır. Endometriozis tanımlanırsa, tanı prosedürü sırasında odaklar eksiz edilebilir ve ya ablasyon yapılabilir ve pelvik yapışıklıklar açılabilir.

2.2.6. Kadın infertilitesinde sınırlı klinik faydaları olan testler

Postkoital test ve sperm mukus penetrasyon testi - Her iki test de tedavi seçimine rehberlik etmediğinden, postkoital veya sperm mukus penetrasyon testi yapılması önerilmemektedir (Oei ve ark 1995, Medicine 2015). Postkoital test, normal ve anormal sonuçla ilgili konsensusa sahip olmadığı için yeterli tanısız potansiyelle ve prediktif değere sahip değildir (Collins ve ark 1984, Griffith ve

Grimes 1990, Glatstein ve ark 1995). Ek olarak, servikal faktör infertilitesinin tedavisi için yapılan çalışmalar etkili olmamışken, intrauterin inseminasyon ve IVF gibi yaygın olarak kullanılan infertilite tedavileri serviksi bypass geçtiğinden, servikal faktörlerin düzeltilmesine yönelik çalışmalar önemsiz hale gelmektedir. Önemle belirtilmesi gereken bir diğer çalışma ise, postkoital test yapılan ve yapılmayan infertil çiftlerin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, 24 ayda gebelik oranlarında bir farklılık gösterilmemiştir (Oei ve ark 1998). Bu nedenle, standart infertilite değerlendirmelerinde postkoital testin dahiledilmesi, testlerin ve tedavilerin sayısını artırmakta ancak gebelik oranını etkilememektedir.

Endometriyal biyopsi - Amerikan Üreme Tıbbı Derneği, infertil kadın değerlendirmesinde endometriyal biyopsinin yararsız olduğunu ve endometriyal patolojiden şüphelenilmedikçe bu testin kullanılmasını önermediğini bildirmektedir (Medicine 2015, Palomba ve ark 2015). Tarihi olarak, endometriyal biyopsi iki nedenden ötürü gerçekleştirilmiştir:

- 1) Ovulasyon kanıtı olan sekretuar bir endometriumu belgelemek;
- 2) Sekretuar endometriumun olgunluğunun hangi fazda olduğunu (adet döngüsü tarihi) ve ya faz dışı endometriumu (yani, luteal faz defekti) değerlendirmek için.

Endometrial biyopsi her iki endikasyon için de önerilen bir test değildir, çünkü ovulasyonun değerlendirilmesi için invazif, pahalı, rahatsız edici ve gereksizdir, aynı zamanda endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde etkisizdir. Yukarıda belirtildiği gibi, ovülasyon midluteal fazda elde edilen serum progesteron >3 ng/mL değeri kullanılarak kolayca değerlendirilebilir. İmplantasyon dönemindeki endometriyal reseptivite gebelik elde etmek için çok önemli olmakla birlikte, endometrial yanıtın histolojik değerlendirmesi fertilité ile zayıf bir korelasyona sahiptir (Balasch ve ark 1992, Edwards 1995, Creus ve ark 1998, Giudice 1999, Murray ve ark 2004). Örneğin, normal fertil kadınlarda tekrarlanan endometriyal biyopsiler yapıldığında, yarısında faz dışı biyopsi (iki günlük veya daha yüksek gecikme kriterleri kullanılarak) olacak ve $\frac{1}{4}$ 'de ise ardışık faz dışı biyopsileri olacaktır (Davis ve ark 1989, Coutifaris ve ark 2004). Düzenli menstrüel sikluslar olan 619 kadından oluşan bir çalışmada, iki günden daha uzun bir süre boyunca faz

dışı olan bir biyopsi, fertil kadınlarda, infertil kadınlara göre daha yaygındı (adetin 21-22.günlerde, sırasıyla %46 ve %43); 26.- 27.gününde %35 ve %23). Böylece, histolojik siklus günlemesinin infertil çiftlerde doğurganlığı belirlemediği anlaşılmaktadır (Davis ve ark 1989, Coutifaris ve ark 2004). Luteal faz defektinin tedavisi infertil kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirmediğinden, endometriyumun histolojik değerlendirmesi önerilmemektedir (Palomba ve ark 2015).

Bazal vücut ısı kayıtları - Bazal vücut ısısı çizelgeleri ovulasyonu tespit etmek için en ucuz yöntemdir, ancak grafiklerin yorumlanması zor olabilir ve geniş gözlemciler arası varyasyona maruz kalabilir (Bauman 1981, Kambic ve Gray 1989).Düzensiz döngüleri olan kadınlarda ovulasyon durumunun değerlendirilmesi için serum progesteron veya idrar kiti tercih edilmektedir. Ovulasyon zamanında korpus luteumdan salınan progesteronun, vücut ısını düzenleyen hipotalamus üzerinde güçlü etkileri vardır. Sonuç olarak, günlük sıcaklık takibi progesteron üretimini ve dolayısıyla ovulasyonu belgelemek için kullanılabilir. Kadın, termometreyi her sabah dilaltında tutarak vücut sıcaklığını ölçer ve grafik tutar. Beklenen günlük vücut sıcaklık değişikliğine rağmen, vücut sıcaklığındaki yaklaşık 0.5°F'lık bir artış, adet döngüsünün luteal fazında tespit edilebilir. Normal bir döngüde, sıcaklık artışı LH artışından bir veya iki gün sonra başlar ve en az 10 gün boyunca devam eder. Bu nedenle, sıcaklık değişiklikleri ovulasyonu geriye dönük olarak tanımlamak için yeterlidir, ancak ilişki zamanlaması açısından ovulasyondan 2 gün sonra ortaya çıktığı için faydalı değildir.

Mikoplazma kültürleri - Bu organizmaların kadın infertilitesinde rolüne dair çok az kanıt olduğunu göz önünde bulundurarak rutin Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis kültürlerinin elde edilmesi önerilmemektedir (Gump ve ark 1984).

Antikor testleri - Antifosfolipid, antisperm, antinükleer ve antitiroid antikorlar için rutin testler mevcut veriler tarafından desteklenmemektedir (Gump ve ark 1984). Antifosfolipid antikorlar ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında bir ilişki kurulmasına rağmen, diğer otoimmün faktörler, fertilitate tedavi başarısızlığının belirteçleri olarak araştırılmaktadır.

Karyotip - Şiddetli oligospermisi olan erkeklerin karyotipik anormallikler açısından daha yüksek risk altında olmaları nedeniyle böyle durumda erkek partnerin karyotipine bakılmasını önermek ve genetik danışmanlık için genel bir fikir birliği vardır. Y kromozom mikrolelesyonları için ayrı testler de sunulabilir. Prematür overyan yetmezliği veya ailesinde prematür overyan yetmezliği olan (40 yaşından önce) kadınlara da genetik danışmanlık önerilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları varsa her iki partnerde karyotipleme yapılmalıdır. Diğer birçok durumda, açıklanamayan infertilite, endometriozis veya tubal faktör infertilitesi olan kadınlarda düşük anormallik insidansı nedeniyle ilk değerlendirmenin bir parçası olarak karyotipleme endike değildir (Papanikolaou ve ark 2005). IVF öncesi genel karyotip taramasının maliyet etkinliği henüz belirlenmemiş olmakla birlikte, başlangıç tedavi yaklaşımlarında başarısız olan ve IVF'ye gidilmesi planlanan hastalarda karyotip bakılması yararlı olabilir (Riccaboni ve ark 2008).

2.2.7. Kadın anatomisi ve fertilité

Overler - Overlerin germ hücre komplementi, midgestasyonel bir kadın fetüste 6 ila 7 milyon folikül zirvesine ulaşır, bunu takiben doğumda 1 ila 2 milyon folikülden puberte başlangıcında 300.000 foliküle kadar sürekli bir yıpranma geçirir (Baker 1971). Kadınlar otuzlu yaşların ortalarına ulaştığında folikül kaybının hızı artar (RICHARDSON ve ark 1987, Faddy ve Gosden 1995). Sigara içimi, radyasyon, kemoterapi ve otoimmün hastalık gibi diğer yumurtalıklara hasar veren durumlar da folikül kaybını hızlandırmaktadır (Jick ve ark 1977, Cramer ve ark 1994, Westhoff ve ark 2000). Tükenmiş over follikül havuzu olan kadınlar düzenli olarak yumurtlamaya devam edebilir, ancak bu durumlarda terminal folliküler havuzda kalan oositlerin düşük kalitesinden dolayı infertil olabilirler. İleri kadın yaşlarında oosit kalitesinin kaybolmasının, mayotik bölünmenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Varsayılan mekanizmalar, fetal yaşam sırasında oluşan germ hücreleri ile hayat boyu overde mevcut oositlerin etrafındaki granüloza hücrelerinde yaşa bağlı oluşan değişikliklerden kaynaklanan farklar olduğu düşünülmektedir (Broekmans ve ark 2009).

Yumurtalık kistleri - Karşılaştırmalı çalışmalardan ve kohortlardan elde edilen epidemiyolojik verilerin gözden geçirilmesi, küçük (<3 ila 6 cm) ovaryan kistlerin infertilitede rolünün olup olmadığı ve cerrahi tedavinin etkilerinin genellikle

kistin yumurtalık rezervine kendi hasarından daha zararlı olduğu sonucuna varmışlardır (Legendre ve ark 2014). Bu verilerin çoğu endometriomalarla ilgiliydi.

Luteal faz defekti (LFD) - Endometriumun implantasyon reseptivitesi için gerekli olan progesteronun yetersiz üretimiyle sonuçlanan corpus luteum anormalliklerini ifade eder. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 2015 tarihli bir komitesi, “progesteronun implantasyon ve erken embriyonik gelişim süreci için önemli olmasına rağmen, infertiliteye neden olan bağımsız bir sebep olarak luteal faz defektinin (LFD) kanıtlanmamış olduğu” sonucuna varmıştır. LFD için fikir birliği olan tanımlama, tanı testi veya tedavi yoktur. Endometriyal günlemenin infertil kadınların tedavisini değerlendirmek veya yönlendirmek için yararlı olmadığını kabul edilmektedir (Balasch ve ark. 1992, Coutifaris ve ark. 2004).

Fallopian Tüp Anormallikleri ve Pelvik Yapışıklıklar - Tubal hastalık ve pelvik yapışıklıklar, oosit ve spermin fallop tüpünden normal taşınmasını önler. Tubal faktör infertilitesinin birincil nedeni, chlamydial veya gonore gibi patojenlerin neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalıktır. Tubal transportu engelleyebilecek diğer durumlar arasında şiddetli endometriozis, önceki cerrahiden veya nontubal enfeksiyondan (örn. Apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı), pelvik tüberküloza ve salpingitis isthmica nodosadır (örn. Fallopian tüpü divertikülozü). Proksimal tubal blokaj, mukus ve amorf debris veya uterotubal ostium spazmindan kaynaklanabilir, ancak gerçek anatomik tıkanıklığı yansıtmaz (McLaren 2012). Distal tubal obstrüksiyonu olan kadınlarda, in vitro fertilizasyonun (IVF) başarı oranını azaltan hidrosalpinks gelişebilir. Sperm migrasyonunun engellenmesine ek olarak, hidrosalpinks, embriyonun implantasyonuna engel oluşturabilir, endometriyal boşluğa tubal içeriğinin retrograd akışı ile doğurganlığı azaltabilir. Hidrosalpinks gelişmiş tüplere yönelik salpinjektomi yapılması IVF tedavisinin başarısını artırır.

