



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül AVERBEK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2023





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül AVERBEK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevim Özge Özdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2023

1.TEŞEKKÜR

Öncelikle Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini daima bizimle paylaşan, çalışkanlığı ile bize örnek olan, iyi ve doğru hekim olmayı öğrenmemizi sağlayan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. İsmail Özdemir'e,

Asistanlık hayatım süresince güvenlerini ve desteklerini sürekli hissettiğim, bilgileri ve tecrübeleri ile bana rehberlik eden gerek akademik gerekse hekimlik yolunda şüphesiz örnek aldığım ve bu yolda bana çok şey öğreten değerli ablalarım Doç. Dr. Fatma Ölmez, Op. Dr. Selin Dikmen, Op. Dr. Nevin Yılmaz ve değerli abilerim Doç. Dr. Engin Çelik, Op. Dr. Ömer Ünal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince Kadın Hastalıkları ve Doğum biliminde eğitimim için çaba gösteren ve üzerimde emeği olan Op. Dr. Mehmet Çok, Op.Dr.Aleyna Aydın, Op.Dr. Sultan Mayuncur, Op. Dr. Ozan Karadeniz ve tüm kıymetli hocalarıma, uzman abi, ablalarıma ve kıdemlilerime,

Asistanlık yıllarımı birlikte geçirdiğim, bu süreçte üzüntümüzün de sevincimizin de ortak olduğunu bildiğim, her zorlukta birliğimizi ve beraberliğimizi hissettiğim, her zaman ve her durumda koşulsuz şartsız destekleri ile yanımda olacaklarına emin olduğum bana sadece dost değil kardeş de olan çok sevgili eş kıdemlerim Dr. Berivan Güzelbağ, Dr. Bircan Akdağ, Dr. Hacer Güntay başta olmak üzere birlikte gece gündüz çalıştığım, bilimsel soruları ve merak ettikleri ile beni araştırmaya yönlendirerek eğitimime katkı sağlayan, saygı ve sevgilerini her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalıştığım süre boyunca bilgi, tecrübe ve yardımları ile bana destek olan ebe, hemşire ve tüm sağlık personeline,

Tüm hayatım boyunca aldığım her kararda yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zor anımda desteklerini ve fedakarlıklarını gördüğüm, beni her zaman onlara sahip olduğum içi şanslı hissettiren canım annem Sevim Averbek'e, canım babam Hasan Averbek'e ve biricik aileme;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerle…

Dr. Betül AVERBEK

Ekim 2023

2.İÇİNDEKİLER

1.TEŞEKKÜR……...i

2.İÇİNDEKİLER…….……...…….iii

3.ŞEKİLLER VE TABLO DİZİNİ…….…….....iv

4.KISALTMALAR…….……..v

5.ÖZET……..……...vi

6.ABSTRACT…….…… viii

7.GİRİŞ VE AMAÇ…….…….1

8.GENEL BİLGİLER…….……..2

9.MATERYAL ve METOD…….……9

10.BULGULAR……..12

11.TARTIŞMA……...…….……...20

12.SONUÇ…….…….....23

13.KAYNAKLAR……...……...….24

14.EKLER…..……29

- *EK 1: Özgeçmiş*
- *EK 2: Tez Konusu Onay Formu*
- *EK 3: Etik Kurul Onayı*

3.ŞEKİLLER ve TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hasta Gruplarının Demografik Özelliklerinin Kıyaslanması

Tablo 2: Hasta Gruplarının Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması

Tablo 3: Hasta Gruplarının Hormonal Değerlerinin Kıyaslanması

Tablo 4: Hasta Gruplarının Folikül Sayıları ve Endometrial Kalınlıklarının Kıyaslanması

Tablo 5: Ülseratif Kolit Hastalarının Hastalık Süresinin Laboratuvar ve USG Değerleriyle İlişkisi

Tablo 6: Hasta Gruplarında Yaş Gruplarına Göre AMH, FSH, Estradiol ve Toplam Folikül Sayısının Kıyaslanması

Tablo 7: Yaş Gruplarında Hasta Gruplarına Göre AMH, FSH, Estradiol ve Toplam Folikül Sayısının Kıyaslanması

4.KISALTMALAR

AMH :Antimüllerian Hormon

ANCA :Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar

ASCA :Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies

BMI :Body Mass İndex

CRP :C Reaktif Protein

DHEAS :Dehidroepiandrosteron Sülfat

E2 :Estradiol

Ek :Endometrial Kalınlık

FSH :Folikül Stimülan Hormon

GnRH :Gonadotropin Releasing Hormone

LH :Lüteinizan Hormon

PRL :Prolaktin

Th-2 :Tip-2 T-helper hücreleri

TSH :Tiroit Stimülan Hormon

VKİ :Vücut Kitle İndeksi

5-ASA :5-Amino- Salisilatlar

5.ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada otoimmün bir hastalık olan ülseratif kolitte yumurtalık rezervinde azalma olup olmadığını tespit etmek amaçlandı.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma 28 Eylül 2023 – 28 Kasım 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran 84 hastayı içeren tanımlayıcı, randomize, prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 40'ı olgu, 44'ü kontrol olmak üzere toplamda 84 hasta dahil edilmiştir. Olgu grubunu 18-45 yaş arası endoskopik biyopsi ile tanı alan ülseratif kolit hastaları, kontrol grubunu düzenli menstrüel siklusları olan 18-45 yaş arası herhangi bir otoimmün hastalığı bulunmayan kadın hastalar oluşturdu. Her hastanın menstrüal siklusun 3. gününde ultrasonografiyle bakılan antral folikül sayısı ve endometrial kalınlığı kaydedildi. Sistemde son 6 ayda hormon paneli mevcut olanlar kaydedildi, olmayanlardan ise tarafımızca İnvitro laboratuvarında çalıştırılmak üzere hormon paneli istendi ve sonuçlar kaydedildi.

BULGULAR: Ülseratif kolit hastalarının yaş ortalaması 32 ± 7, kontrol hastalarının yaş ortalaması 32 ± 6 idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.936). Ülseratif kolit hastalarının VKİ(Vücut Kitle İndeksi) ortalaması 23.2 ± 4.0 kg/m^2, kontrol hastalarının VKİ ortalaması 25.0 ± 4.1 kg/m^2 idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.048). Ülseratif kolit hastalarının AMH(Antimüllerian Hormon) ortancası 0.87 (0.01-4.40) pg/mL, kontrol hastalarının AMH ortancası 1.94 (0.01-8.28) pg/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.005). Ülseratif kolit hastalarının toplam folikül sayısı ortancası 8 (0-19), kontrol hastalarının toplam folikül sayısı ortancası 12 (3-29) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.004).

SONUÇ: Çalışmamız reprodüktif çağdaki kadınlarda ülseratif kolit hastalığının antral Folikül Sayısı ve serum AMH düzeylerinde sağlıklı kadınlara kıyasla belirgin bir azalmaya sebep olduğunu gösterdi. Ülseratif kolit hastalarında over rezervi değerlendirilmelidir. Prematür Over Yetmezliği ve İnfertilite açısından

ülseratif kolit hastalarının takip tedavi ve yönlendirilmesi yapılmalıdır. Bu bağlamda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Ülseratif kolit, AMH, Over Rezervi

ASSESSMENT OF OVARIAN RESERVE IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

6.ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to determine whether there is a decrease in ovarian reserve in ulcerative colitis, which is an autoimmune disease.

