T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

İNFERTİL KADINLARDA OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurgül YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

İNFERTİL KADINLARDA OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurgül YILDIZ

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ

Uzm. Dr. İbrahim SOLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimini bizlerden esirgemeyen tez danışmanım ve Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Sorumlusu Genel Cerrahi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde ve tez yazımı aşamasında her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, çok değerli ikinci tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. İbrahim SOLAK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Uzm. Dr. Selma PEKGÖR'e ve Sayın Uzm. Dr. Duygu İlke YILDIRIM 'a,

Uzmanlık sürecimde bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ruhuşen KUTLU'ya, Sayın Prof. Dr. Nazan KARAOĞLU'na, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nur DEMİRBAŞ'a

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli bölüm hocaları ve asistan arkadaşlarıma,

Üzerimde büyük emeği olan ve her zaman arkamda duran aileme, tez sürecinde ve yaşadığım her zorlukta desteğini, ilgisini, sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Oğuzhan YILDIZ'a ve biricik kızımız Elif'e teşekkür ederim.

Dr. Nurgül YILDIZ

Konya, 2020

ÖZET
İNFERTİL KADINLARDA OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: İnfertilite toplumda sık rastlanılan klinik bir durumdur. İnfertilite nedenleri arasında kadın faktörünün daha yaygın olduğu bilinmektedir. Kadına bağlı faktörler arasında da servikal faktörler, endometriozis, tubal faktörler, ovulatuar disfonksiyon başlıca nedenlerdendir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve inflamasyonun infertiliteye neden olabileceği hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada, primer infertil kadın hastalarda native tiyol, total tiyol, disülfid ve hsCRP değerlerini ölçerek, infertilite ile oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma 01/01/2020 ve 15/07/2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü ve Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde yürütüldü. Çalışmanın hasta grubuna çalışma kriterlerine uyan 18-40 yaş arası 75 primer infertil kadın hasta, kontrol grubuna ise çalışma kriterlerine uyan 18-40 yaş arası 72 sağlıklı fertil kadın alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hastaların kanlarından elde edilen serumlarda native tiyol, total tiyol, disülfid ve hsCRP parametreleri çalışıldı. Çalışmada kategorik verilerin tanımlayıcı analizleri frekans ve yüzde değerleri ile, sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortalama standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. Çalışmadaki grupların normallik varsayımı Shapiro-Wilk Testi ve Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Çalışmada bağımsız gruplar arasında yapılan sayısal veri karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki Kare Testi kullanıldı. Sayısal veriler arası ilişki analizlerinde ise Spearman non-parametrik korelasyon analizi uygulandı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık sınırı olarak %5 kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya 75 (%51,0)'i hasta, 72 (%49,0)'si kontrol olmak üzere toplam 147 katılımcı alındı. Katılımcıların hepsi evliydi. Çalışmadaki kontrol grubunun

yaşları hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). Grupların BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,055). Çalışmadaki hasta grubunun native tiyol medyan değeri 393,00 (158,90-481,40) kontrol grubunun ise 389,26 (207,26-517,81)'ydı. Çalışma gruplarının native tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,980). Çalışmadaki hasta grubunun total tiyol medyan değeri 435,23 (197,53-529,36), kontrol grubunun ise 417,59 (233,82-541,00)'du. Çalışma gruplarının total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,045). Çalışmadaki hasta grubunun disülfid medyan değeri 22,64 (9,50-44,40), kontrol grubunun ise 13,72 (1,95-24,90)'ydi. Çalışma gruplarının disülfid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Çalışmadaki hasta grubunun disülfid/native tiyol medyan değeri 5,83 (2,31-12,19) kontrol grubunun ise 3,71 (0,48-6,96)'di. Çalışma gruplarının disülfid/native tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Çalışmadaki hasta grubunun disülfid/total tiyol medyan değeri 5,22 (2,20-9,80), kontrol grubunun ise 3,45 (0,48-6,11)'ti. Çalışma gruplarının disülfid/total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Çalışmaya alınan hasta grubunda hsCRP ile BMI (r=0,057 p=0,626), yaş (r=0,178 p=0,126), total tiyol (r=-0,041 p=0,728), disülfid (r=-0,224 p=0,054), native tiyol (r=0,028 p=0,813) arasında ilişki yokken, disülfid/native tiyol (r=-0,243 p=0,036), disülfid/total tiyol (r=-0,243 p=0,036) arasında negatif yönde, native tiyol/total tiyol (r=0,243 p=0,036) arasında ise pozitif yönde ilişki vardı.