Uterus - azalmış endometriyal reseptivite nedeniyle ve ya mekanik nedenlere bağlı bozulmuş implantasyon, infertilitenin uterus kaynaklı nedenidir.

Uterin leiomyomlar

Uterin leiomyomlar yaygın benign düz kas monoklonal tümörleridir. Leiomyomları olan infertil hastalar ile sadece infertil kadınların olduğu kontrol

grupla karşılaştıran çalışmaların bir meta-analizi, submukozal veya intrakaviter bir bileşene sahip olan leiomyomların daha düşük gebelik ve implantasyon oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Pritts 2001). Submüköz myomlu kadınlarda myomektomi yapıldığında, gebelik oranları infertil kontrollere göre anlamlı olarak artmıştır. Bu nedenle, sadece submukozal veya intrakaviter bir bileşene sahip olan fibroidlerin azalmış fekundabilite ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Muhtemel mekanizma normal implantasyona engel olmalarıdır.

Uterin anomaliler - Uterin anormalliklerinin normal implantasyona engel olarak infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Müllerian anomalileri, tekrarlayan gebelik kaybının önemli bir nedenidir ve septat uterusun en kötü üreme sonuçları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Homer ve ark 2000).

İnfertilite ile ilişkili diğer yapısal uterin anormallikler arasında, endometriyal polipler ve gebelikle ilişkili daha önceki rahimiçi girişimlerden kaynaklı sineşiler bulunmaktadır. Ancak, bu uterus anormallikleri ve infertilite arasında nedensel bir bağlantı oluşturan veriler eksiktir.

Servikal faktörler- Normal midsiklus servikal mukus, spermin taşınmasını kolaylaştırır. Konjenital malformasyonlar ve serviks travması (ameliyat dahil) stenoz ve serviksin normal mukus üretmemesi ile sonuçlanabilir ve böylece fertilitiyi bozabilir.

2.3. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilite, The National Institute for Health and Clinical Excellence 'in (2004) yönergelerine göre, menstrüel siklusun fertil fazında korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, 2 yıl boyunca konsepsiyon elde edememek olarak tanımlanmaktadır (Campisciano ve ark 2017). Kadın infertilitesi, üreme fonksiyonunu bozan tek veya çoklu faktörlerin neden olduğu karmaşık bir sağlık sorunudur. Üreme çağındaki (20-44 yaş arası) kadınların % 2-10.5'i primer ve sekonder infertiliteden etkilenmektedir (Mascarenhas ve ark 2012). Bunların sebebi yaşam tarzı, çevresel riskler, konjenital ve hormonal bozuklukların bir kombinasyonuna bağlı olabilir.

İnfertiliteyi tedavi etmek için birçok etkili tedavi olmasına rağmen, çiftlerin % 15 ila 30'u bunlardan fayda görmemektedir (Ray ve ark 2012). İnfertilite tedavisinden fayda görmeyen çiftler, tubal açıklık, normal ovulatuvar ve sperm parametrelerinin değerlendirilmesinden sonra, "idiyopatik" veya "açıklanamayan infertilite" tanısına sahiptirler (Fox ve Eichelberger 2015). İnfertilite için etkili bir tedavi, birçok olası seçenek arasında en iyi mevcut tedaviyi seçmek esasına dayanır. Bunun için çok çeşitli biyobelirteçlerin tanımlanması ve bu amaçla kullanılması gerekir (Cottell ve ark 1996).

2.4. AGE İle İlgili Genel Bilgi

İnsan fetüsü somatik hücrelerle çevrelenmiş yaklaşık altı milyon oositle gelişimine başlamaktadır. Primordial follükül havuzu gelişim boyunca atreziye uğrayarak azalmakta ve doğumda yaklaşık bir milyon, menarşta yaklaşık 300 000 follükül kalmaktadır. Reprodüktif dönemde ise her ay yaklaşık 1000 follükül kaybedilmektedir (Byskov 1986). Ovarian yaşlanma 37 yaştan itibaren follükül kaybının hızlanması ile karakterizedir. Bu yaşta kadın overlerinde yaklaşık <25 000'den az oosit havuzu kaldığı düşünülmektedir. Menopoz semptomları ise ortalama 51 yaşında over rezervi <1000 olduğunda ortaya çıkmaktadır (Faddy ve ark 1992, Te Velde ve Pearson 2002). Yaşa bağlı oosit havuzundaki azalma direkt olarak over fonksiyonlarında azalma ve reprodüktif potansiyelin azalması ile ilişkilidir. Gerçekten de yardımcı üreme teknikleri tedavisi yapılan hastalarda tedavi sonuçlarını en fazla etkileyen faktör yaştır. İstatistiksel olarak <25 yaş gebelik oranı %43.6 iken, 41 yaş ve üzerinde kadınlarda bu oran %21'e düşmektedir ($p < 0.001$). Oosit havuzundaki düşüş ve oosit kalitesinin azalmasındaki mekanizma onarılmamış DNA hasarı, telomer kaybı, mitokondrial fonksiyonlarda bozulma ve değişikliğe uğramış proteinlerin akümülyasyonu gibi yaşa bağlı genel süreçlerdir (Kirkwood 2008). Bu süreçlerin etyolojisinde rolü olan son zamanlarda üzerine odaklanılmış ileri glikasyon ürünleri hem ekzojen hem de endojen olarak vücutta oluşabilir.

2.4.1. AGE ve diğer hastalıklar

Son zamanlarda Tip2 DM, Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, PKOS ve metabolik sendromda rolü olduğu düşünülen ileri derecede glikozillenme ürünlerinin over rezervini ve endometrial reseptiviteyi etkileyerek fertilizasyon ve implantasyonu bozduğunu gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Özellikle plazmada serbest dolaşan ve overlerde biriken AGE'nin fertilitiyi etkilediği düşünülmektedir. AGE endojen ve ekzojen olmakla iki yolla vücutta bulunmaktadır.

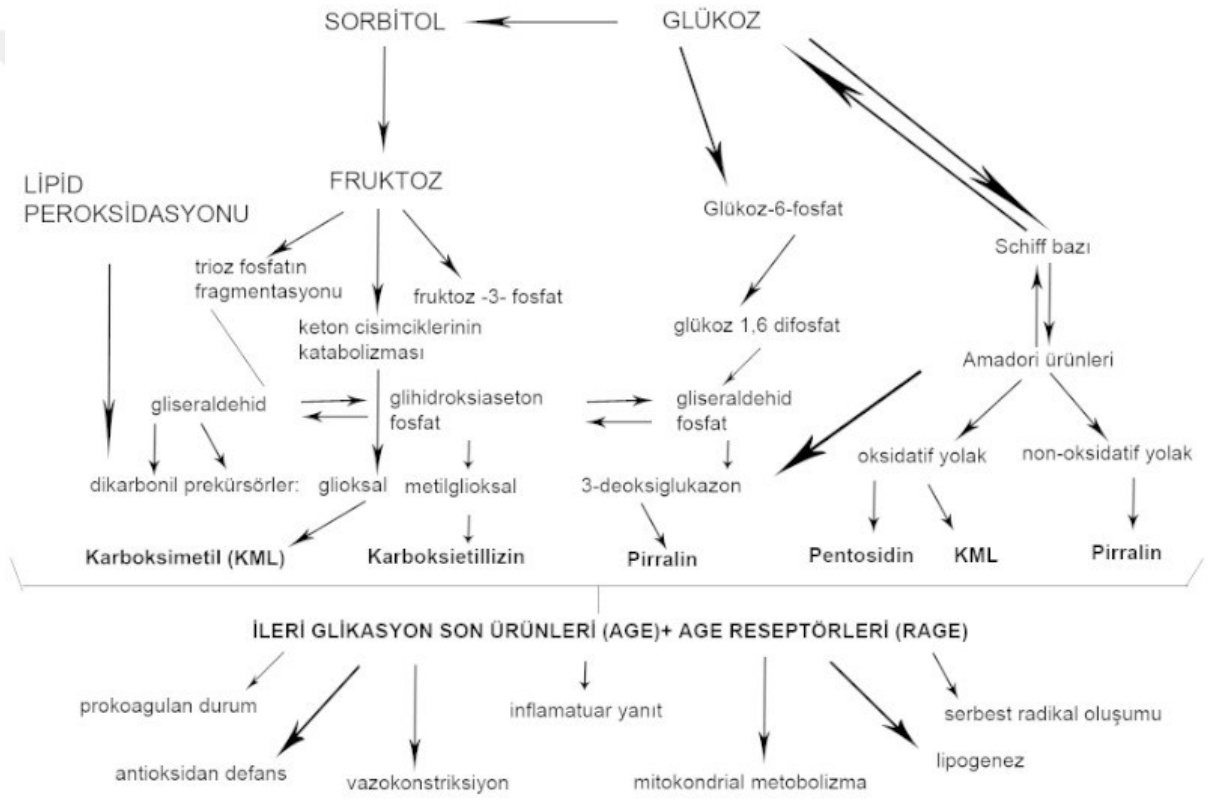
2.4.2. AGE'nin biyokimyasal özellikleri

AGE proteinler, lipoproteinler ve nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. İlk AGE ürünleri 1912 yılında Louis Camille Maillard tarafından tanımlanmıştır. AGE'ler ilk kez gıda kimyasında kullanılmış, daha sonraları ise 1968 yılında HbA1c'nin diyabetik hastalarda keşfi ile daha detaylı araştırılmaya başlanmıştır (Peyroux ve Sternberg 2006). Protein glikasyonu, şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamaktadır. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde AGE'lere dönüşmektedir (Şekil 1). Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan bölüm geri dönüşümlü iken, daha sonraki evreler ise geri dönüşümsüzdür. Glikasyon, özellikle erken dönemlerde daha fazla olmak üzere konsantrasyon bağımlıdır, bu sebeple diyabette yapımı artar (Singh ve ark 2001).

AGE oluşumunda diğer bir mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda, ara ürün olarak reaktivitesi yüksek 3-deoksiglukozon, glyoxal ve metilglyoxal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Dikarbonil bileşikler genel olarak glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bu yollara ilave olarak metilglyoxal, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yollarıyla da az miktarda oluşabilmektedir. Dikarbonil bileşikler yüksek kimyasal aktiviteye

sahiptir ve çok küçük konsantrasyonlarda bile direkt olarak proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir.

AGE oluşumunda önemli diğer bir mekanizma ise polyol yolağıdır. Diyabete bağılı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glukozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksi- glukozon'a dönüşüp AGE oluşumuna katılmaktadır (Turk 2010). Ancak bu reaksiyonlar da NADPH ve glutasyonun tüketimine yol açtığından dolayı dolaylı olarak oksidatif stresin artmasına da yol açmaktadır. AGE oluşumunda bu şekilde pek çok mekanizmanın rol oynaması AGE'lerin heterojen bir yapıya sahip olmasına yol açmaktadır.