MATERIALS AND METHODS: This descriptive, randomized, prospective study included a total of 84 patients who presented to the Gynecology Clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology at Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Health Sciences University, between September 28, 2023, and November 28, 2023. The study included 40 cases and 44 control patients, totaling 84 patients. The case group consisted of ulcerative colitis patients diagnosed by endoscopic biopsy aged between 18-45 years, while the control group comprised female patients aged 18-45 years without any autoimmune diseases. The antral follicle count and endometrial thickness were recorded by ultrasound on the 3rd day of each patient's menstrual cycle. Those who had a hormone panel in the last 6 months were recorded in the system, and those who did not have a hormone panel were requested to be run in the Invitro laboratory and the results were recorded.

RESULTS: The average age of ulcerative colitis patients was 32 ± 7, and the average age of control patients was 32 ± 6, with no statistically significant difference between the two groups (p=0.936). The average Body Mass Index (BMI) of ulcerative colitis patients was 23.2 ± 4.0 kg/m^2, while the average BMI of control patients was 25.0 ± 4.1 kg/m^2, and there was a statistically significant difference between the two groups (p=0.048). The median Anti-Müllerian Hormone (AMH) level for ulcerative colitis patients was 0.87 (0.01-4.40) pg/mL, and for control patients, it was 1.94 (0.01-8.28) pg/mL, with a statistically significant difference between the two groups (p=0.005). The median total follicle count for ulcerative colitis patients was 8 (0-19), while for control patients, it was 12 (3-29), and there was a statistically significant difference between the two groups (p=0.004).

CONCLUSION: Our study showed that ulcerative colitis disease causes a significant decrease in Antral Follicle Count and serum AMH levels in women of reproductive age compared to healthy women. Based on these findings, we believe that awareness of the reproductive potential of ulcerative colitis patients can be increased through early assessment of ovarian reserve. We recommend providing information about fertility preservation to ulcerative colitis patients with decreased ovarian reserve, advising ulcerative colitis patients who desire pregnancy to plan for pregnancy at an early age, and planning follow-up and treatment for patients with decreased ovarian reserve in terms of the risk of premature ovarian insufficiency.

KEYWORDS: Ulcerative colitis, AMH, Ovarian Reserve

7.GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuar bağırsak hastalıklarından biri olan ülseratif kolit etiyolojisi ve patofizyolojisi net bilinmeyen, idiopatik, kronik, relaps ve remisyon dönemleri ile seyreden bir hastalıktır (1). Ülseratif kolitte temel olarak rektumdan başlayan; kolonda proksimale doğru ilerleyen mukoza ve submukoza tutulumu görülmekle birlikte eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, üveit, episklerit, nefrolitiazis (kalsiyum oksalat taşları), primer sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal bulgular da eşlik edebilir (2). Ülseratif kolitin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezde çevresel faktörler, genetik predispozisyon, bozulmuş immün yanıt mekanizmalarının etkili olduğu düşünülür (3). İmmün sistemi aktive eden neden ne olursa olsun ortaya çıkan otoimmün yanıta bağlı bağırsaklarda akut veya kronik inflamasyon meydana gelir.

Over rezervi oosit sayısı ve kalitesiyle ilgilidir ve kadın reprodüktif potansiyelini gösterir (4). Over rezervi ileri yaş(>40), pelvik enfeksiyon veya endometriozis gibi over dokusunda harabiyete sebep olan durumlar, sistemik ve otoimmün hastalıklar, genetik hastalıklar, sigara kullanımı, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü gibi birçok faktörden etkilenebilir. Otoimmün hastalık varlığında over de sıklıkla etkilenmektedir. Buna bağlı over fonksiyonları bozulur ve en son olarak primer over yetmezliği tablosu ortaya çıkar (5).

Prematür over yetmezliği over fonksiyonlarının 40 yaşından önce kaybına bağlı menstrüasyonun kesilmesi (> 4 ay oligomenore), over rezervinin azalması (AMH <1.1) ve eş zamanlı gonadotropin seviyelerinin yükselmesi (iki FSH(Folikül Stimülan Hormon) ölçümü >25) olarak tanımlanır (6). Prematür over yetmezliği vakalarının %20-30'unda otoimmün anormallikler izlenmektedir (7).Overde otoimmüniteyi tetikleyen antijenler henüz net olarak tanımlanamamıştır, ancak ovaryen dokuda mevcut antikorlar birçok çalışmada saptanmıştır (7).

Bu çalışmada otoimmün bir hastalık olan ülseratif kolitte over rezervinin azalıp azalmadığını tespit etmeyi amaçladık.

8.GENEL BİLGİLER

8.1.ÜLSERATİF KOLİT

8.1.1.Tanım

İnflamatuar bağırsak hastalarından biri olan ülseratif kolit etiyolojisi ve patofizyolojisi net bilinmeyen, idiopatik, kronik, relaps ve remisyon dönemleri ile seyreden bir hastalıktır (1). Ülseratif kolitte bağırsak tutulumu kolon ile sınırlı olup rektum tutulumu mutlaka mevcuttur. Temel olarak mukoza ve submukozanın inflamasyonu görülür (8).

8.1.2.Etiyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolitin patogenezinden intestinal mukozanın inflamasyonu sorumlu tutulur. Ülseratif kolitte etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezden çevresel faktörler, genetik predispozisyon, bozulmuş immün yanıt mekanizmaları sorumlu tutulur (3). Ülseratif kolitte immün yanıtın ortaya çıkmasına neden olan mekanizma hakkında net bir bilgi bulunmaz. Birçok neden öne sürülmüş olsa da hiçbiri ana sorumlu mekanizma olarak gösterilememiştir. İmmün sistemi aktive eden neden ne olursa olsun ortaya çıkan immün yanıta bağlı bağırsaklarda akut veya kronik inflamasyon meydana gelir.

Ülseratif kolitin alevlenmesine neden olabilecek çevresel faktörler anne sütü ile beslenmede yetersizlik, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, diyet, meslek, bakteriyel, viral veya paraziter enfeksiyonlar, hijyen, sigara, psikolojik faktörler olarak sıralanabilir (9).

Ülseratif kolit kliniğine inflamatuar mediyatörlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Uyaranlara bağlı makrofajlar aktive olur ve sitokinler üretilir. Üretilen sitokinler reseptörlere bağlanarak otokrin, parakrin ve endokrin etkiler oluşturur. Ülseratif kolitte esas etkili hücreler Tip-2 T-helper hücreleridir (Th-2). Oluşan immün yanıta bağlı bağırsak mukozası bozulur ve kronik inflamatuar süreç başlar (10).

8.1.3.Epidemiyoloji

Ülseratif kolit sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde, soğuk iklim bölgelerinde ve kentsel bölgelerde daha yüksek oranlarda; sosyoekonomik düzeyi düşük, gelişmekte olan ülkelerde, sıcak iklimlerde ve kırsal bölgelerde ise daha düşük oranlarda görülmektedir (11).