Sonuç: Bu çalışmada primer infertil kadın hastalarda tiyol disülfid homeostazisi (TDH) disülfid lehine yani sola kaydığı ve oksidatif stresin arttığı, yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) değerlerinin ise kontrol grubundan anlamlı farklı olmadığı bulunmuştur. Primer infertil kadınlarda, tiyolü arttıracak disüfidi azaltacak medikal veya tamamlayıcı tıp metotlarıyla TDH'nin tiyol lehine yani sağa kayması sağlanarak oksidatif stresin azaltılması bu hastaların gebe kalmasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: infertilite, kadın, oksidatif stres, inflamasyon, tiyol disülfid homeostazisi

ABSTRACT
EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN INFERTILE WOMEN

Objective: Infertility is a common clinical condition in the community. It is known that the female factor is more common among the causes of infertility. Cervical factors, endometriosis, tubal factors and ovulatory dysfunction are among the main causes of female related factors. Studies have been carried out in recent years about the oxidative stress and inflammation may cause infertility. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between infertility and oxidative stress and inflammation by measuring native thiol, total thiol and disulfide and hsCRP values in primary infertile female patients.

Material and Methods: This study was carried out between 01/01/2020 and 15/07/2020 at University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Department of Family Medicine and Dr. Ali Kemal Belviranlı Maternity and Children's Hospital IVF Center. Seventy-five primary infertile women between the ages of 18-40 who did not meet the exclusion criteria were included in the patient group of the study, and 72 healthy fertile women between the ages of 18-40 who did not meet the exclusion criteria were included in the control group.A sociodemographic data form was filled in for all patients included in the study. Native thiol, total thiol, disulfide and hsCRP parameters were studied in the sera obtained from the blood of the patients. In the study, descriptive analyzes of categorical data were shown with frequency and percentage values, and descriptive statistics of numerical data were shown with mean standard deviation and median (minimum-maximum) values. The normality assumption of the groups in the study was evaluated using the Shapiro-Wilk Test and the Kolmogorov-Smirnov Test. The Mann-Whitney U Test was used for comparing numerical data between independent groups in the study. Chi-Square Test was used in comparison of categorical data. Spearman non-parametric correlation analysis was used for correlation analysis between numerical data. In the study, the statistical significance limit was accepted as 5%. All statistical analyzes were performed using SPSS 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) software.

Results: A total of 147 participants, 75 (%51.0) patients and 72 (%49.0) controls,

were included in the study. All of the participants were married. The ages of the control group in the study were statistically significantly higher than the patient group ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between the BMI values of the groups ($p=0.055$). The native thiol medyan value of the patient group in the study was 393.00 (158.90-481.40) and 389.26 (207.26-517.81) of the control group. There was no statistically significant difference between the native thiol values of the study groups ($p=0,980$). The total thiol medyan value of the patient group in the study was 435,23 (197.53-529.36) and 417.59 (233.82-541.00) in the control group. There was a statistically significant difference between the total thiol values of the study groups ($p=0.045$). The disulfide medyan value of the patient group in the study was 22.64 (9.50-44.40) and 13.72 (1.95-24.90) for the control group. There was a statistically significant difference between the disulfide values of the study groups ($p<0.001$). The medyan value of disulfide/native thiol in the patient group in the study was 5.83 (2.31-12.19) and 3.71 (0.48-6.96) in the control group. There was a statistically significant difference between the disulfide/native thiol values of the study groups ($p<0.001$). The medyan disulfide/total thiol value of the patient group in the study was 5.22 (2.20-9.80) and 3.45 (0.48-6.11) for the control group. There was a statistically significant difference between the disulfide/total thiol values of the study groups ($p<0.001$).There was no relationship between hsCRP and BMI ($r=0,057$ $p=0,626$), age ($r=0,178$ $p=0,126$), total thiol ($r=-0,041$ $p=0,728$), disulfide ($r=-0,224$ $p=0,054$), native thiol ($r=0,028$ $p=0,813$) in the patient group included in the study. There was a negative relationship between hsCRP and disulfide/native thiol ($r=-0,243$ $p=0,036$), disulfide/total thiol ($r=-0,243$ $p=0,036$). There was a positive relationship between hsCRP and native thiol/total thiol ($r=0,243$ $p=0,036$).