Şekil 2. 1. AGE oluşumunda metabolik yollar

Bu yollar dışında diyetle aldığımız ekzojen AGEler vardır. Gıdalar ve tütün ürünlerinde reaktif AGE prekürsörlerini içermektedir. Gıdalardaki AGE'lere karşılaştırma amacıyla bakıldığında gıdaların yüksek derecede pişirilmesinin (ızgara, kızartma) AGE seviyesini anlamlı olarak arttırdığı, düşük derecede, kısa süreli ve bol su ile pişirmenin ise AGE'yi azalttığı gösterilmiştir (Huebschmann ve ark 2006). Tahıllar ve özellikle buğdayın da AGE oluşumuna yol açtığı bilinmektedir.

Buğdayın yapısında bulunan amilopektin A amilazlar tarafından hızla sindirilir emildiğinden kan glukozunun hızlı yükselmesine neden olur. Hipergliseminin de Age oluşumdaki etkisi yukarda açıklanmıştır. Et, salam-sosis, pastırma ve hatta peynirler de yüksek oranalrda AGE içeren ürünlerdir. Öncelikle gril yapma, kızartma ve yağda kızartma ile uzun süreli yüksek ısıda pişirme işlemleri AGE miktarını misliyle artırabilir. Genel olarak birçok doymuş yağ asidi içeren gıdalar AGE açısından da zengindir.

AGE'lerin vücuttaki etkisinin iki mekanzima ile olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi özellikle ekstrasellüler matriksin yapısındaki proteinler arasında çapraz bağlar oluşturarak matriks yapısını ve fonksiyonlarını bozması; ikincisi ise AGE'lerin birtakım hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucunda çeşitli sinyal yollarını aktive ederek bazı transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınımına yol açarak bir takım metabolik değişikliklere ve oksidatif stresse neden olmasıdır.

İleri glikasyonun son ürünleri (AGE) heterojen ve kompleks bileşiklerdir. İleri glikasyonun son ürünleri (AGE) heterojen ve kompleks bileşiklerdir. Kimyasal yapılarına göre 3'e ayrılmaktadırlar:

1. Floresans çapraz bağlı AGE'ler: pentosidine, crossline
2. Non-floresans çapraz bağlı AGE'ler: glucosepane, MOLD
3. Çapraz bağ yapmayan AGE'ler: N- Karboksimetillizin (CML) ve Pyrraline

AGE dokulara ya direk protein çapraz bağlarına ya da multiligand transmembran reseptörlere (RAGE) bağlanarak hasar verir. RAGE endotel ve düz kas hücreleri gibi bazı hücrelerde sentezlenmektedir ve immunoglobulin süperairesine aittir (Schmidt ve ark 2000). RAGE aktivasyonunun NAD(P) H oksidazın, mitojenle aktifleşen protein kinazların ve NF-kb gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu dahil bir çok hücreiçi etkisi bulunur. Bu etkiler ise intraselüler oksidatif stressin artmasına ve sitokinler, büyüme faktörleri, TNF α gibi hücre-adhezyon molekülleri ve İLa, İL6 gibi proinflamatuvar sitokinleri regüle eden genlerin ve aynı zamanda RAGE reseptörlerinin aktivasyonuna sebep olur. Bu ise pozitif feedback etkisi ile proinflamatuvar süreçleri ve hücreiçi oksidatif reaksiyonları artırır.

Reproduktif çağda intraovarian biriken AGE bileşiklerinin over vasküler desteği ile tolere edilmekte olduğu ve serum sRAGE ile etkileşim sonucu oksidatif-stress yanıtının azaltıldığı öne sürülmektedir. Diğer bir ilginç görüş ise overde yaşa bağlı biriken moleküllerin over somatik hücrelerini hasarlayarak kalıtsal immün yanıtın stimulyasyonuna sebep olduğu ve over fonksiyonlarını azalttığıdır.

İleri glikasyon ürünleri proinflamatuvar moleküllerdir. Hücre yüzeyindeki reseptörlerine (RAGE) bağlanarak hücreiçi oksidatif stressi artırıyorlar. Hem erkeklerde, hem de kadınlarda AGE-RAGE yolağının aktivasyonunun ateroskleroziste rolü olduğu bilinmektedir. PKOS'lu kadınlarda sistemik kronik inflamasyon durumu vardır. Bunun over düzeyinde serum/over AGE düzeylerinde ve over dokusunda proinflamatuvar RAGE ekspresyonunda artış ile kendini gösterdiği düşünülmektedir. Bazı veriler folliküler sıvıda serum sRAGE'nin mevcut olmasını over fonksiyonlarını AGE'nin olası zararlı etkilerinden koruduğu gösterilmektedir.

AGE hem endojen hem de ekzojen yolla oluşabilir (Vlassara ve Uribarri 2014). Endojen olarak ileri glikasyon bütün hücrelerde indirgenmiş şekerler ile protein, lipid ve DNA'nın amino grupları (R grup) arasında Maillard reaksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu yeniden hücreiçi düzenlenme ve AGE'nin proteinlere çapraz bağlanması protein struktur ve fonksiyonunda bozulmaya sebep olarak hücre apatozisine yol açar.

AGE ilerleyen yaşla birlikte dokularda birikmekte ve hipergliseminin de bu süreci hızlandırdığı düşünülmektedir. Yaş ve hiperglisemi dışında obezite, metobolik sendrom, hipoksi ve oksidatif stressin de AGE oluşumunu indüklediği bilinmektedir.

Ekzojen AGE ise sirkülasyona kuru sıcak ve ionizasyon gibi işlemlere maruz kalmış gıdalarla dahil olmaktadır (Koschinsky ve ark 1997). İnsan ve hayvan çalışmalarında etlerde bulunan AGE'nin %10'nun vücuda absorbe olduğu ve bunlarında 2/3'nün 72 saat boyunca vücutta kaldığı gösterilmiştir. Bu süre ise oksidatif stressi tetiklemek ve doku hasarı yapmak için yeterince uzun bir süredir (Vlassara ve Palace 2002).

Diamanti-Kandarakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 ay boyunca AGE ile zengin diyet verilen dişi farelerle düşük AGE içerendiyetle beslenen dişi farelere kıyasta serum AGE düzeyini arttırdığı ve over dokusunda proinflamatuvar RAGE

miktarının yükseldiği ve over dokusu kitlesinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma bize reproduktif disfonksiyonda diyetin, beslenme kalitesi ve ekzojen AGE alınımının etkisini açıklamaktadır. Ek olarak, diyetel AGE'lerde değişikliklerin, PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığı, oksidatif stres ve hormonal durumdaki değişikliklere paralel olarak değiştiği ve bu nedenle gıdalardaki AGE konsantrasyonunun düşürülmesinin over rezervi ve oosit kalitesine pozitif etkisi olabileceği bildirilmiştir (Tantalaki 2014).AGE'lerin serum düzeyleri, testosteron, oksidatif stres, insülin ve HOMA-IR indeksi, yüksek AGE içerikli diyetle düşük AGE içerikli diyetle kıyasla belirgin olarak artmıştır (tüm parametreler için $p<0.05$). VKİ, diyet dönemi boyunca değişmeden kalmıştır. Serum AGE'leri ve diyet AGE'leri düşük AGE'li dönemde insülin ile güçlü bir şekilde korele idi. Bu tür bulgular ışığında PCOS'lu kadınlarda için beslenmenin önemli klinik etkilere sahip olabileceği anlaşılmaktadır (Altieri ve ark 2013).

Bir diğer ekzojen AGE kaynağı ise sigaradır. Tütünün sulu ekstraktları ve sigara proteinlerden AGE oluşumunu hızlandıran glikotoksin yani yüksek aktif glikasyon ürünleri içermektedir. Bunun dışında sigaranın metabolik sendrom için kendi başına risk faktörü olduğu ve dolayısı ile AGE ile ilişkisi bu açıdan da izah edilebilir.

AGE endotelial ve mononükleer fagosit gibi birçok hücrenin ekstraselüler matriksine kendi reseptörleri (RAGE) ve ya direk bağlanarak doku hasarı oluşturmaktadır. RAGE immunoglobulin süperaillesine aittir, transmembran, sitozolik ve ekstraselüler domainleri mevcuttur. Age'nin RAGE'ye bağlanması hücre içi reaktif oksijen ürünlerinin üretilmesine sebep olan sinyal oluşturuyor. Bu tetiği çeken mekanizma ise proinflamatuvar transkripsiyon faktörü (NF-kB) ve nikotinamid adenindinukleotidfosfat'tır (NADPH). Sonuç olarak İL-1, İL-6 ve İL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, apoptozis regülatörü bcl-2, Fas, VCAM-1, İCAM1 gibi adezyon molekülleri artmakta bu ise makrofaj ve platelet aktivasyonuna sebep olmaktadır. İlginç şekilde reaktif oksijen türevlerinin artışı RAGE aktivasyonuna, bu da pozitif feedback etkisi ile reaktif oksijen türevlerinin artmasına yol açıyor. Böylelikle aşırı inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. RAGE'nin indüksiyonu inflamatuvar prosesler, aterosklerozis ve son olarak polikistikover sendromunda (PKOS) da gösterilmiştir.

RAGE'nin çözünebilir formu (sRAGE), metaloproteazların çinko bağımlı metzinkin ailesine ait proteazlar tarafından RAGE geninin bir araya getirilmesi veya membrana bağlı RAGE'nin bölünmesinin bir ürünüdür.

2.5. İVF Sikluslarına Suboptimal Yanıt

Çalışmamızda planladığımız tedaviye düşük yanıt almamızda AGE ürünlerinin rolünü araştırmaktayız. İVF sikluslarına düşük yanıt başka bir deyişle suboptimal yanıt nedir?

Tüp bebek tedavisinde bütün kadınlar tedaviye optimal yanıt vermemektedir. Optimal yanıt verdiğimiz gonadotropinlerle 10-15 oosit elde ettiğimiz durumdur. Her ne kadar 4-10 oosit elde ettiğimiz kadınlar ayrı bir grup olarak tanımlanmasa da 10-15 oosit elde edilen kadınlara kıyasla prognozları önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Bu kategorideki kadınlar stimulyasyon protokollerine ideal yanıt vermemekle birlikte kadın yaşına bağlı %15 ila %36 oranında canlı doğumla sonuçlanan tedaviye ulaşabilirler. Oysa bu popülasyondaki canlı doğum oranları, aynı yaştaki 10-15 oosit elde edilen kadınlara göre %10-30 daha düşüktür. Sonuç olarak mevcut literatürlere dayanarak tedaviye suboptimal yanıt veren grup olarak yeni bir kategori çıkarabilir. Genetik varyasyon, bu popülasyonda stimülasyona karşı düşük over duyarlılığının ve suboptimal yanıtın makul bir açıklaması olabilir. Bazı araştırma grupları, FSH reseptöründe (FSHR) veya LH'nin B alt ünite geninde spesifik tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'lerin) etkisini incelemiş ve spesifik SNP'lerin stimülasyona düşük cevap ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, suboptimal yanıtı olan kadınlar yukarıda belirtilen yeni bir kategoriye ait olabilir ve over rezervi belirteçleri temelinde öngörülen yanıtın aksine, daha yüksek gonadotropin dozları veya daha uzun süreli uyarma gerektirebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma ileriye dönük olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezinde haziran 2018 - kasım 2018 tarihleri arasında başvuran 41 olgudan oluşmuştur. Bu olgular açıklanamayan infertilite sebebi ile İVF siklusuna başlanmış olan olgular olup tedaviye verdikleri yanıtlara göre olgu ve kontrol grubuna alınmıştır. Çalışma grubumuz son halinde 24 hasta ve 17 kontrol olarak neticelenmiştir. IVF/ICSI uygulanan bu olguların folikül sıvısı ve kan plazması örneklerinde ileri glikasyon metabolit ürünleri araştırılmıştır. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan gerekli izin alınarak, tüm hastaların tıbbi atık olacak örnekleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar:

1. 21-44 yaş;
2. Over rezervi yeterli olan; (FSH <10 mIU/dL, AMH 1.5-3.5 ng/mL, E₂ 70 pg/dL)
3. Son 3 ay içinde ek hormon tedavisi almayan;
4. Endometriozisi olmayan;
5. Polikistik overi olmayan;
6. Sigara içmeyen;
7. Ek hastalığı olmayan (DM, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar) olgular.