Dünya genelinde ülseratif kolit insidansı yaklaşık 0.5-24.5/100.000 kişi/yıl oranında bildirilmiştir. Ülseratif kolit prevalansı ise 396 vaka/100.000 kişi olarak görülmektedir (12). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir epidemiyolojik araştırmada Ülseratif kolit insidansı 2001-2003 yılları arasında 4.4/100.000 kişi/yıl bulunmuştur (13).Ülseratif kolitte tanı genellikle geç adölesan veya erken erişkin döneminde konulmakla birlikte her yaşta başlayabilmektedir. İlk pik dönemi 15-30 yaşları arasındadır. İkinci 50-70 yaşları arasında ise görülür (14).

Çocukluk çağında sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bireylerde enfeksiyonlara yakalanma oranı daha düşük ve immün sistem daha az antijenle uyarılmaktadır. Bu bireyler erişkin dönemde kronik intestinal enflamasyonlara daha yatkın hale gelmektedirler (15).

8.1.4.Klinik Bulgular ve Semptomlar

Ülseratif kolitte ortaya çıkan en belirgin semptom rektal kanamayla kanlı ve mukuslu diyaredir. Kolik karın ağrısı, tenesmus ve inkontinans eşlik eder. Belirtiler kademeli olarak başlar ve birkaç hafta içinde ciddi boyutlara ulaşabilir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik belirtiler görülebilir. Hastalarda ayrıca kan kaybı, kronik hastalık anemisi ya da otoimmün hemolitik anemi ve demir eksikliği anemisi nedeniyle nefes darlığı ve çarpıntı kliniği ortaya çıkabilir. Sistemik belirtilerin varlığı ve şiddetiyle bağırsak hastalığının klinik şiddeti korele seyreder (16).

8.1.5.Ekstraintestinal Bulgular

En sık bağırsak dışı bulgu %10-20 hastada görülen artropatidir. Diğer ekstraintestinal belirtiler eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, üveit, episklerit, nefrolitiazis (kalsiyum oksalat taşları), primer sklerozan kolanjittir (2).

8.1.6.Tanı

Ülseratif kolitte tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulur. Ülseratif kolit tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelemesidir (17).

Hastada temel semptom ishal ise ayrıntılı anamnez, infeksiyöz kolitlerin ve bu şikayete neden olabilecek endokrinolojik hastalıkların dışlanması gerekir. Gaita tetkikleri ile infeksiyöz kolitler araştırılmalıdır.

Endoskopik Görüntüleme

Ülseratif kolit tanısı kolonoskopik görüntüleme ve histopatolojik incelemeyle konur (17). Erken dönemde endoskopide yaygın mukozal eritemle birlikte normal mukozal damarsal yapıda bozulma görülür. Endoskopide rektumdan başlayan ve proksimale doğru atlamasız uzanım gösteren tutulum görülüp ince bağırsak tutulumu görülmez (18).

8.1.7.Laboratuvar Bulguları

İnflamatuar bağırsak hastalığı hastalarının değerlendirilmesi klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren kompleks bir süreçtir. İnflamatuar bağırsak hastalığında laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. CRP(C-Reaktif Protein), Eritrosit Sedimentasyon Hızı, trombosit sayısındaki artış, sitokinler, fetal kalprotein başlıca bakılan laboratuvar parametreleridir (19).

8.1.8.Serolojik Belirteçler

Serolojik belirteçler tanıyı desteklemek için kullanılır. Tanı koydurucu özellikler yoktur.

ANCA(Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor): Ülseratif kolit hastalarında %20-85 pozitif saptanır (20).

ASCA(Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies): Ülseratif kolit hastalarının ise %15-55'inde bulunur (21).

8.1.9. Tedavi

Ülseratif kolit hastalarında tedavide hedeflenen semptomları azaltmak, hastalık progresyonunu ve komplikasyon gelişmesini önlemek, hastalık remisyonunu sağlamak, remisyonun idame ettirmek ve hayat kalitesini yükseltmektir (22). Ülseratif kolit hastalarını tedavi etmede kullanılan başlıca ajanlar; antibiyotikler, 5-amino- salisilatlar (5-ASA), steroidler, immünomodülatör ilaçlardır.

5-ASA bağırsaklarda lokal antiinflamatuvar etki göstererek hafif orta ülseratif kolit hastalarını tedavi etmekte kullanılır. En sık kullanılan Mesalamin ve Sulfasalazindir. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederek lökotrien ve prostaglandin üretimini büyük oranda durdururlar (23).Steroidler ülseratif kolit hastalarında akut alevlenme döneminde kullanılırlar. Oral preparatlar (prednizolon veya metilprednizolon) hafif-orta hastalıkta kullanılırken intravenöz steroidler orta ve şiddetli hastalıkta tercih edilir. Sistemik kortikosteroidlerle idame tedavisi yan etkileri nedeniyle önerilmez (24).5-ASA tedavisi almasına rağmen şikayetleri devam eden veya orta-şiddetli ülseratif kolit hastalarında immünomodülatör tedavi olarak tiyopürin analogları (6-merkaptopürin ve azatiyopürin), metotreksat veya siklosporin kullanılabilir (25).

8.2.1.İnfertilite

İnfertilite 1 yıl boyunca haftada en az iki kez korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumudur. Toplumlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte reprodüktif çağdaki kadınların ortalama %10-15'ini etkileyen bir durumdur (26). Reprodüktif dönemdeki çiftler için her ovulatuar siklusta yalnızca %20-25 gebelik şansı (fekundabilite) vardır. Bu şans 3 ayda %57, 6 ayda %72, 12 ayda %85, 24 ayda %93 olarak kabul edilmektedir (27). İnfertilitenin başlıca nedenleri; erkek faktörü, over rezervinde azalma, ovulasyon bozuklukları, tubal hasar, servikal ve immünolojik faktörler, uterin faktörler, immün sistem hastalıkları, enfeksiyonlar ve ağır sistemik hastalıklar, açıklanamayan infertilitedir (28).

8.2.2.Prematür Over Yetmezliği

Over fonksiyonlarının 40 yaşından önce kaybına bağlı menstrüasyonun kesilmesi (> 4 ay oligomenore) ve eş zamanlı gonadotropin seviyelerinin yükselmesi (en az 2 siklusta FSH>25) olarak tanımlanır (6). Genel kadın popülasyonunun %1-3'ünde görüldüğü tahmin edilir ve bu vakaların %20-30'unda otoimmün anormallikler eşlik eder (7). Overde otoimmüniteyi tetikleyen antijenler henüz net olarak tanımlanamamıştır, ancak ovaryen dokuda mevcut antikorlar birçok çalışmada saptanmıştır (7). Prematür over yetmezliği düşünülen hastalarda bazal FSH ve bazal estradiol, tiroid fonksiyon testleri, prolaktin düzeyleri bakılmalıdır. Gonadotropinler menapozal aralığa ulaşır (tipik olarak FSH >10-20 mIU/mL). E2(Estradiol) düzeyleri 50 pg/mL altında hipoöstrojenizm olarak değerlendirilir. AMH ve over rezervini değerlendirmek Prematür Over Yetmezliği tanısını koymada değerlidir (29).