Conclusions: In this study, it was found that thiol disulfide homeostasis (TDH) shifted to the left in favor of disulfide and oxidative stress increased in primary infertile female patients, and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) values were not significantly different from the control group.In primary infertile women, TDH is shifted in favor of thiol, that is, to the right, with medical or complementary medicine methods to increase thiol and decrease disulfide. As a result, reducing oxidative stress can help these patients conceive.

Keywords: infertility, female, oxidative stress, inflammation, thiol disulfide homeostasis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **vi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **2**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1 İNFERTİLİTE 4
2.1.1. İnfertilitenin Tanımı 4
2.1.2. İnfertilitenin Epidemiyolojisi 4
2.1.4 İnfertilitenin Nedenleri 5
2.1.4.1 Ovulatuar Disfonksiyon 5
2.1.4.2 Servikal Faktörler 6
2.1.4.3 Uterin Faktörler 7
2.1.4.4 Tubal ve Peritoneal Faktörler 7
2.1.5 İnfertilitenin Kadınlarda Değerlendirilmesi 8
2.1.5.1 Anamnez 8
2.1.5.2 Fizik Muayene 9
2.1.5.3 Laboratuvar Değerlendirilmesi 9
2.1.5.4 Ultrasonografi 10
2.1.5.5 Histerosalpingografi 11
2.1.5.6 Laparoskopi 11
2.1.5.7 Histeroskopi 11
2.2 OKSİDATİF STRES 12
2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri 12
2.2.2 Serbest Oksijen Radikal Aracılı Toksisite 13
2.2.3 Antioksidan Mekanizma 14
2.2.4 Tiyol Disülfid Homeostazisi 15
2.3 İNFLAMASYON 15
2.3.1 Sitokinler 16
2.3.2 Akut Faz Reaktanları 16
2.3.3 Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (hsCRP) 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1 Araştırmanın Amacı ve Tipi 19
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni 19
3.3 Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri 19
3.3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri 19
3.3.2 Çalışmaya Alınmama Kriterleri 19
3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması 20
3.4.1 Sosyodemografik Veri Toplama Formu 21
3.5 İstatistiksel Analiz 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 29
7. KAYNAKLAR 31
8. EKLER 37