Çalışma kriterlerine uyan 41 olgunun kimlik ve yaş bilgileri, obstetrik ve jinekolojik anamnezi, menstruel siklus düzenleri, boy, kilo parametreleri kaydedildi, vücut kitle indeksi hesaplandı, kan basıncı ölçüldü.

Foliküler fazda (adetin 3. günü) transvajinal USG (TVUSG) ile uterus ve overler değerlendirildi, antral folikül sayıları değerlendirildi, kaydedildi. Adetin 3.cü günü FSH, LH, E₂, prolaktin değerleri ölçüldü. Yakın zamanlı AMH değerleri görüldü. İnfertilite etiyolojileri kaydedildi.

Tüp bebek tedavisi uygulanan olgularda gonodotropinlerle ovulasyon induksiyonu yapıldı. İndüksiyon takipleri yapıldı. TVUSG'de 17 mm üstü iki veya daha fazla folikül görüldüğünde ve E₂ düzeyleri uygun olduğunda 10.000 IU HCG enjeksiyonu yapıldı. HCG uygulamasından 34-36 saat sonra genel anestezi altında oosit toplama işlemi uygulandı. Bu işlem sırasında TVUSG eşliğinde steril tek

lümenli aspirasyonu ile kullanıldı. Folikül aspirasyonu sonrası folikül sıvıları petrilere boşaltıldı. Folikül sıvıları içerisindeki oositler bulundu, geri kalan tıbbi atık olacak follikül sıvısı 30 dak bekledikten sonra +4 °C de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve eppendorf tüplere alınarak -80 °C dolapta çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Çalışma için ayırdığımız folikül sıvıları oosit toplama işleminde yıkama kullanılmadan alındı. Hastalardan rutin amaçlı antekubital bölgeden vacotainer yardımı ile jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra +4 °C de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Çalışma gününe kadar -80°C'de eppendorf tüplerde muhafaza edildi. Çalışma günü numuneler oda ısısında çözündürüldükten sonra vortekslendi. MyBiosource(USA) marka ticari kit kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan CLARIOstar BMG LAB TECT(GERMANY) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimler *ng/mL*'dir.

Çalışmamızda olguların yaşı, vücut kitle indeksi, TSH, prolaktin, FSH, AMH, bazal estradiol düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri, serum ve follikül sıvısında ileri glikasyon ürünleri, ovulasyon induksiyonunda kullanılan toplam gonadotropin dozu, induksiyon süresi, tepe estradiol düzeyi, toplanan toplam ve matür oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Olguların hepsine antagonist protokolle ovulasyon induksiyonu yapılmıştır.

Follikül sıvısı AGE düzeyi ile ovulasyon induksiyonunda kullanılan toplam gonadotropin dozu, tepe estradiol düzeyi, bazal FSH, toplam induksiyon günü; serum AGE düzeyi ile serum FSH düzeyi, VKİ; serum ve follikül sıvısı AGE düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ya da medyan (25. - 75.) yüzdeler şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi

İzlem zamanları arasında klinik ölçümlere ilişkin ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilks'in Lambda testi kullanılarak tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile araştırıldı. Wilks'in Lambda test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda farka neden olan izlem zamanlarını tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normalden uzak dağılıma sahip değişkenler içerisinde izlem zamanlarına göre klinik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı ise Friedman testiyle incelendi. Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda ise Wilcoxon İşaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zamanları tespit edildi.

Gruplar arasında normalden uzak dağılıma sahip olan sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda, Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

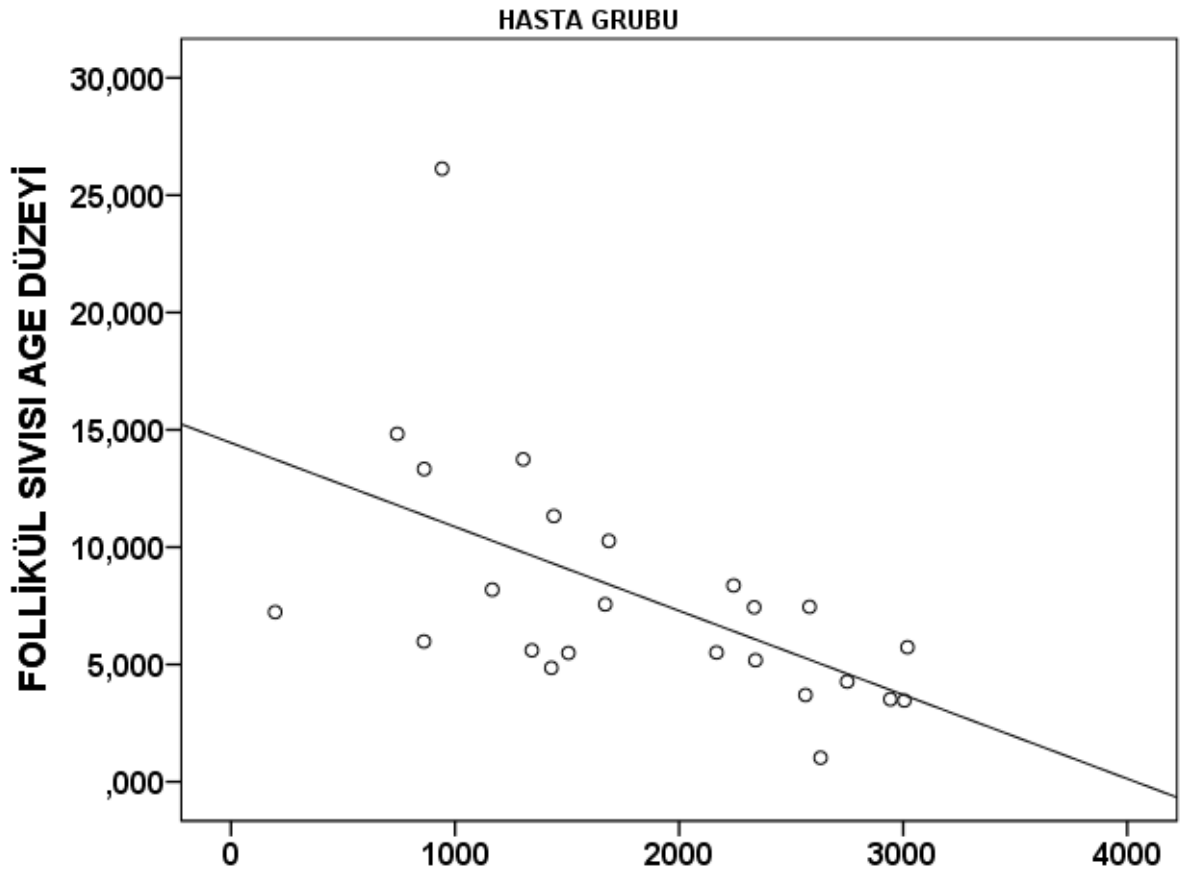
Çalışmamıza açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmış olan 41 olgu ile başlanmış olup tedaviye verilen yanıtın sub optimal olduğunun izlendiği 24 olgu ile çalışmanın hasta grubu diğer 17 kişi ile ise kontrol grubu oluşturulmuştur. Olguların biyokimyasal, hormonal ve antropometrik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Olguların yaş, TSH, prolaktin ve serum lipid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri arasında herhangi anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).Hasta ve kontrol grubu arasında follikül AGE ($p:0,027$), serum AGE ($p:0,034$), toplanan oosit sayısı ($p:0,000$), matür oosit sayısı ($p:0,000$), fertilize oosit sayısı ($p:0,000$) ve tepe estrogen düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmiştir.

Tablo 4. 1. Olguların biyokimyasal, hormonal ve antropometrik verileri.

| | Suboptimal yanıt izlenen olgular (N:24) \pm SD | KONTROL \pm SD | P Değeri |
|-------------------------------|--|-----------------------|----------|
| YAŞ | 29,00 \pm 4,54 | 32,41 \pm 4,27 | 0,382 |
| VKİ | 24,16 \pm 3,54 | 23,98 \pm 4,32 | 0,932 |
| Folikül AGE (ng/mL) | 7,92 \pm 5,19 | 7,12 \pm 1,85 | 0,027 |
| Serum AGE (ng/mL) | 21,18 \pm 7,12 | 17,60 \pm 3,16 | 0,034 |
| FSH (U/L) | 6,20 \pm 1,63 | 6,30 \pm 1,50 | 0,513 |
| AMH (ng/ml) | 4,00 \pm 2,31 | 4,27 \pm 1,51 | 0,248 |
| Toplanan oosit sayısı | 6,63 \pm 1,68 | 12,06 \pm 1,67 | 0,000 |
| Matür oosit sayısı | 4,83 \pm 1,85 | 10,53 \pm 1,37 | 0,000 |
| Fertilize oosit sayısı | 2,63 \pm 1,66 | 8,12 \pm 2,08 | 0,000 |
| İndüksiyon gün sayısı | 8,96 \pm 1,92 | 8,71 \pm 1,61 | 0,651 |
| Tepe estrogen düzeyi (ng/L) | 1822,08 \pm 817,11 | 2409,18 \pm 1300,62 | 0,028 |
| Toplam gonadotropin dozu (IU) | 1902,08 \pm 857,04 | 1908,82 \pm 731,66 | 0,979 |

Olgularımızın hepsine transfer yapılmış olup, olgu grubumuzdaki 24 vakanın 18 (%75) tanesine 3.gün embriyosu transfer edilmiştir. Kontrol grubumuzdaki 17 vakanın 8 (%47) tanesine 3.gün embriyosu transfer edilmiş olup geri, kalan olgulara 5.gün embriyosu transfer edilmiştir. Olguların tümüne antagonist protokol uygulanmıştır. Hasta grubunda olan 24 kişiden 2 (%8,33) kadın canlı doğum, kontrol grubunu oluşturan 17 olgudan ise 6 (%35,2) kadın canlı doğum gerçekleşmiştir.

Hasta grubundaki vakalarda follikül sıvısı AGE düzeyleri toplam uygulanan gonadotropin dozu ile pozitif korele olarak izlendi (p:0,05) (Şekil 4.1.)



Şekil 4. 1. Follikül sıvısı AGE düzeyleri ile uygulanan gonadotropin dozu arasında korelasyon.

Bu grupta follikül AGE düzeyi aynı zamanda tepe östrojen düzeyi ile de negatif korele olarak saptandı (p:0,04). Hasta grubunda serum AGE düzeyleride serum FSH düzeyleri ile pozitif korele olarak izlendi (p:0,002).