8.2.3.Over Rezervi

Over rezervi fonksiyonel yumurtalık kapasitesini tanımlar; oosit sayısı, kalitesi ve kadın reprodüktif potansiyelini gösterir (4). Doğumda over yaklaşık 1 milyon aktif folikül içerir ve bu sayı menarşla birlikte 500.000'e düşer. Sonrasında ayda 1000 folikül olacak şekilde azalmaya devam eder ve 35 yaşından sonra daha yüksek bir oranda düşüş meydana gelir (30). İnfertilite ve Prematür Over Yetmezliği olan hastalarda over rezervinde patolojik düzeyde azalma görülebilmektedir. Bu açıdan adet düzensizliği ve infertilite şikayetleriyle polikliniğe başvuran hastalarda over rezervini değerlendirmek hastaların tanı, tedavisinin planlanabilmesi açısından önemlidir. Over rezervinin prognostik olarak değerlendirilmesi için yaş, bazal FSH, bazal E2, antral Folikül Sayısı gibi over fonksiyonlarını indirekt olarak gösteren parametreler vardır (4). Over rezervini değerlendirmek için üzerinde çalışılan çok sayıda test olmakla birlikte, antral Folikül Sayısı ve serum AMH düzeyleri over rezervini en iyi yansıtan belirteçler olarak kabul edilir (31).

Yaş

Yaş ovaryen rezervin değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. Yaşla beraber over rezervinde ve reprodüktif potansiyelde azalma görülür. Over rezervi, yaşla direkt ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar olabilmektedir (32).

Bazal Serum FSH

FSH over foliküllerini uyaran bir hormondur. Over rezervi azaldıkça foliküler gelişim bozulur ve FSH düzeyleri artar. FSH düzeyleri menstrüel sikluslar arasında dalgalanmakla birlikte en az bir kez yüksek saptanması düşük over rezervi bakımından anlamlıdır.

Bazal Serum Estradiol

Siklusun 3. gününde bakılan bazal estradiol seviyesinin over rezervinin indirekt bir belirteci olduğu var sayılır. Bununla beraber birçok çalışmada bazal östradiolün over rezervini göstermede klinik olarak uygulanabilir olmadığı, foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon göstermediği gösterilmiştir (33). E2 foliküler faz süresince overlerden salgılanır ve sikluslar arasında serumda ölçülen seviyesi değişkenlik gösterir. Menstrüel siklusun 2-4 günlerinde genellikle 50 pg/mL'den düşüktür. Erken foliküler fazda yüksek estradiol seviyeleri (60-80 pg/mL'nin üstü) reprodüktif yaşlanma ve hızlanmış oosit gelişimini gösterir. Yüksek E2 seviyeleri negatif feedback etki ile FSH düzeyini baskılar. Buna bağlı FSH normal sınırlarda ölçülebilir.

AMH

Anti-müllerian hormon (AMH) intrauterin dönemde mülleryan kanalların gerilemesini ve fetusun dişi yönde farklılaşmasını sağlar. AMH menapoz dönemine gelene kadar primer, preantral ve boyutu 4 mm' ye kadar olan küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Gonadotropinden bağımsız foliküler büyüme evrelerinde AMH salınımı görülür. Foliküller FSH'ya cevap verecek kadar büyüyene dek (6-8 mm oluncaya kadar) AMH salınımını devam eder (34). Foliküler büyümeye yardımcı olur ve dominant olmayan folikülün gelişmesini engeller (35). Atretik foliküller ve teka hücrelerinden AMH üretilmez. AMH salınımının gonadotropinden bağımsız oluşu diğer over rezerv testleri ile kıyaslandığında büyük bir avantaj sağlamaktadır. AMH salınımı normal ovulatuar ve infertil kadınlarda; siklus içinde ve sikluslar arasında farklılık göstermez. Siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir (36). Kanda ölçülen AMH düzeyi 25 yaşına kadar yükselir ve 25 yaşında pik yapar (37). Yaşın ilerlemesiyle primordial folikül havuzundaki azalmaya bağlı AMH düzeyleri de düşer ve menapozla birlikte ölçülemeyen düzeylere iner. AMH seviyesinin düşüklüğü primer over yetmezliği ile yakından ilişkilidir (38).

AMH'nın erişkin kadınlarda over rezervi ve düşük over cevabını göstermede en etkili belirteç olduğuna dair birçok çalışma vardır. AMH'nın normal serum düzeyi için uluslararası bir standardın olmaması kullanımı kısıtlayan en önemli faktördür.

Antral Folikül Sayısı

Antral folikül sayısı; ultrasonografi ile ideal olarak menstrüal siklusun 2 veya 3. günü bakılan her iki overdeki 2-10 mm arasındaki toplam folikül sayısıdır. Over başına 4'ten daha az olması kötü over rezervine gösterirken, 12 ve üzerinde Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu lehine değerlendirilebilir. Antral folikül sayısı over rezervini göstermede AMH kadar değerlidir ve diğer testlere göre daha anlamlıdır (39).

9. MATERYAL VE METOD

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.09.2023 tarihinde 2023.09.96 karar numaralı onayını takiben başlatılmıştır. Çalışmamıza katılan tüm katılımcılardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onam aldık. Çalışmanın her aşamasında Helsinki Deklarasyonuna uyduk. Çalışma 28 Eylül 2023 – 28 Kasım 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Polikliniği'ne başvuran toplamda 84 hastayı içeren tanımlayıcı, randomize, prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 40'ı olgu, 44'ü kontrol olmak üzere toplamda 84 hasta dahil edildi. Hastanemiz Gastroenteroloji Bölümü'nde 18-45 yaş arası ülseratif kolit tanısı almış hastalar Etik Kurul Onayı alındıktan sonra sistemden taranarak hasta ve iletişim bilgileri kaydedildi. Olgu grubunu herhangi bir şikayetle Kadın Doğum Polikliniğe başvuran 18-45 yaş arası ülseratif kolit hastaları ve sistemden taranıp tarafımızca adetin 3. günü hastanemize çağırılan ülseratif kolit hastaları oluşturdu. Kontrol grubunu 18-45 yaş arası herhangi bir otoimmün hastalığı bulunmayan herhangi bir şikayetle jinekoloji polikliniğe başvuran kadın hastalar oluşturdu. Çalışmamızla ilgili hastalara ayrıntılı bilgi verildi ve her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzası alınarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri için yaş, gravide, parite, abort, body mass index(BMI), hastalık süresi kaydedildi. Poliklinikte değerlendirilen katılımcılarda transvajinal veya suprapubik yöntemle (8.5 MHz transvajinal transdüser ATL 5000 HDI, Philips, Amsterdam, Hollanda) ultrason cihazını kullanarak tek hekim tarafından bilateral antral folikül sayıları kaydedildi. Katılımcıların hormon paremetrelerinden antimüllerian AMH, FSH, lüteinize edici hormon (LH), E2, prolaktin (PRL), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total testosteron, dehidroepiandrostenodion (DHEAS) değerleri ölçüldü ve kaydedildi.