KISALTMALAR

OS	:Oksidatif Stres
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
RNS	:Reaktif Azot Türleri
PCOS	:Polikistik Over Sendromu
IVF	:İnvitro Fertilizasyon
IUGR	:İntrauterin Gelişme Geriliği
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
FSH	:Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	:Lüteinizan Hormon
TSH	:Tiroid Stimüle Edici Hormon
VDRL	:Venereal Disease Research Laboratory
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
NADP	:Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
TDH	:Tiyol Disülfid Homeostazisi
-SH	:Sülfidril bağı
TAS	:Total Antioksidan Stres
TOS	:Total Oksidatif Stres
BMI	:Body Mass Index
ART	:Yardımcı Üreme Teknolojileri
NADBH4	:Sodyum Borohidrid
DTNB	: 5,5′-ditiobis-2-nitrobenzoik Asit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri..... 23
Tablo 2: Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması..... 24
Tablo 3: Çalışma gruplarının hsCRP ve TDH parametreleri arasındaki ilişki 25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi infertilite olarak tanımlanmıştır (1). DSÖ infertiliteye neden olan tıbbi nedenleri belirlemek ve infertilite tedavisine katkı sağlamak için standart tanı kriterlerini kullanarak bir çalışma gerçekleştirdi. İnfertilite nedeni olarak %37'sinde kadın, %28'sinde erkek, %35'inde ise hem kadın hem erkek faktörü olduğu belirlendi. Bu çalışmada infertilitenin tamamının kadına bağlı olmadığı vurgulanmak istenmektedir. Ancak aynı çalışmada infertilitenin büyük bir çoğunluğunun kadın faktörüne bağlı olduğu görülmektedir. Ovulatuar disfonksiyon, tubal faktörler, endometriozis, servikal faktörler kadına ait başlıca infertilite nedeni olarak bilinmektedir. Ancak nerdeyse üçte bir vakada infertilite nedeni açıklanamamaktadır (2). Son yıllarda yapılan bir çalışmada oksidatif stresin infertilitede rolü olabileceği düşünülmektedir (3).

Oksidatif stres (OS) pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (4). Bu oran, artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya reaktif azot türleri (RNS) veya antioksidan savunma mekanizmalarında bir azalma ile değiştirilebilir (5). Normal hücre fonksiyonlarının ilerlemesi için belirli bir miktarda ROS gerekir, oksidasyon sonrasında her molekül azaltılmış durumuna geri döner (6). Bununla birlikte, aşırı ROS üretimi, vücudun doğal antioksidan savunma sistemini güçlendirerek normal kadın fizyolojik reaksiyonları için uygun olmayan bir ortam yaratabilir (4). Bu da endometriozis, polikistik over sendromu (PCOS) ve açıklanamayan kısırlık gibi birçok üreme hastalığına yol açabilir. Ayrıca gebelik sırasında spontan abort, tekrarlayan gebelik kaybı, preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi komplikasyonlara neden olabilir (7).

Tiyol disülfid homeostazisi (TDH), oksidatif stresin bir belirtecidir. Birçok inflamatuar hastalıklarda, proinflamatuar sitokinlerin artan üretimi, oksidatif stres mediatörlerinin artışıyla ilişkilidir (8). Serbest radikal üretimi ve bunların eliminasyonu arasındaki denge oksidatif denge olarak bilinir. Oksidatif dengenin korunması serbest radikallerin yol açtığı hasarı sınırlar. Tiyol önemli bir antioksidandır, enzimatik ve nonenzimatik yol ile reaktif oksijen radikallerinin

eradikasyonunda anahtar rol oynar (9). TDH detoksifikasyon, apopitozis, sinyal yolların ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için gereklidir (10). Anormal tiyol disülfid konsantrasyonu birçok inflamatuar hastalıkla ilişkilidir. Kantitatif tiyol disülfid homeostazisi belirlemek için kolorimetrik metod yoktur. TDH önceki çalışmalarda yüksek performans sıvı kromatografi, floresans kapiller elektroforez ve biyolüminans yöntemleri ile belirlenmiştir. Bu yöntemler zaman alıcı, karmaşık ve maliyet etkin değildir (11). Günümüzde Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yöntemle tiyol ve disülfid düzeyleri ayrı ayrı ve topluca pratik tam otomatik yöntemle ölçülebilmektedir (12).

Ovaryan makrofajları, düzenleyici moleküllerin lokal salgılanması yoluyla over fonksiyonunun düzenlenmesinde bir parakrin rol oynamaktadır. Birkaç çalışmada, inflamasyonun over fonksiyonu üzerinde ve muhtemelen de steroid sekresyonu, embriyo gelişimi, korpus luteum fonksiyonu gibi gonadal üreme aşamaları üzerinde de derin etkiler yaratabildiği gösterilmiştir (13-15).