Kontrol grubunda serum AGE düzeyleri ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (p:0,006). Follikül AGE değerleri ise FSH ve indüksiyon günü ile pozitif korele (p:0,025-0,012), tepe estrogen değerleri ile ise negatif korele olarak saptandı (p:0,017).

Gruplar arasında anlamlı korele çıkan parametreler değerlendirildiğinde en güçlü anlamlı korelasyon hasta grubunda follikül sıvısı AGE düzeyi ile tepe estrogen düzeyi arasında bulunan negatif korelasyon olarak saptandı (p:0,025).

Diğer parametreler ile serum AGE ve follikül AGE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.



5. TARTIŞMA

Bugüne kadar yardımcı üreme tekniklerini geliştirmek, mevcut yöntemlerin sonuçlarını değerlendirmek ve yeni protokoller geliştirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tüp bebek tedavisinde iyi sonuçlar elde etmek için çiftlerin çok iyi değerlendirilmesi ve en uygun tedavi protokolünün seçilmesi oldukça önemlidir. Tedaviye başlamadan önce erkek partnerin sperm analizi yapılmalıdır. Kadın partnerin ise ovulasyon indüksiyonu protokolü seçilirken over rezervinin durumu güzelce değerlendirilmelidir. Bunun dışında tedaviye yanıtı etkileyebilecek ek faktörler de iyice araştırılmalıdır.

Bu yönde literatürde çok sayıda farklı çalışmalar yapılmıştır. Tip2 DM, Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, PKOS ve metabolik sendromda rolü olduğu düşünülen ileri derecede glikozillenme ürünlerinin (AGE) over rezervini ve endometrial reseptiviteyi etkileyerek oosit kalitesi, fertilizasyon ve implantasyon da dahil gebelik oluşmasında gerekli her adımı etkilediğini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Özellikle plazmada serbest dolaşan ve overlerde biriken AGE'nin fertilitiyi etkilediği düşünülmektedir.

Bu çalışmada serum ve follikül sıvılarında bulunan AGE düzeylerinin açıklanamayan infertilite grubunda standart doz antagonist protokollerine rağmen yetersiz yanıt alınan yani 4-9 arasında oosit elde edilebilen olgularda katkısının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Sonuçlarımız göstermiştir ki hasta ve kontrol grupları arasında hem serum hem de follikül sıvılarındaki AGE düzeyleri anlamlı olarak farklıdır. Bu fark aynı zamanda toplanan oosit, fertilize olan oosit ve matür oosit sayıları arasında da anlamlıdır.

AGE protein, lipid ve nükleik asitlerin non-enzimatik modifikasyonu sonucunda fizyolojik olarak oluşmaktadır. Endojen AGElerle birlikte, serum ve overlerde AGE düzeyi sağlıksız diyet ve sigara kaynaklı ekzojen kaynaklardan da etkilenmektedir. İleri düzeyde glikasyon ürünleri proteinlere geri dönüşümsüz çapraz bağlarla bağlanarak protein yapısını ve fonksiyonunu bozmaktadır. Bir kez oluştuğunda protein çapraz bağları birtakım mekanizmalar vasıtasıyla hücresel yapılara zarar verir. Hücresel yapılara zarar veren bir mekanizma, kollajen gibi yapıların hücre dışı matrisin bazal membranında anahtar moleküler arasında çapraz

bağların oluşturulmasıdır. Bir başka mekanizma, AGE'lerin RAGE ile etkileşimini içerir, böylece hücre içi inflamasyon ve apoptozu indüklenir. Sirkülasyonda bulunan çözünebilir RAGE (sRAGE), RAGE'nin kesilmiş bir şeklidir ve hücre dışı olarak salgılanır ve kanda ve foliküler sıvıda tespit edilebilir. sRAGE'nin sirkülasyondaserbist dolaşan AGE'lere bağlanarak antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinmektedir. Böylece intrasellüler proinflamatuvar AGE-RAGE etkileşimi önlenmektedir.

Eriko Y. Fujii ve ark tarafından yapılan bir çalışmada reproduktif yaştaki kadınlarda (<35yaş ve >35 yaş olarak hastaları gruplandırarak) follikül ve serumda AGE, sRAGE ve VEGF ölçülerek reproduktif kondisyonu değerlendirmeye çalışmışlardır. Çalışmada <35 yaş grubunda serumda sRAGE miktarı belirgin yüksek bulunmuştur. Diğer >35 yaş grubunda ise follikül sıvısında VEGF oranı yüksek olarak saptanmıştır. Toplanan oosit sayısı ile follikül sıvısında sRAGE miktarı arasında pozitif korelasyon olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Oosit aspirasyonu sırasında alınan serum sRAGE miktarı follikül sRAGE miktarı ile pozitif korelasyon gösterirken, aksine follikül sıvısında VEGF miktarı ile ters korelasyon saptanmıştır. Çalışmadan elde edilen verilere göre RAGE-VEGF regülasyonunun ileri yaş kadınlarda reproduktif disfonksiyonla ilişkili olabileceği ve serum sRAGE düzeyinin reproduktif kondisyonun biyolojik markırı olabileceği düşünülmüştür (Fujii ve Nakayama 2010).

Çalışmamızda serum AGE ve follikül AGE düzeylerimiz suboptimal yanıt aldığımız olgu grubunda, kontrol grubumuza göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Fakat çalışmamızda RAGE düzeyleri çalışılmamış olup bunlardaki değişikliklerin saptanması açısından kısmen yetersizlik arz etmektedir.

Magdalena Pertynska-Marczewska ve ark. tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise Polikistik Over Sendromunun metabolik sendromun bir parçası olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir durum olmasından dolayı PKOS patofizyolojisinde AGE ve sRAGE düzeylerini araştırılmıştır. Çalışmada PKOS olan kadınlarda serumda proaterojenik moleküller olan AGE düzeyi yüksek saptanmıştır. PKOS'ta gözlemlenen metabolik ve reproduktif bozuklukların AGE ile ilişkili olabileceği gösterilmiş ve proinflamatuvar hücre reseptörleri olan RAGE'nin blokajının insülin rezistansı ve oksidatif stressi azaltabileceği düşünülmüştür. Çalışmadan elde edilen veriler AGE'lerin ateroskleroz üzerindeki etkilerini gözönüne

olarak, AGE'lerin neden olduğu patofizyolojik mekanizmaların azalmasını hedefleyen farmakolojik stratejiler geliştirilebileceğine ışık tutmuştur. AGE'lerin oluşumunun blokajı, AGE-RAGE etkileşiminin önlenmesi ve RAGE'nin blokajını sağlayan ajanların, KVH için umut verici terapötik stratejiler olabileceğini düşündürmektedir. PKOS'lu kadınlarda da böyle tedavilerin uygulanması, bu popülasyonunda gözlenen uzun vadeli kardiyovasküler komplikasyonları hafifletme potansiyeline sahiptir (Pertynska-Marczewska ve ark 2015).

Qi Yao ve ark tarafından yapılan çalışmada GnRH agonist protokolle İVF/İCSİ uygulanan kadınlarda follikül sıvısında AGE miktarlarının overyan yanıt ve embrio kalitesine etkisini araştırmışlar. Çalışmada İVF/İCSİ yapılan 127 kadında serum hormon düzeyleri ve follikül sıvısında AGE miktarı ölçülmüştür. Embrio kalitesi standart klasifikasyonla sınıflandırılmıştır. Follikül sıvısında ölçülen AGE miktarı ile toplanan oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, kaliteli embrio sayısı, fertilizasyon ve kaliteli embrio elde etme oranı arasında ters ilişki saptanmıştır. AGE miktarı tedaviye düşük yanıt alınan kadınlarda (<7 oosit) tedaviye normal (7-15 oosit) ve yüksek yanıt (≥ 15) veren kadınlarla karşılaştırıldığında belirgin yüksek saptanmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler oositlerin maruz kaldığı AGE miktarı ile toplanan oosit sayısı ve embrio kalitesinin ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Yao ve ark 2018).

Bizim çalışmamızda da suboptimal yanıt alınan olgularda anlamlı olarak kontrol grubuna göre serum ve follikül AGE düzeyleri farklıydı. Literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi hasta popülasyonumuzda toplanan oosit, matür oosit ve fertilize oosit sayısı belirgin olarak az saptandı.

H. R. Nejabati ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada over fonksiyonlarında ve embrio implantasyonunda çözünebilir sRAGE ve plasental büyüme faktörünün (PIGF) potansiyel rolü gözönüne alınarak, bu faktörler ve PIGF/sFlt-1 oranı ile over sensitivite indeksine (OSI) göre gruplandırılan hastalarda tedaviye over yanıtı ve implantasyon oranının ilişkisi de değerlendirilmiştir. Çalışmaya uzun protokol kullanarak ICSI siklusu geçiren 90 infertil kadın dahil edilmiştir. Hastalar over duyarlılığı indeksine (OSI) göre gruplara ayrılmıştır. Her hasta için ICSI siklusu sonuçları değerlendirilmiş ve ticari ELISA kitleri kullanılarak PIGF, sFlt-1 ve foliküler sıvının sRAGE seviyeleri test edilmiştir. Bulgular Foliküler sıvı (FF) sRAGE düzeyleri ve PIGF / sFlt-1 oranı, tedaviye yüksek yanıt veren kadınlarda

diğer hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Oosit sayısı, folikül ve OSI düzeyi ile sRAGE düzeyi arasında pozitif korelasyonelde edilmiştir. Gebelik sonucunu değerlendirmek için eşik değeri 4.83 (ng/ml) olan sRAGE seviyeleri %81.8 duyarlılık ve %60.7 özgüllük göstermiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları, iyi over yanıtının gebelik sonuçlarından bağımsız olduğunu desteklemektedir. Elde edilen sonuçlar FF sRAGE ve PlGF / sFlt-1 oranının tedaviye yüksek yanıt veren kadınların belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca, FF sRAGE seviyeleri ART sonucu için iyi bir belirleyici olabilir (Nejabati ve ark 2017).

Massao Jinno ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada kan ve foliküler sıvıda (FF) toksik AGE (TAGE), pentosidin (Pent) ve karboksimetillisin (CML) 157 ART hastasında ölçülmüştür. AGE'nin ART sonuçları ve ART öncesi klinik faktörlerle olan ilişkileri analiz edilmiştir. Follikül sıvısında TAGE, Pent, CML ve serumda TAGE düzeyi, tedaviye cevap olarak estradiol ve çapı 12 mm'den büyük folikül sayısı, toplanan oositler, fertilize olan oositler ve embriyo sayısı ile önemli negatif korelasyonlar göstermiştir. Follikül sıvısında ölçülen AGE ve Pent düzeyi ve serumda ölçülen TAGE düzeyi, devam eden gebelikle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Follikül sıvısında AGE (0.709) ve Pent (0.686) ve serumdaki (0.667) TAGE için elde edilen eğriler, referans değerden (0.5) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Serum TAGE değeri 7.24 U/ml'nin üstünde olan kadınlarda elde edilen oosit sayısı ve devam eden gebelik oranları, genç yaşta veya daha düşük 3.gün FSH düzeyine sahip kadınlara göre daha düşük saptanmıştır. Aynı zamanda serum TAGE düzeyi leptin ($R = 0.51$), VKİ, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, glukoz, insülin direnci ve insülin ile pozitif korele olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre serum TAGE ve foliküler sıvıda Pent birikimleri, zayıf foliküler ve embriyonik gelişim ile ve daha düşük bir gebelik olasılığı ile koreledir. Serum TAGEnin, yaş ve 3. Gün FSH'dan bağımsız olarak kötü ART sonuçlarını öngörebileceği düşünülmüştür (Jinno ve ark 2011).