Dahil Edilme Kriterleri

- Ülseratif kolit tanısı almış olma
- 18-45yaş aralığında olma

- Başka bir otoimmün hastalığın olmaması
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup araştırmaya katılmayı kabul eden kronik hastalığı bulunmayan hastalar

Dahil Edilmeme Kriterleri

- Otoimmün başka bir hastalığının olması
- 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük olmak
- Gebe olmak
- Yumurtalıklarında herhangi bir kanserin olması
- Başka onkolojik nedenlere bağlı olarak kemoterapi ya da radyoterapi almış olmak
- Geçirilmiş batın cerrahisi olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların e nabız ve hastanemiz panates sistemi üzerinden verileri tarandı. Son 6 ay içinde AMH ve hormon paneli mevcut olanların değerleri kaydedildi. Sistemde verisi bulunmayan hastalardan adetin 2. 3. Ve 4. günlerinde 5cc kan örneği biyokimya tüpüne alındı. AMH enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) (Ansh Laboratuvarlar, Webster, ABD) yöntemiyle bakıldı. Hastalara adetin 2. 3. Ve 4. günlerinde tek hekim tarafından (8,5 MHz transvajinal dönüştürücü ATL 5000 HDI, Philips, Amsterdam, Hollanda) ultrason ile transvaginal ve transabdominal ultrasonografi yapılıp uterus ve adneksler değerlendirildi. Antral folikül sayısı ve endometrial kalınlık değerleri kaydedildi. Olgu ve kontroller demografik özellikler, hormonal parametreler, serum AMH düzeyleri, antral folikül sayısı açısından karşılaştırıldı.

Örneklem Büyüklüğü

Ovarian reserve assessment in crohn patients of reproductive age. Kadirogullari P, Yalcin Bahat P, Topbas Selcuki F, Irak K, Seckin KD.Ginekol Pol. 2021;92(8):550-555. doi: 10.5603/GPa2020.0170. Epub 2021 Apr PMID: 33844252

Yukarıdaki çalışmaya göre G power analizi 3.1 yazılımı kullanılarak %95 güven (1-α), %80 test gücü (1-β) ile minimum 52 örneklemin yeterli olacağı öngörülmüştür (Hasta grubu=26, Kontrol Grubu=26)

İstatiksel Analiz

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: http/www.r-project.org/). Genel istatistik analizlerde gtsummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketlerinden yararlanıldı [1,2]. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerin analizi veriler normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile, veriler normal dağıldığında bağımsız gruplarda t-testi ile yapıldı. Post-hoc ikili analizlerde Holm-Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Sürekli verilerin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

10.BULGULAR

Çalışmaya 84 hasta dahil edildi. 40 ülseratif kolit hastası, 44 kontrol hastası çalışmaya alındı. Ülseratif kolit hastalarının yaş ortalaması 32 ± 7, kontrol hastalarının yaş ortalaması 32 ± 6 idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.936). Ülseratif kolit hastalarının VKİ ortalaması 23.2 ± 4.0 kg/m^2, kontrol hastalarının VKİ ortalaması 25.0 ± 4.1 kg/m^2 idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.048). Ülseratif kolit grubunda 5 (%12) hastanın ek hastalığı varken kontrol grubunda 13 (%30) hastanın ek hastalığı vardı ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.057). Ülseratif kolit grubunda 36 (%90) hastanın ilaç kullanımı varken kontrol grubunda 6 (%14) hastanın ilaç kullanımı vardı ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Ülseratif kolit hastalarının hastalık süresi ortancası 5.00 (2.00-23.00) yıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta Gruplarının Demografik Özelliklerinin Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler	Ülseratif Kolit, n = 40[1]	Kontrol, n = 44[1]	p-değeri
Yaş	32 ± 7	32 ± 6	0.936[2]
VKİ, kg/m²	23.2 ± 4.0	25.0 ± 4.1	**0.048[2]**
Ek hastalık	5 (12)	13 (30)	0.057[3]
İlaç kullanımı	36 (90)	6 (14)	**<0.001[3]**
Ülseratif Kolit hastalık süresi, yıl	5.00 (2.00-23.00)	-	-

[1]Ortalama ± ss; n(%); Ortanca (min-max)

[2]Bağımsız gruplarda t-testi

[3]Pearson Ki-kare testi

Ülseratif kolit hastalarının gravida ortancası 1 (0-7), kontrol hastalarının gravida ortancası 1 (0-6) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.186). Ülseratif kolit hastalarının parite ortancası 1 (0-5), kontrol hastalarının parite ortancası 0 (0-4) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.280). Ülseratif kolit hastalarının abort ortancası 0 (0-2), kontrol hastalarının abort ortancası 0,1 (0-2) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.024). Ülseratif kolit hastalarının küretaj ortancası 0 (0-4), kontrol hastalarının küretaj ortancası 0 (0-4) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.808). (Tablo 2)

Tablo 2: Hasta Gruplarının Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler	Ülseratif Kolit, n= 40[1]	Kontrol, n= 44[1]	p-değeri[2]
Gravida	1 (0-7)	1 (0-6)	0.186
Parite	1 (0-5)	0 (0-4)	0.280
Abort	0 (0-2)	0,1 (0-2)	**0.024**
Küretaj	0 (0-4)	0 (0-4)	0.808

[1]Ortanca (min-max)

[2]Mann Whitney U testi

Ülseratif kolit hastalarının AMH ortancası 0.87 (0.01-4.40) pg/mL, kontrol hastalarının AMH ortancası 1.94 (0.01-4.28) pg/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.006). Ülseratif kolit hastalarının FSH ortancası 8 (2-67) IU/L, kontrol hastalarının FSH ortancası 7 (3-36) IU/L idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.116). Ülseratif kolit hastalarının LH ortancası 8 (3-35) IU/L, kontrol hastalarının LH ortancası 7 (2-84) IU/L idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.635). Ülseratif kolit

hastalarının TSH ortancası 1.49 (0.41-4.44) uIU/mL, kontrol hastalarının TSH ortancası 2.17 (0.53-4.00) uIU/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.018). Ülseratif kolit hastalarının toplam testosteron ortancası 0.11 (0.03-0.53) ng/dL, kontrol hastalarının toplam testosteron ortancası 0.25 (0.00-0.62) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Ülseratif kolit hastalarının DHEAS ortancası 138 (33-370) mcg/dL, kontrol hastalarının DHEAS ortancası 221 (62-521) mcg/dL idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).(Tablo 3)

Tablo 3: Hasta Gruplarının Hormonal Değerlerinin Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler	Ülseratif Kolit, n= 40[1]	Kontrol, n= 44[1]	p-değeri[2]
AMH, pg/mL	0.87 (0.01-4.40)	1.94 (0.01-4.28)	**0.006**
FSH, IU/L	8 (2-67)	7 (3-36)	0.116
LH, IU/L	8 (3-35)	7 (2-84)	0.635
E_2, pg/mL	42 (5-138)	49 (26-503)	0.295
PRL, ng/mL	14 (7-29)	13 (1-34)	0.851
TSH, uIU/mL	1.49 (0.41-4.44)	2.17 (0.53-4.00)	**0.018**
Toplam testosteron, ng/dL	0.11 (0.03-0.53)	0.25 (0.00-0.62)	**<0.001**
DHEAS, mcg/dL	138 (33-370)	221 (62-521)	**<0.001**