Bu çalışmada, primer infertil kadın hastalarda native tiyol, total tiyol, disülfid ve hsCRP değerlerini ölçerek, infertilite ile oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFERTİLİTE

2.1.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite, DSÖ tarafından bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmıştır (1). İnfertilite demografik, ekonomik, medikal, psikolojik sonuçları olan sık rastlanan klinik bir durumdur (16). Bir gebeliğin canlı doğumla sonuçlanmasına bakılmadan, hiç gebelik oluşmaması durumu primer infertilite olarak tanımlanır iken, bu durumun en az bir gebelik sonrasında oluşması ise sekonder infertilite olarak tanımlanmaktadır (17).

2.1.2. İnfertilitenin Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde infertilite prevalansını değerlendirmek için Ulusal Aile Büyümesi Araştırması tarafından yapılan bir çalışmada 15-44 yaş arasında 12279 kadınla görüşme gerçekleştirildi. Bu çalışmada bir kadın bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli ilişkiye rağmen gebe kalmamış ise infertil olarak kabul edildi. Bu kriterleri karşılayan kadınların oranı 1982'de %8,5 iken, 2010'da bu oran %6'ya kadar geriledi. Bu rakamlar ABD'de yapılan prospektif çalışmalardan olan %12-18 arasında değişen oranlara göre çok daha düşüktü (18).

İnfertiliteye neden olan faktörler çoğu coğrafyada benzer olmasına rağmen, infertilite oranları ülkeden ülkeye, o ülkenin kendi içindeki bölgelerde dahi farklılık gösterebilmektedir. ABD'de gebe kalmayı isteyen 346 kadının değerlendirildiği bir çalışmada infertilite oranı %8 olarak belirlendi (19). Çin'de 518 gebe kalmayı isteyen kadının değerlendirildiği bir çalışmada infertilite oranı %12 olarak belirlendi (20).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda infertilite oranının %10-20 arasında olduğu ve infertilite sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir (21-23). Türkiye'de yaklaşık evli 6 kadından biri, dünyada ise ortalama her 10 kadından biri bu sorunu yaşamaktadır (24, 25).

2.1.4 İnfertilitenin Nedenleri

DSÖ infertilite tedavisine katkı sağlamak ve infertiliteye neden olan tıbbi nedenleri belirlemek için standart tanı kriterlerini kullanarak 8500 infertil çiftin katılımıyla bir çalışma gerçekleştirdi. Yapılan çalışmalar sonucunda gelişmiş ülkelerde infertilite nedeni olarak %37'sinde kadın, %8'inde erkek, %35'inde ise hem kadın hem erkek faktörü olduğu belirlendi. %5'inde infertilite etyolojisi belirlenemez iken, %15'inin çalışma sırasında gebe kaldığı belirlendi. Bu çalışma sonucunda infertilitenin öncelikle kadına bağlı bozukluklardan oluştuğunun varsayılmaması gerektiği belirlendi (26).

2.1.4.1 Ovulatuar Disfonksiyon

Fertilizasyon için gerekli olan oositin oluşum mekanizmasında olan bozukluklar sonucunda ortaya çıkan oligoovulasyon ve anovulasyon infertiliteye neden olabilmektedir. Alınan anamnezde menstrüel düzensizlikten bahseden hastada öncelikle ovulatuar bozukluklar ön planda düşünülmelidir. İlerleyen yaş ile beraber over rezervlerinin azalması da ovulatuar bozuklukların ortaya çıkmasında önemli bir nedendir (27). Anovulasyon tespit edildiği zaman hastada hipotalamohipofizer bozukluklar, prematür over yetmezliği, polikistik over sendromu, hipotiroidi, anoreksiya nevroza gibi hastalıklar açısından değerlendirme planlanmalıdır (28).

Ovulasyon değerlendirilirken farklı yöntemler kullanılabilmektedir. Hastanın öyküsü sorgulanarak anovulasyon hakkında önemli bilgiler tespit edilebilmektedir. Düzenli menstruasyon siklusu olan, premenstrual dönemde memede hassasiyeti olan bulantı, dismenore gibi menstruasyon dönemine ve öncesine ait tipik semptomları olan kadınlar ovulatuardır (28).