Çalışmamızda serum AGE düzeyinden bağımsız olarak folliküler sıvıdaki AGE düzeyleri en anlamlı ve güçlü ilişkiyi tepe estrogen düzeyleri ile göstermiştir. AGE'nin intra folliküler toksik etkilerinin yaratabileceği olumsuz ortam nedeniyle granuloza hücrelerindeki etkilenmesine ikincil olarak steroidogenez enzimlerini etkileyerek hem estrogen üretimini azaltmakta, hem de oosit kalitesini bozarak

maturasyonu etkilemektedir. Bunlar daha önce literatür bilgisi olarak desteklenmekte olup gebelik sonuçlarını da olumsuz etkilemektedir.

Zaher Merhi, Mohamad Irani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada over rezervinin potansiyel belirteci olarak FFde çözünebilir sRAGE düzeylerine bakılmıştır. İleri glikozillenme son ürünlerinin (AGE'lerin) hücrese reseptörleri (RAGE) ile etkileşimi, anormal over foliküler büyümesinin patogeneğinde yer almaktadır. RAGEnin dolaşımdaki çözünebilir formu sRAGENin AGENin etkilerini nötralize ettiğive bu sebepten folliküler çevreye koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. İn vitro fertilizasyon tedavisinde oosit alımı yapılan 33 kadında AMH ve AMH reseptör (AMHR-II) mRNA seviyeleri kümülüs granuloza hücrelerinde ölçüldü ve FF sRAGE ve AMH protein düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçta serumda sRAGE düzeyleri, vücut kitle indeksi (BKİ) ($r=0.5$, $P= 0.001$) ile negatif korelasyon gösterdi, ancak yaş veya serum AMH ile korelasyon göstermemiştir. FF sRAGE değeri yükseldikçe, yaş, BMI veya 3.gün FSH seviyesinden bağımsız olarak siklus başına ihtiyaç duyulan gonadotropin dozu azalmıştır ($r=0.4$, $P=0.04$). Yaş, VKİ, 3. gün FSH ve toplam gonadotropin dozu ayarlandıktan sonra, FF sRAGE, alınan oosit sayısını öngörmüştür ($R^2 0.27$, $P=0.045$). FF sRAGE, FF AMH seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($r 0.5$, $P. 0085$). RT-PCR sonuçları, FF sRAGE ve AMH veya AMHR-II mRNA seviyeleri arasında korelasyon göstermedi (Merhi ve ark 2014).

Bizim çalışmamızda serum AGE düzeyi BMI ile pozitif korelasyon gösterdi. Literatürde de örnekleri olan olduğu gibi AMH ile hem serum hem de folliküler AGE düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Fakat foliküler AGE düzeyleri toplam gonadotropin dozu ve indüksiyon gün sayısı ile pozitif korelasyon gösterdi. Bu bulgularda literatürdeki bilgileri desteklemekteydi.

Tüm bu sonuçları bir araya getirerek, overlerde aşamalı olarak AGE birikiminin reproduktif yaşda over mikroçevresinde hafif oksidatif ve enflamatuar hasara neden olabileceğini tahmin edebiliriz. Bu değişiklikler, granuloza hücre metabolizmasını ve etkili perifoliküler vaskülarizasyonun ve olgun foliküllerin ve embriyoların gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yanıtını ve gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilmek için serum ve follikül sıvılarındaki AGE düzeylerini azaltabilecek yaşam şekli değişikliklerinden diyet, egzersiz ve antioksidanların tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İn vitro fertilization (IVF) kullandığımız hastalarda planladığımız tedaviye aldığımız yanıtın düşük olmasında ileri düzeyde glikasyon ürünlerinin (AGE) rolünün araştırılması sonucunda:

1. Serum AGE düzeyleri ile follikül sıvısı AGE düzeyleri arasında pozitif korelasyon;
2. Follikül sıvısı AGE düzeyi ile toplam uygulanan gonadotropin dozu arasında pozitif korelasyon olduğu;
3. Serum AGE düzeyi ile toplanan oosit sayısı arasında negatif korelasyon;
4. Uygulanan toplam gonadotropin dozu ile AMH düzeyleri arasında ise negatif korelasyonun olduğu görüldü.
5. Diğer parametreler ile serum AGE ve follikül AGE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tüm bu sonuçları bir araya getirerek, overlerde aşamalı olarak AGE birikiminin reproduktif yaşda over mikroçevresinde hafif oksidatif ve enflamatuar hasara neden olabileceğini tahmin edebiliriz. Bu değişiklikler, granuloza hücre metabolizmasını ve etkili perifoliküler vaskülarizasyonun ve olgun foliküllerin ve embriyoların gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yanıtını ve gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilmek için serum ve follikül sıvılarındaki AGE düzeylerini azaltabilecek yaşam şekli değişikliklerinden diyet, egzersiz ve antioksidanların tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü gruplardaki sayının az olması ve yaş aralığının daha dar olmasıdır.

İnfertilite süresinin daha uzun olduğu, yaş aralığının daha geniş tutulduğu geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Abdalla H, Thum M, 2004. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction*, 19, 4, 893-8.
- Achermann JC, Meeks JJ, Jameson JL, 2001. Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Molecular and cellular endocrinology*, 185, 1-2, 17-25.
- Aittomäki K, Lucena JD, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila E-M, Lehvöslaiho H, Engel AR, 1995. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell*, 82, 6, 959-68.
- Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, Muttukrishna S, Blazar A, Hackett R, Nelson SM, 2011. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertility and sterility*, 95, 7, 2359-63. e1.
- Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, Morselli AM, Gambineri A, Pasquali R, 2013. Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 78, 1, 52-9.
- Anawalt BD, 2013. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 9, 3532-42.
- Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce J-C, 2012. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Human reproduction*, 27, 6, 1829-39.
- Baker T, 1971. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *American journal of obstetrics and gynecology*, 110, 5, 746-61.
- Balasz J, 2000. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Human reproduction*, 15, 11, 2251-7.
- Balasz J, Fábregues F, Creus M, Vanrell JA, 1992. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Human Reproduction*, 7, 7, 973-7.
- Bauman JE, 1981. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertility and Sterility*, 36, 6, 729-33.
- Bellver J, Pellicer A, 2009. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertility and sterility*, 92, 6, 1803-10.
- Bonde JPE, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NHI, Kolstad H, Scheike T, Giwercman A, Skakkebaek NE, Henriksen TB, Olsen J, 1998. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *The Lancet*, 352, 9135, 1172-7.
- Bonetti TC, Borges Jr E, Braga DP, Iaconelli Jr A, Kleine JP, Silva ID, 2013. Intrafollicular soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and embryo quality in assisted reproduction. *Reproductive biomedicine online*, 26, 1, 62-7.
- Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C, 2006. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*, 12, 6, 685-718.
- Broekmans F, Soules M, Fauser B, 2009. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews*, 30, 5, 465-93.

- Broer S, Dolleman M, Opmeer B, Fauser B, Mol B, Broekmans F, 2010. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 17, 1, 46-54.
- Brownlee M, 1984. Vlassara H, and Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*, 101, 527-37.
- Byskov AG, 1986. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiological reviews*, 66, 1, 71-117.
- Campisciano G, Florian F, D'Eustacchio A, Stanković D, Ricci G, De Seta F, Comar M, 2017. Subclinical alteration of the cervical–vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *Journal of cellular physiology*, 232, 7, 1681-8.
- Cervera R, Balasch J, 2008. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human reproduction update*, 14, 4, 359-66.
- Christensen RB, Matsumoto AM, Bremner WJ, 1992. Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism with Anosmia (Kallmann's Syndrome). *The Endocrinologist*, 2, 5, 332-40.
- Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni G, 2005. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Human Reproduction*, 20, 2, 437-42.
- Collins JA, So Y, Wilson EH, Wrixon W, Casper RF, 1984. The postcoital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples. *Fertility and sterility*, 41, 5, 703-8.
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker H, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, 2010. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human reproduction update*, 16, 3, 231-45.
- Cottell E, McMorro J, Lennon B, Fawcys M, Cafferkey M, Harrison RF, 1996. Microbial contamination in an in vitro fertilization-embryo transfer system. *Fertility and sterility*, 66, 5, 776-80.
- Cousineau TM, Domar AD, 2007. Psychological impact of infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 21, 2, 293-308.
- Coutifaris C, Myers ER, Guzik DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, McGovern PG, Schlaff WD, Carr BR, Steinkampf MP, 2004. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and sterility*, 82, 5, 1264-72.
- Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt J, 1994. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79, 4, 1105-9.
- Creus M, Balasch J, Ordi J, Fábregues F, Casamitjana R, Quinto L, Coutifaris C, Vanrell JA, 1998. Integrin expression in normal and out-of-phase endometria. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13, 12, 3460-8.
- Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, Cholst IN, Freedman KS, 1989. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertility and sterility*, 51, 4, 582-6.
- de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, Milgrom E, 1997. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *New England Journal of Medicine*, 337, 22, 1597-603.
- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC, 2002. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility*, 77, 2, 357-62.
- Deatsman S, Vasilopoulos T, Rhoton-Vlasak A, 2016. Age and fertility: a study on patient awareness. *JBRA assisted reproduction*, 20, 3, 99.
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, 2014. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*, 20, 3, 370-85.