[1]Ortanca (min-max)

[2]Mann Whitney U testi

Ülseratif kolit hastalarının sağ over folikül sayısı ortancası 4 (0-10), kontrol hastalarının sağ over folikül sayısı ortancası 6 (1-12) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.003). Ülseratif kolit hastalarının sol over folikül sayısı ortancası 5 (0-9), kontrol hastalarının sol over folikül sayısı ortancası 6 (1-12) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.011). Ülseratif kolit hastalarının toplam folikül sayısı ortancası 8 (0-19), kontrol hastalarının toplam folikül sayısı ortancası 12 (3-24) idi ve iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). (p=0.004).(Tablo 4)

Tablo4: Hasta Gruplarının Folikül Sayıları ve Endometrial Kalınlıklarının Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler[1]	Ülseratif Kolit , n = 40[2]	Kontrol, n = 44[2]	p-değeri[3]
Sağ over folikül sayısı	4 (0-10)	6 (1-12)	**0.003**
Sol over folikül sayısı	5 (0-9)	6 (1-12)	**0.011**
Toplam folikül sayısı	8 (0-19)	12 (3-24)	**0.004**
Endometrial kalınlık, mm	6 (3-16)	6 (3-14)	0.621

[1]FS: Folikül sayısı

[2]Ortanca (min-max)

[3]Mann Whitney U testi

Tablo 5'te hastalık süresinin sayısal laboratuvar ve USG değerleri ile korelasyonu ülseratif kolit hastaları için değerlendirildi. Yapılan analizlerde herhangi istatiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Tablo 5: Ülseratif Kolit Hastalarının Hastalık Süresinin Laboratuvar ve USG Değerleriyle İlişkisi

Parametre	Hastalık süresi
AMH	r=0.07 p=0.67
FSH	r=0.3 p=0.056
LH	r=0.27 p=0.097
E_2	r=0.1 p=0.532
PRL	r=0.21 p=0.194
TSH	r=-0.3 p=0.061
T. testesteron	r=-0.26 p=0.111
DHEAS	r=-0.25 p=0.114
Toplam FS	r=-0.12 p=0.448
Endometrial kalınlık	r=0.084 p=0.607

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 6'da hasta gruplarında yaş gruplarına göre AMH, FSH, estrodiol ve toplam folikül sayıları karşılaştırılmıştır. Ülseratif kolit hastaları incelendiğinde: 20-30 yaş grubunda olan hastaların AMH ortancası 1.2 (0.3-3.7) pg/mL, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 0.8 (0.0-4.4) pg/mL, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 0.1 (0.0-1.0) pg/mL idi ve üç grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.007). Post-hoc ikili analizler yapıldığında yalnızca 20-30 ile 40-45 yaş grupları arasında istatiksel olarak fark saptandı(p=0.006). 20-30 yaş grubunda olan hastaların FSH ortancası 7.7 (2.3-17.3) IU/L, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 6.9 (2.2-66.6) IU/L, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 16.3 (7.5-56.4) IU/L idi ve üç grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.045). Post-hoc ikili analizler yapıldığında yalnızca 30-40 ile 40-45 yaş grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p=0.042) 20-30 yaş grubunda olan hastaların toplam folikül sayısı ortancası 10.0 (3.0-15.0), 30-40 yaş grubunda olan hastaların 8.0 (0.0-19.0), 40-45 yaş grubunda olan hastaların 3.5 (0.0-8.0) idi ve üç grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.027). Kontrol hastaları incelendiğinde: 20-30 yaş grubunda olan hastaların AMH ortancası 1.2 (0.3-3.7) pg/mL, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 0.8 (0.0-4.4) pg/mL, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 0.1 (0.0-1.0) pg/mL idi ve üç grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 20-30 ile 30-40 ve 20-30 ile 40-45 yaş grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001, p<0.001). 20-30 yaş grubunda olan hastaların toplam folikül sayısı ortancası 10.0 (3.0-15.0), 30-40 yaş grubunda olan hastaların 8.0 (0.0-19.0), 40-45 yaş grubunda olan hastaların 3.5 (0.0-8.0) idi ve üç grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 20-30 ile 40-45 ve 30-40 ile 40-45 yaş grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.005, p=0.049).

Tablo 6: Hasta Gruplarında Yaş Gruplarına Göre AMH, FSH, Estrodiol ve Toplam Folikül Sayısının Kıyaslanması

	Ülseratif Kolit				Kontrol			
Özellikler	20-30, n= 17[1]	30-40, n = 17[1]	40-45, n = 6[1]	p-değeri[2]	20-30, n = 13[1]	30-40, n = 27[1]	40-45, n = 4[1]	p-değeri[2]
AMH, pg/mL	1.2 (0.3-3.7)	0.8 (0.0-4.4)	0.1 (0.0-1.0)	**0.007**	4.3 (1.3-4.3)	1.3 (0.0-4.7)	0.1 (0.0-0.4)	**<0.001**
FSH, IU/L	7.7 (2.3-17.3)	6.9 (2.2-66.6)	16.3 (7.5-56.4)	**0.045**	6.8 (4.4-9.3)	5.9 (3.0-36.1)	11.2 (7.0-27.5)	0.051
E_2, pg/mL	41.0 (6.5-110.0)	66.0 (5.0 -138.0)	28.5 (5.0-114.0)	0.336	46.0 (26.0-97.0)	50.0 (29.0-503.0)	54.0 (31.0-380.0)	0.615
Toplam Folikül Sayısı	10.0 (3.0-15.0)	8.0 (0.0-19.0)	3.5 (0.0-8.0)	**0.027**	19.0 (9.0-24.0)	11.0 (3.0-17.0)	3.5 (3.0-6.0)	**<0.001**

[1]Ortanca (25.-75. çeyrekler); n(%)

[2]Kruskal-Wallis rank sum test

Tablo 7'de yaş gruplarında hasta gruplarına göre AMH, FSH, estradiol ve toplam folikül sayıları karşılaştırılmıştır. 20-30 yaş grubundaki hastalar incelendiğinde: ülseratif kolit hastalarında AMH ortancası 1.2 (0.3-3.7) pg/mL, kontrol hastalarında 3.4(1.3-4.3) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Ülseratif kolit hastalarında FSH ortancası 7.7 (2.3-17.3) IU/L, kontrol hastalarında 6.8 (4.4-9.3) IU/L idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.276). Ülseratif kolit hastalarında estradiol ortancası 41.0 (6.5-110.0) pg/mL, kontrol hastalarında 46.0 (26.0-97.0) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.675). Ülseratif kolit hastalarında toplam folikül sayısı ortancası 10.0 (3.0-15.0), kontrol hastalarında 19.0 (9.0-24.0) idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). 30-40 yaş grubundaki hastalar incelendiğinde: ülseratif kolit hastalarında AMH ortancası 0.8 (0.0-4.4) pg/mL, kontrol hastalarında 1.3 (0.0-4.7) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.101). Ülseratif kolit hastalarında FSH ortancası 6.9 (2.2-66.6) IU/L, kontrol hastalarında 5.9 (3.0-36.1) IU/L idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.515). Ülseratif kolit hastalarında estradiol ortancası 66.0 (5.0-138.0) pg/mL, kontrol hastalarında 50.0 (29.0-503.0) pg/mL idi

ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.962). Ülseratif kolit hastalarında toplam folikül sayısı ortancası 8.0 (0.0-19.0), kontrol hastalarında 11.0 (3.0-17.0) idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.204). 40-45 yaş grubundaki hastalar incelendiğinde: ülseratif kolit hastalarında AMH ortancası 0.1 (0.0-1.0) pg/mL, kontrol hastalarında 0.1 (0.0-0.4) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.521). Ülseratif kolit hastalarında FSH ortancası 16.3 (7.5-56.4) IU/L, kontrol hastalarında 11.2 (7.0-27.5) IU/L idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.762). Ülseratif kolit hastalarında estradiol ortancası 28.5 (5.0-114.0) pg/mL, kontrol hastalarında 54.0 (31.0-380.0) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.352). Ülseratif kolit hastalarında toplam folikül sayısı ortancası 3.5 (0.0-8.0), kontrol hastalarında 3.5 (3.0-6.0) idi ve iki grup arasında fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.914).

Tablo 7: Yaş Gruplarında Hasta Gruplarına Göre AMH, FSH, Estrodiol ve Toplam Folikül Sayısının Kıyaslanması

	20-30			30-40			40-45		
Özellikler	Ülseratif Kolit, n = 17[1]	Kontrol, n = 13[1]	p-değeri[2]	Ülseratif Kolit, n = 17[1]	Kontrol, n = 27[1]	p-değeri[2]	Ülseratif Kolit, n = 6[1]	Kontrol, n = 4[1]	p-değeri[2]
AMH, pg/Ml	1.2 (0.3-3.7)	3.4 (1.3-4.3)	**<0.001**	0.8 (0.1-4.4)	1.3 (0.1-4.7)	0.101	0.1 (0.1-1.0)	0.1 (0.1-0.4)	0.521
FSH, IU/L	7.7 (2.3-17.3)	6.8 (4.4-9.3)	0.276	6.9 (2.2-66.6)	5.9 (3.0-36.1)	0.515	16.3 (7.5-56.4)	11.2 (7.0-27.5)	0.762
E_2, pg/mL	41.0 (6.5-110.0)	46.0 (26.0-97.0)	0.675	66.0(5.0-138.0)	50.0(29.0-503.0)	0.962	28.5 (5.0-114.0)	54.0(31.0-380.0)	0.352
Toplam Folikül Sayısı	10.0 (3.0-15.0)	19.0 (9.0-24.0)	**<0.001**	8.0 (0.0-19.0)	11.0 (3.0-17.0)	0.204	3.5 (0.0-8.0)	3.5 (3.0-6.0)	0.914

[1]Ortanca (25.-75. çeyrekler); n(%)

[2]Mann Whitney U testi

11.TARTIŞMA

Ülseratif kolit kronik, relaps ve remisyon dönemleri ile seyreden bir hastalıktır. Hastalık genellikle üreme çağındaki yetişkinleri etkiler. Prematür over yetmezliği ve otoimmün hastalıkların birlikteliğine dair birçok çalışma mevcuttur (7). Bu bağlamda ülseratif kolit hastalarında over rezervinin değişip değişmediğini merak ettik.

Çalışmamızda over rezervini ölçmekte kullandığımız AMH, total antral folikül sayısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde ülseratif kolit hastalarında düşük tespit ettik.

Crohn hastalarında over rezervinin etkilendiğine dair daha önce birçok çalışma yapılmasına karşın ülseratif kolit hastalarında over rezervini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (40–42). Crohn hastalarında over rezervinin azalmasını açıklayabilecek mekanizmalardan biri kolon ve pelvisin yakın komşulukları nedeniyle kolondaki inflamasyonun over ve tubalarda görülme ihtimalinin yüksek olmasıdır. Ülseratif kolit hastalarında over rezervi değişikliğini açıklayabilecek diğer mekanizma ise otoimmünitedir. Otoimmüniteye bağlı adrenal bezler ve overlerin etkilendiği ileri sürülmektedir. Otoimmün poliglandüler sendromda bulunan birçok antikor prematür over yetmezliği olan hastalarda da saptanmıştır (43). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde ülseratif kolitli hastalarda over rezervini değerlendirmemize yarayan AMH ve total antral folikül sayısını düşük tespit ettik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hiçbir hasta grubunda Prematür Over Yetmezliği izlemedik.

Freour ve arkadaşlarının crohn hastalarında over rezervini değerlendirdiği retrospektif bir çalışmada 30 yaş altında hastalık ve kontrol grubu arasında serum AMH seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı (40) 30 yaş ve üzeri crohn hastalarında serum AMH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Crohn hastalığı daha yüksek over rezerv değişikliği ile ilişkilendirildi. Bu değişikliğin hastalık süresinden bağımsız olduğu belirtildi. Biz çalışmamızda 20-30 yaş aralığındaki ülseratif kolit hastalarının over rezervini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptadık.

Şenateş ve arkadaşlarının 35 crohn hastası ve 35 kontrol grubunda over rezervini değerlendirdikleri çalışmada hastalık grubundaki AMH düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptadılar (42). Hastalık süresiyle AMH

düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı. Hastalık aktivitesine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Serum AMH düzeylerini aktif hastalık döneminde remisyon dönemindekilere göre düşük saptandı. Cerrahi rezeksiyon yapılan ve yapılmayan hastalarda serum AMH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadılar.

Kadiroğulları ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Crohn hastalarında özellikle aktif hastalık döneminde AMH düzeyleri ve antral folikül sayıları kontrol grubuna göre düşük saptandı (41). Cerrahi rezeksiyon öyküsü olan Crohn hastalarıyla serum AMH düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi. Hastalık süresiyle serum AMH düzeyleri arasında negatif korelasyon görüldü.

Gao ve arkadaşlarının sistemik lupus eritematozus hastalarında over rezervini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada hasta grubunda AMH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (44). Bu çalışma otoimmün aktiviteye bağlı over rezervinin bozulabileceğini gösterdi.

Ünal ve arkadaşlarının vitiligo hastalarında over rezervini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada hastalık süresiyle over rezervini gösteren parametreler arasında ters korelasyon saptandı (45). Biz çalışmamızda ülseratif kolit süresiyle over rezervi parametreleri arasında korelasyon saptamadık.

Çalışmamızda 6. ve 7. Tablolarda yaşa göre AMH düzeylerinin dekatlar ilerledikçe azaldığını saptadık. Bu yaş arttıkça AMH düzeylerinin azaldığını desteklemektedir (32).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda polikistik over hastalarını dahil etmememize rağmen TSH, DHEAS, total Testosteron değerleri arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda yumurtalık rezervini değerlendirmek için AMH' ye ek olarak FSH ve antral folikül sayısı gibi ek parametreleri kullanmamız çalışmamızın güçlü yanlarındandır.