Menstrual siklusun ilk gününden başlayarak her sabah yataktan kalkmadan aynı vakitte, vücut ısısı ölçümü yapılarak not edilmesi yöntemiyle hastanın bazal vücut ısısı ile ilgili bilgiler tespit edilebilmektedir. Normalde vücut ısısı 36,5°C iken, ovulasyonun akabinde artan progesteron hormonunu sekonder olarak termojenik

etkiye sahiptir. Bu etki sonucu vücut ısısı 0,2-0,3 °C artış göstermektedir (29). Kadınlarda ovulasyon lüteinizan hormon (LH) yükselmeye başladıktan yaklaşık 34-36 saat, LH pikinde ise yaklaşık 10-12 saat sonra gerçekleşir. Kadınlarda LH'ı monitörize ederek ovulasyon varlığı hakkında kanıtlar ortaya konabilmektedir (30). Korpus luteumun ovulasyonun sonunda oluşması ile birlikte granüloza hücrelerinden progesteron salgılanmaya başlar. Progesteron hormon sentezinde artış indirekt olarak bir ovulasyon belirtisidir. Hastada ölçümün midluteal dönemde yapılması önemlidir. Serum progesteron değerinin 3ng/ml üzerinde olması ovulasyona işarettir (29).

Hastalarda sık yapılan ultrasonografik takiplerle dominant folikülün meydana gelişi ve folikülün ovulasyon sonrasında gerilemesi takip edilerek ovulasyon varlığı değerlendirilebilmektedir. Menstrual siklusun 3. gününde ultrasonografi ile overlerde antral foliküller değerlendirilir. Menstrual siklusunun 5-7.günlerinde belirlenen dominant folükülün ovulasyona kadar ortalama 3 mm/gün büyüme gösterdiği gözlenir. Genellikle folikül çapı 23 mm olduğunda ovulasyonun gerçekleştiği gözlenir (31).

İnfertil kadınlar değerlendirilirken endometriyal biyopsi de tetkik olarak kullanılmaktadır. Biyopsi hastadan geç luteal dönemde menstruasyonun 2-3 gün öncesinde alınır. Biyopsi sonucunda proliferatif endometriumun saptanması hastada olan anovulasyonun göstergesidir. Normal siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürmektedir (29).

2.1.4.2 Servikal Faktörler

Serviks hormonal, yapısal, fonksiyonel nedenlere bağlı olarak infertilite nedeni olabilmektedir. Normalde serviks salgısı sperm geçişlerine sadece ovulasyon döneminde müsaade eder. Ovulasyon dönemi dışında hormonal değişikliklere bağlı olarak serviks salgısının kıvamı, yapısı spermlerin geçişine müsaade etmemektedir. Bazı infertil kadınlarda serviks sıvısı içerisinde sperme karşı gelişmiş antikorlar bulunmaktadır ve sperm ovulasyon döneminde dahi serviksten uterusa geçemeyebilir. Bunun yanında serviks sıvısı içerisinde oluşan antikorlar sperm hücre fonksiyonlarını da etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir (32).

2.1.4.3 Uterin Faktörler

Uterin anomalilerin doğal implantasyonu engelleyerek infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybının önemli bir nedeni olarak müllerian anomaliler gösterilmektedir. Bu anomalilerden fertilizasyon şansı en düşük olan ise septat uterus olarak gösterilmektedir (33). İntrauterin adezyonlar genellikle uterin yapıya karşı gelişen fibröz doku bantlarıdır. Bu adezyonlar uterus duvarlarının yapışmasına bağlı olarak, uterin kavitenin kısmen veya tamamen yok olmasına neden olabilir. Ayrıca, endometriyal yapı bozukluğuna ve oluşan skar dokusuna sekonder vaskülarizasyon bozulabilir. Sonuçta bu durum menstrüel anormallikler, dismenore, tekrarlayan gebelik kaybı ve infertiliteye neden olabilmektedir (34). Luteal faz defekti, endometriyumu implantasyona hazır hale getiren hormon olan progesteronun üretiminin azalması ile ortaya çıkan korpus luteum anormalliklerini ifade eder. Bu luteal faz defektinin infertiliteye neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda luteal faz defektinin infertiliteye neden olan bağımsız bir neden olmadığı sonucuna varılmıştır (35).