- Dieudonné O, Godin P-A, Van-Langendonck A, Jamart J, Galanti L, 2001. Biochemical analysis of the sperm and infertility. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 39, 5, 455-7.
- Dodé C, Levilliers J, Dupont J-M, De Paepe A, Le Dû N, Soussi-Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Baverel F, 2003. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nature genetics*, 33, 4, 463.
- Dorgan JF, Spittle CS, Egleston BL, Shaw CM, Kahle LL, Brinton LA, 2010. Assay reproducibility and within-person variation of Müllerian inhibiting substance. *Fertility and sterility*, 94, 1, 301-4.
- Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H, 2001. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 108, 8, 822-9.
- Edwards R, 1995. Physiological and molecular aspects of human implantation. *Human reproduction*, 10, suppl_2, 1-13.
- Faddy M, Gosden R, 1995. Physiology: A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Human Reproduction*, 10, 4, 770-5.
- Faddy M, Gosden R, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson J, 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human reproduction*, 7, 10, 1342-6.
- Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates R, 2006. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Müllerian hormone. *Human reproduction*, 21, 6, 1436-41.
- Fox C, Eichelberger K, 2015. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertility and sterility*, 104, 6, 1358-63.
- Fujii EY, Nakayama M, 2010. The measurements of RAGE, VEGF, and AGEs in the plasma and follicular fluid of reproductive women: the influence of aging. *Fertility and sterility*, 94, 2, 694-700.
- Garg D, Grazi R, Lambert-Messerlian GM, Merhi Z, 2017. Correlation between follicular fluid levels of sRAGE and vitamin D in women with PCOS. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 34, 11, 1507-13.
- Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R, 2017. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology*, 5, 5, 845-62.
- Giudice LC, 1999. Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Human reproduction*, 14, suppl_2, 3-16.
- Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD, 1995. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study. *Obstetrics & Gynecology*, 85, 3, 396-400.
- Gnoth C, Schuring A, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E, 2008. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human Reproduction*, 23, 6, 1359-65.
- Griffith CS, Grimes DA, 1990. The validity of the postcoital test. *American journal of obstetrics and gynecology*, 162, 3, 615-20.
- Gump DW, Gibson M, Ashikaga T, 1984. Lack of association between genital mycoplasmas and infertility. *New England Journal of Medicine*, 310, 15, 937-41.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, 2001. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *New England Journal of Medicine*, 345, 19, 1388-93.
- Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ, 2006. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in

- patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and sterility*, 86, 4, 807-18.
- Hofherr SE, Wiktor AE, Kipp BR, Dawson DB, Van Dyke DL, 2011. Clinical diagnostic testing for the cytogenetic and molecular causes of male infertility: the Mayo Clinic experience. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 28, 11, 1091-8.
- Homer HA, Li T-C, Cooke ID, 2000. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*, 73, 1, 1-14.
- Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA, 2000. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 73, 2, 330-3.
- Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE, 2006. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes care*, 29, 6, 1420-32.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM, 2014. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Human reproduction update*, 20, 4, 560-70.
- Jain T, Soules MR, Collins JA, 2004. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertility and sterility*, 82, 1, 180-5.
- Jarow JP, 1996. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *Journal of andrology*, 17, 5, 467-72.
- Jick H, Porter J, Morrison A, 1977. Relation between smoking and age of natural menopause: report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *The Lancet*, 309, 8026, 1354-5.
- Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Hirohama J, Eguchi N, Miyazaki A, 2011. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Human reproduction*, 26, 3, 604-10.
- Johnson N, Bagrie E, Coomarasamy A, Bhattacharya S, Shelling A, Jessop S, Farquhar C, Khan K, 2006. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: the International Systematic Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113, 12, 1472-80.
- Jørgensen N, Andersen A-G, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, Andersen AN, Auger J, Cawood EH, Horte A, 2001. Regional differences in semen quality in Europe. *Human reproduction*, 16, 5, 1012-9.
- Kakarla N, Bradshaw K, (2008). *Evaluation and Management of the Infertile*, Gloum.
- Kallen CB, Arici A, 2003. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Current opinion in obstetrics and gynecology*, 15, 3, 225-31.
- Kambic R, Gray RH, 1989. Interobserver variation in estimation of day of conception intercourse using selected natural family planning charts. *Fertility and sterility*, 51, 3, 430-4.
- Kamel RM, 2010. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8, 1, 21.
- Kirkwood TB, 2008. A systematic look at an old problem. *Nature*, 451, 7179, 644.
- Koschinsky T, He C-J, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, Heitmann K, Vlassara H, 1997. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94, 12, 6474-9.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S, 1988. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 49, 1, 112-7.

- Kruger TF, du Toit TC, Franken DR, Menkveld R, Lombard CJ, 1995. Sperm morphology: assessing the agreement between the manual method (strict criteria) and the sperm morphology analyzer IVOS. *Fertility and sterility*, 63, 1, 134-41.
- Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, Smith K, 1986. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 46, 6, 1118-23.
- Lass A, 1999. The fertility potential of women with a single ovary. *Human reproduction update*, 5, 5, 546-50.
- Layman LC, Cohen DP, Jin M, Xie J, Li Z, Reindollar RH, Bolbolan S, Bick DP, Sherins RR, Duck LW, 1998. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nature genetics*, 18, 1, 14.
- Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoëuille C, BouSSION F, Sentilhes L, Descamps P, 2014. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertility and sterility*, 101, 3, 608-14.
- Licciardi FL, Liu H-C, Rosenwaks Z, 1995. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 64, 5, 991-4.
- Luévano-Contreras C, Garay-Sevilla ME, Wrobel K, Malacara JM, Wrobel K, 2012. Dietary advanced glycation end products restriction diminishes inflammation markers and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 12-40.
- Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol B, (2007). Tubal flushing for subfertility.
- Luttjeboer F, Verhoeve H, Van Dessel H, Van Der Veen F, Mol B, Coppus S, 2009. The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116, 5, 612-25.
- MacLeod J, Gold RZ, 1951. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoön counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. *The Journal of urology*, 66, 3, 436-49.
- Marshall JE, Raynor MD, 2014. *Myles' Textbook for Midwives E-Book*, Elsevier Health Sciences, p.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA, 2012. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9, 12, e1001356.
- McLachlan RI, O'bryan MK, 2010. State of the art for genetic testing of infertile men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 3, 1013-24.
- McLaren JF, 2012. Infertility evaluation. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 39, 4, 453-63.
- Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI, 1993. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertility and sterility*, 59, 2, 393-7.
- Medicine PCotASfR, 2015. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 103, 6, e44-e50.
- Medicine PCotASfR, 2015. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 103, 3, e9-e17.
- Menkveld R, Stander FS, Kotze TJv, Kruger TF, Zyl JAv, 1990. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Human Reproduction*, 5, 5, 586-92.
- Merhi Z, Irani M, Doswell AD, Ambroggio J, 2014. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE): a potential indicator of ovarian reserve. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99, 2, E226-E33.

- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 6636, 903.
- Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, Zeng D, Fritz MA, 2004. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertility and sterility*, 81, 5, 1333-43.
- Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I, 2009. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 92, 5, 1586-93.
- Nejabati H, Mota A, Farzadi L, Ghojzadeh M, Fattahi A, Hamdi K, Nouri M, 2017. Follicular fluid PIGF/sFlt-1 ratio and soluble receptor for advanced glycation end-products correlate with ovarian sensitivity index in women undergoing ART. *Journal of endocrinological investigation*, 40, 2, 207-15.
- Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow C-M, 2014. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertility and sterility*, 101, 2, 523-9. e1.
- Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ, 1998. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *Bmj*, 317, 7157, 502-5.
- Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ, 1995. Infertility: When is the post-coital test normal? A critical appraisal. *Human Reproduction*, 10, 7, 1711-4.
- Organization WH, 1992. Recent advances in medically assisted conception: Report of a WHO Scientific Group. In: *Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group*. Eds, p.
- Organization WH, 2013. Sexually transmitted infections (STIs): the importance of a renewed commitment to STI prevention and control in achieving global sexual and reproductive health.
- Palomba S, Santagni S, La Sala GB, 2015. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *Journal of ovarian research*, 8, 1, 77.
- Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A, 2004. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111, 12, 1313-21.
- Papanikolaou E, Vernaev V, Kolibianakis E, Assche EV, Bonduelle M, Liebaers I, Van Steirteghem A, Devroey P, 2005. Is chromosome analysis mandatory in the initial investigation of normovulatory women seeking infertility treatment? *Human Reproduction*, 20, 10, 2899-903.
- Perquin D, Dörr P, De Craen A, Helmerhorst F, 2006. Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 21, 5, 1227-31.
- Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E, Zhang J, Merhi Z, 2015. Advanced glycation end products: a link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? *Metabolism*, 64, 11, 1564-73.
- Peyroux J, Sternberg M, 2006. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathologie Biologie*, 54, 7, 405-19.
- Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R, 1998. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *New England Journal of Medicine*, 338, 24, 1729-32.
- Practice CoG, 2015. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstetrics and gynecology*, 125, 1, 268.

- Pritts EA, 2001. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstetrical & gynecological survey*, 56, 8, 483-91.
- Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R, 2012. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive biomedicine online*, 24, 6, 591-602.
- Riccaboni A, Lalatta F, Caliarì I, Bonetti S, Somigliana E, Ragni G, 2008. Genetic screening in 2,710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests. *Fertility and sterility*, 89, 4, 800-8.
- RICHARDSON SJ, SENIKAS V, NELSON JF, 1987. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 65, 6, 1231-7.
- Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, Nardo LG, Pemberton PW, 2012. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Human Reproduction*, 27, 10, 3085-91.
- sanità Omd, 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, World health organization, p.
- Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST, 2011. Current methods of tubal patency assessment. *Fertility and sterility*, 95, 7, 2171-9.
- Schmidt AM, Du Yan S, Yan SF, Stern DM, 2000. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Cell Research*, 1498, 2-3, 99-111.
- Schwartz C, Dean J, Howard-Peebles P, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, Hull C, Hagerman R, Holden J, Stevenson R, 1994. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study. *American journal of medical genetics*, 51, 4, 400-2.
- Seifer DB, Baker VL, Leader B, 2011. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and sterility*, 95, 2, 747-50.
- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, 2003. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*, 349, 17, 1614-27.
- Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y, 2014. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Human reproduction update*, 21, 2, 262-74.
- Shirasuna K, Seno K, Ohtsu A, Shiratsuki S, Ohkuchi A, Suzuki H, Matsubara S, Nagayama S, Iwata H, Kuwayama T, 2016. AGE s and HMGB 1 Increase Inflammatory Cytokine Production from Human Placental Cells, Resulting in an Enhancement of Monocyte Migration. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75, 5, 557-68.
- Singh KL, Muttukrishna S, Stein R, McGarrigle H, Patel A, Parikh B, Groome N, Davies M, Chatterjee R, 2007. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *British journal of cancer*, 96, 12, 1808.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L, 2001. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44, 2, 129-46.
- Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, Koks CA, Van Golde R, Nap AW, Scheffer GJ, Manger PA, Hoek A, Schoot BC, 2016. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 387, 10038, 2622-9.
- Smith S, Pfeifer SM, Collins JA, 2003. Diagnosis and management of female infertility. *Jama*, 290, 13, 1767-70.
- Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ, 1995. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility*, 64, 6, 1136-40.

- Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF, 2000. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and sterility*, 73, 2, 406-11.
- Sokol RZ. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Seminars in reproductive medicine*, 149-58.
- Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, Meeker JD, Petrozza JC, 2014. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option? *American journal of obstetrics and gynecology*, 211, 1, 62. e1- e8.
- Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, Meadows JW, Stanczyk FZ, Hoberman S, Baird DD, 2011. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30–42 years. *Obstetrics and gynecology*, 117, 4.
- Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, Baird DD, 2017. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *Jama*, 318, 14, 1367-76.
- Stensen MH, Tanbo T, Storeng R, Fedorcsak P, 2014. Advanced glycation end products and their receptor contribute to ovarian ageing. *Human reproduction*, 29, 1.
- Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ, 2014. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertility and sterility*, 101, 6, 1766-72. e1.
- Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW, Group SFFFR, 2003. Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environmental health perspectives*, 111, 4, 414.
- Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM, 1995. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 64, 3, 486-91.
- Tanahatue SJ, Hompes PG, Lambalk CB, 2003. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Human Reproduction*, 18, 1, 8-11.
- Tantalaki E, 2014. Piperi C2 Livadas S, Kollias A, Adamopoulos C, Koulouri A, et al. Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*, 13, 65-73.
- Tayebi N, Ardakani SMY, 2009. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions in infertile women. *Eur J Gen Med*, 6, 2, 74-7.
- Taylor A, 2003. Extent of the problem. *Bmj*, 327, 7412, 434-6.
- Te Velde ER, Pearson PL, 2002. The variability of female reproductive ageing. *Human reproduction update*, 8, 2, 141-54.
- Thorpe SR, Baynes JW, 1996. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs & aging*, 9, 2, 69-77.
- Toledo S, Brunner H, Kraaij R, Post M, Dahia P, Hayashida CY, Kremer H Themmen A, 1996. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46, XX female. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 11, 3850-4.
- Tomlinson M, Lewis S, Morroll D, 2013. Sperm quality and its relationship to natural and assisted conception: British Fertility Society Guidelines for practice. *Human fertility*, 16, 3, 175-93.
- Toner JP, Seifer DB, 2013. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertility and sterility*, 99, 7, 1825-30.
- Turk Z, 2010. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiological Research*, 59, 2.

- Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, Vlassara H, 2007. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62, 4, 427-33.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JDF, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER, 2005. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and sterility*, 83, 4, 979-87.
- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP, 2006. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*, 131, 1, 1-9.
- Vitek MP, Bhattacharya K, Glendening JM, Stopa E, Vlassara H, Bucala R, Manogue K, Cerami A, 1994. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 11, 4766-70.
- Vlassara H, Palace M, 2002. Diabetes and advanced glycation endproducts. *Journal of internal medicine*, 251, 2, 87-101.
- Vlassara H, Uribarri J, 2014. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Current diabetes reports*, 14, 1, 453.
- Wang C, Swerdloff RS, 2014. Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests. *Fertility and Sterility*, 102, 6, 1502-7.
- Wathen N, Perry L, Lilford R, Chard T, 1984. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288, 6410, 7-9.
- Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N, 2011. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Human reproduction*, 26, 7, 1905-9.
- Westhoff C, Murphy P, Heller D, 2000. Predictors of ovarian follicle number. *Fertility and sterility*, 74, 4, 624-8.
- Yao Q, Liang Y, Shao Y, Bian W, Fu H, Xu J, Sui L, Yao B, Li M, 2018. Advanced glycation end product concentrations in follicular fluid of women undergoing IVF/ICSI with a GnRH agonist protocol. *Reproductive biomedicine online*, 36, 1, 20-5.
- Zini A, Bach PV, Al-Malki AH, Schlegel PN, 2016. Use of testicular sperm for ICSI in oligozoospermic couples: how far should we go? *Human Reproduction*, 32, 1, 7-13.

8. ÖZET

YETERLİ OVER REZERVİNE SAHİP OLAN OLGULARDA UYGULANAN TÜP BEBEK TEDAVİSİNE BEKLENMEYEN YETERSİZ YANITDA İLERİ DÜZEYDE GLİKOZİLLENMİŞ OLAN SON ÜRÜN DÜZEYLERİNİN ROLÜ

Dr. Bahar HÜSEYNOVA
Prof. Dr. Çetin Çelik
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, 2019

AMAÇ: Yeterli over rezervine sahip olan olgularda uygulanan tüp bebek tedavisine beklenmeyen yetersiz yanıtta ileri düzeyde glikozillenmiş olan son ürün düzeylerinin rolünü belirlemek.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamıza açıklanamayan infertilite sebebi ile İVF siklusuna başlanmış olan 41 olgu dahil edilmiştir. Olgular tedaviye verdikleri yanıtlara göre hasta ve kontrol grubuna alınmıştır. Çalışma grubumuz son halinde 24 hasta ve 17 kontrol olarak neticelenmiştir. İVF/İCSI uygulanan bu olguların folikül sıvısı ve kan plazması örneklerinde ileri glikasyon metabolit ürünleri araştırılmıştır. Çalışmaya 21-44 yaş arası, over rezervi yeterli olan (FSH <10 U/L, AMH 1.5-3.5 ng/mL estradiol 70 ng/L), son 3 ay içinde ek hormon tedavisi almayan, endometriozisi olmayan, polikistik overi olmayan, sigara içmeyen, ek hastalığı olmayan (DM, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar) olgular dahil edilmiştir. Olguların yaş, TSH, prolaktin, serum lipid düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. Olgulardan serum örnekleri ve follikül sıvılarında MyBiosource (USA) marka ticari kit kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan CLARIOstar BMG LAB TECT (GERMANY) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ileri düzeyde glikasyon son ürünleri analiz edildi. Birimler ng/mL'dir.

BULGULAR: Çalışmamıza açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmış olan 41 olgu ile başlanmış olup tedaviye verilen yanıtın sub optimal olduğunun izlendiği 24 olgu ile çalışmanın hasta grubu diğer 17 kişi ile ise kontrol grubu oluşturulmuştur. Olguların yaş, TSH, prolaktin, serum lipid düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri arasında herhangi anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Hasta ve kontrol grubu arasında follikül AGE (Advanced Glycation End Products) (p:0,027), serum AGE (p:0,034), toplanan oosit sayısı (p:0,000), matür oosit sayısı (p:0,000), fertilize oosit sayısı (p:0,000) ve tepe estrogen düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmiştir. Hasta grubundaki vakalarda follikül sıvısı AGE düzeyleri; Toplam gonadotropin dozu ile pozitif korele olarak izlendi (p:0,05). Bu grupta follikül AGE düzeyi aynı zamanda tepe östrojen düzeyi ile de negatif korele olarak saptandı (p:0,04). Hasta grubunda serum AGE düzeyleride serum FSH düzeyleri ile pozitif korele olarak izlendi (p:0,002). Kontrol grubunda serum AGE düzeyleri ve BMI arasında pozitif korelasyon saptandı (p:0,006). Follikül AGE değerleri ise FSH ve indüksiyon günü ile pozitif korele (p:0,025- 0,012), tepe estrogen değerleri ile ise negatif korele olarak saptandı (p:0,017). Gruplar arasında anlamlı korele çıkan parametreler değerlendirildiğinde en güçlü anlamlı korelasyon hasta

grubunda follikül sıvısı AGE düzeyi ile tepe estrogen düzeyi arasında bulunan negatif korelasyon olarak saptandı (p:0,025). Diğer parametreler ile serum AGE ve follikül AGE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

SONUÇ: Gruplar arasında anlamlı korele çıkan parametreler değerlendirildiğinde en güçlü anlamlı korelasyon hasta grubunda follikül sıvısı AGE düzeyi ile tepe estrogen düzeyi arasında bulunan negatif korelasyon olarak saptandı (p:0,025). Diğer parametreler ile serum AGE ve follikül AGE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tüm bu sonuçları bir araya getirerek, overlerde aşamalı olarak AGE birikiminin reproduktif yaşda over mikroçevresinde hafif oksidatif ve enflamatuvar hasara neden olabileceğini tahmin edebiliriz. Bu değişiklikler, granulosa hücre metabolizmasını ve etkili perifoliküler vaskülarizasyonun ve olgun foliküllerin ve embriyoların gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yanıtını ve gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilmek için serum ve follikül sıvılarındaki AGE düzeylerini azaltabilecek yaşam şekli değişikliklerinden diyet, egzersiz ve antioksidanların tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

Anantar kelimeler: İnfertilite, ileri glikasyon ürünleri, IVF, over rezervi, ovulasyon induksiyonu.

9. SUMMARY

THE ROLE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN UNEXPECTED INSUFFICIENT RESPONSE TO THE IN VITRO FERTILIZATION TREATMENT IN PATIENTS WITH SUFFICIENT OVARIAN RESERVE

Dr. Bahar HUSEYNOVA

Professor Dr. Cetin Celk

Department of Obstetrics and Gynecology

Dissertation, Konya, 2019

PURPOSE: To determine the role of advanced glycation end products in inadequate response to in vitro fertilization treatment in patients with adequate ovarian reserve.

MATERIALS-METHODS: 41 patients who had an IVF cycle due to unexplained infertility were included in the study. Patients were included in the patient and control groups according to their responses to treatment. Our study group was concluded as 24 patients and 17 controls. Advanced glycation end products were investigated in the follicle fluid and blood plasma samples of these patients who underwent IVF / ICSI. The study included 21-44 year-old, without endometriosis, polycystic ovary syndrome, nonsmokers, no additional disease (DM, cardiovascular diseases, autoimmune diseases) and who had normal ovarian reserve (FSH <10 U / L, AMM 1.5-3.5 ng / mL estradiol 70 ng / L) and had no additional hormone treatment in the last 3 months. Age, TSH, prolactin, serum lipid levels, liver and kidney function tests were compared. Using MyBiosource (USA) brand commercial kit in serum samples and follicular fluids, CLARIOstar BMG LAB TECT (GERMANY) device in Selcuk University Faculty of Medicine Biochemistry Laboratory in accordance with the kit working procedures, with Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method advanced glycation end products were analyzed. Units are ng / mL.

RESULTS: The study included 41 patients with unexplained infertility and 24 patients with the sub-optimal and 17 patients with the control group. No significant difference was found between age, TSH, prolactin, serum lipid levels, liver and kidney function tests ($p > 0.05$). The patient and control groups included follicle AGE (Advanced Glycation End Products) ($p: 0,027$), serum AGE ($p: 0,034$), number of total collected oocytes ($p: 0,000$), mature oocyte count ($p: 0,000$), and fertilized oocyte count ($p: 0,000$) and peak estrogen levels were significantly different. In the patient group, follicular fluid AGE levels was positively correlated with total gonadotropin dose ($p: 0.05$). In this group, the level of follicular fluid AGE was also negatively correlated with the peak estrogen level ($p: 0,04$). Serum AGE levels were positively correlated with serum FSH levels in the patient group ($p: 0.002$).

There was a positive correlation between serum AGE levels and BMI in the control group (p: 0.006). The follicular AGE values were positively correlated with FSH and induction days (p: 0,025-0,012), and were negative correlated with peak estrogen values (p: 0,017). The most strongly correlated correlation was the negative correlation between AGE and peak estrogen levels in the patient group (p: 0.025). No significant correlation was found between serum and follicular AGE levels with other parameters.

CONCLUSION: The most significant correlation between the groups was the negative correlation between the follicular fluid AGE level and the peak estrogen level in the patient group (p: 0.025). No significant correlation was found between serum and follicular AGE levels with other parameters. When all results are evaluated, we can predict that progressive AGE accumulation in ovaries may cause mild oxidative and inflammatory damage in the ovarian microenvironment at reproductive age. These changes can adversely affect granulosa cell metabolism and the development of effective perifollicular vascularization, mature follicles and embryos. These changes can adversely affect granulosa cell metabolism and the development of effective perifollicular vascularization and mature follicles and embryos. Therefore, diet, exercise and antioxidants may be added to the treatment modalities to decrease the AGE levels in serum and follicle fluids in order to positively affect treatment response and pregnancy outcomes in unexplained infertility cases.

KEY WORDS: infertility, AGE, IVF, ovarian reserve, ovulation induction.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri:

Adı Soyadı: Dr. Bahar Hüseynova

Doğum Tarihi ve Yeri: 25/08/1987, Mingeçvir, Azerbaycan

E posta adresi: huseyn.alim@gmail.com

Eğitim Bilgileri:

1994-2005 Minegeçvir İl Matematik-Tıp Temayüllü lise

Üniversite: Azerbaycan Tıp Üniversitesi (2005-2011)

İhtisas Eğitimi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

A.D.

(2014-2016)

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D (2016-2019)

Yabancı Dil: İngilizce, rusca.

Dernek Üyelikleri; Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği (TJOD)