Çalışmamızın sınırlı yönleri vardır. Birincisi küçük bir grupta gerçekleştirilmiştir, daha büyük bir çalışma grubuna ihtiyaç vardır. İkincisi çalışmamız gözlemsel, kesitsel bir vaka çalışması olup ülseratif kolit hastalarında over rezervi hakkında bilgi sağlamış olmakla birlikte ülseratif kolit hastalarında fertiliteyi değerlendirmek için uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülseratif kolit

hastalarının çeşitli tedavi yöntemleri olup çalışmamızda tedavilerin over rezervine etkileri dikkate alınmamıştır. Ülseratif kolit hastalarında tedavi alanlar ve almayanlar arasında over rezervini değerlendiren yeni çalışmalar yapılabilir. Çalışmamızdaki ülseratif kolit hastalarının hiçbiri pelvik cerrahi geçirmemiştir. Çalışmanın daha büyük bir popülasyonda gerçekleşmesi daha fazla istatistiksel güç sağlayabilir. Çalışmamız sadece Türk hastalarda gerçekleştirilmiş olup farklı etnik kökenleri kapsayan daha geniş popülasyonda yeni çalışmalar yapılabilir.

12.SONUÇ

Çalışmamız reprodüktif çağdaki kadınlarda ülseratif kolit hastalığının antral folikül sayısı ve serum AMH düzeylerinde sağlıklı kadınlara kıyasla belirgin bir azalmaya sebep olduğunu gösterdi. Ülseratif kolit hastalarında over rezervi değerlendirilmelidir. Prematür Over Yetmezliği ve İnfertilite açısından ülseratif kolit hastalarının takip tedavi ve yönlendirilmesi yapılmalıdır. Bu bağlamda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

13.KAYNAKLAR

1. Segal JP, LeBlanc J-F, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. Clin Med (Lond). 2021;21(2):135–9. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0080
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1982–92. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000392
3. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis. 2006;12 Suppl 1:S3-9. DOI: 10.1097/01.mib.0000195385.19268.68
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(3):e9–17. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
5. P. F´enichel CSPB-M et al. , "Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure, " HR vol. 12, no. 12, pp. 2623–2628, 1997. P. F´enichel, C. Sosset, P. Barbarino-Monnier et al., "Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure," Human Reproduction, vol. 12, no. 12, pp. 2623–2628, 1997.
6. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, Shmuel Z, Golan D, Makler A, et al. Premature ovarian failure--the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. Fertil Steril. 1993;59(4):750–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)55854-3
7. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005;11(4):391–410. DOI: 10.1093/humupd/dmi012
8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
9. Kirsner JB. Inflammatory bowel disease. Considerations of etiology and pathogenesis. Acta Gastroenterol Belg. 1978;41(9–10):549–73.

10. Lashner BA. Inflammatory Bowel Disease. In: Current Clinical Medicine. Elsevier; 2010. DOI: 10.1016/B978-1-4160-6643-9.00067-9
11. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001
12. Lakatos P-L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J Gastroenterol. 2006;12(38):6102–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102
13. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. J Clin Gastroenterol. 2009;43(1):51–7. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181574636
14. Swaroop PP. Inflammatory bowel diseases in the elderly. Clin Geriatr Med. 2007;23(4):809–21, vi. DOI: 10.1016/j.cger.2007.06.007
15. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. Am J Epidemiol. 2006;164(7):615–23; discussion 624-8. DOI: 10.1093/aje/kwj260
16. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007;369(9573):1641–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X
17. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(4):655–69. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.001
18. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606–19. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0
19. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2015;149(5):1275-1285.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003
20. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic Precision of Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies and

Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2410–22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x

21. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel J-F. Serological markers in inflammatory bowel diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17(1):19–35. DOI: 10.1053/bega.2002.0347
22. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care. 2017;44(4):673–92. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.010
23. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39(3):559–99. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.011
24. Dejaco C, Haas T, Kirchgatterer A, Miehsler W, Wenzl H, Knoflach P, et al. [Aminosalicylates and steroids in the treatment ot chronic inflammatory bowel diseases--consensus paper of the Working Group for Chronic Inflammatory Bowel Diseases of the OGGH]. Z Gastroenterol. 2006;44(6):525–38; discussion 539. DOI: 10.1055/s-2006-926796
25. Sharara AI. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? Dig Dis. 2016;34(1–2):125–31. DOI: 10.1159/000443127
26. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril. 1991;56(2):192–3.
27. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril. 1979;32(1):80–6.
28. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
29. Laporte S, Couto-Silva A-C, Trabado S, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Espérou H, et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. BMC Pediatr. 2011;11:20. DOI: 10.1186/1471-2431-11-20

30. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. Hum Reprod. 1995;10(4):770–5. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136036
31. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3):370–85. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
32. Speroff L GNKRGCGE and I 6th edition 1999; 84: 171, 213, 236, 1013, 1075, 1097, 1133., Speroff L GNKRGCGE and I 6th edition 1999; 84: 171, 213, 236, 1013, 1075, 1097, 1133. Speroff L, Glass NH, Kase RG. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility 6th edition 1999; 84: 171,213,236,1013,1075,1097,1133. Speroff L, Glass NH, Kase RG Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility 6th edition 1999; 84: 171,213,236,1013,1075,1097,1133.
33. de Carvalho BR, Rosa e Silva ACJ de S, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. J Assist Reprod Genet. 2008;25(7):311–22. DOI: 10.1007/s10815-008-9241-2
34. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(9):340–7. DOI: 10.1016/j.tem.2008.08.002
35. Josso N, Rey RA, Picard J-Y. Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. Int J Endocrinol. 2013;2013:674105. DOI: 10.1155/2013/674105
36. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod. 2006;21(12):3103–7. DOI: 10.1093/humrep/del291
37. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4650–5. DOI: 10.1210/jc.2012-1440

38. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJOG. 2005;112(10):1384–90. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x
39. Scheffer GJ. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. Human Reproduction. 2003;18(4):700–6. DOI: 10.1093/humrep/deg135
40. Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, Dejoie T, Flamant M, Maillard O, et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(8):1515–22. DOI: 10.1002/ibd.21872
41. Kadirogullari P, Yalcin Bahat P, Topbas Selcuki F, Irak K, Seckin KD. Ovarian reserve assessment in crohn patients of reproductive age. Ginekol Pol. 2021;92(8):550–5. DOI: 10.5603/GP.a2020.0170
42. Şenateş E, Çolak Y, Erdem ED, Yeşil A, Coşkunpınar E, Şahin Ö, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. J Crohns Colitis. 2013;7(2):e29-34. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.03.003
43. AKDÖNER A, ÖZTÜRK D, CELİLOĞLU M, ÇAĞLIYAN E, DEMİR SARITAŞ S, YAVUZ O. Premature Ovarian Failure Definition, Etiology And Approach to the Patient. Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi. 2021;5(1):23–31. DOI: 10.24074/tjrms.2020-80474
44. Gao H, Ma J, Wang X, Lv T, Liu J, Ren Y, et al. Preliminary study on the changes of ovarian reserve, menstruation, and lymphocyte subpopulation in systemic lupus erythematosus (SLE) patients of childbearing age. Lupus. 2018;27(3):445–53. DOI: 10.1177/0961203317726378
45. Ünal Ö, Tüten N. Evaluation of ovarian reserves in women suffering from an autoimmune disease vitiligo. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(10):4608–13. DOI: 10.26355/eurrev_202305_32468