2.1.4.4 Tubal ve Peritoneal Faktörler

Tubal ve peritoneal patolojiler en sık görülen infertilite nedenlerindendir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %30-3'inde görülmektedir (36). Doğal bir gebelik için sağlıklı ve açık fallop kanalları gereklidir. Fallop kanallarının çok detaylı ve hassas bir yapısı bulunmaktadır. Bu yapıda oluşabilecek bir bozukluk oositin ve spermin transferini ve dolayısıyla fertilizasyon olayını engelleyebilir (37). Tubal faktörlere bağlı infertilitenin en önemli nedeni, gonore veya klamidya gibi patojenlerin neden olduğu pelvik inflamatuar hastalıktır. Tubal transporta engel olabilecek diğer durumlar arasında endometriozis, postoperatif veya tüp dışı infeksiyondan kaynaklanan adezyonlar, pelvik tüberküloz ve salpingitis isthmica nodoza da bulunabilir (38). Fallop kanallarının distal tıkanıklığına bağlı gelişen hidrosalpenksler hem sperm transferine engel olarak hem de tubal içeriklerin endometriyal boşluğa retrograd drenajı nedeniyle infertiliteye neden olduğu gösterilmiştir. İnvitro fertilizasyon (IVF) tedavisi uygulanacak kadınlarda bu hidrosalpenkslerin çıkarılması fertilizasyon şansını arttırdığı gösterilmiştir (39).

2.1.5 İnfertilitenin Kadınlarda Değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirilmesi genellikle 35 yaş altı kadınlarda bir yıllık düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonrasında veya 35 yaş üstü kadınlarda altı aylık düzenli ve korunmasız ilişki sonrasında başarılı gebelik olmaması halinde başlatılır. Buna ek olarak, oligomenore/amenoresi olan veya endometriozisi olan veya pelvik inflamatuar hastalık hikayesi gibi infertilite açısından bilinen risk faktörüne sahip olan kadınlarda infertilite değerlendirilmesi daha erken başlatılabilir.

Hastaların ilk değerlendirmesi genellikle bir birinci basamak hekimi veya bir kadın doğum uzmanı tarafından yapılmaktadır. Birinci basamak hekimi hastayı genellikle infertilite tedavisi için bir uzman hekime yönlendirmektedir. Birçok kadın doğum uzmanı, hastaları reprodüktif endokrinoloğa yönlendirmeden tedaviye başlamaktadır. Bu alınan karar klinisyenin tecrübesine ve infertilite testlerinin sonucuna bağlıdır. Kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde birçok test önerilmektedir (39).

2.1.5.1 Anamnez

İnfertiliteyi değerlendirmeye başlarken en temel adım iyi bir anamnezin alınmasıdır. İyi bir anamnez klinisyene altta yatan infertilite nedenine odaklanmayı ve nedene yönelik testlerin istenmesini kolaylaştırır. Anamnez alırken sorgulaması gerekenler yaş, infertilite süresi, aynı veya varsa farklı bir eşle olan önceki gebeliklerinin sayısı ve sonucu sorulmalıdır. Kadına özgeçmişinde endometriozis, pelvik inflamatuar hastalık, servikal displazi, fibroidler gibi öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Jinekolojik açıdan özgeçmişinde; serviksi, overi, uterusu, fallop kanallarını, pelvis veya batını içeren ameliyatı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bunlara ek olarak hasta rahim içi araç kullanımı, önceki oral kontraseptif hap kullanımı, dietilstilbestrol maruziyeti, uterus anomalileri açısından sorgulanmalıdır (40).

Hasta geçirilmiş/mevcut sistemik hastalıklar, hirşutizm, galaktore, tiroid hastalığı, kullanılan ilaçlar, kemoterapi/radyoterapi alıp almadığı, alerjiler, menstruasyon düzeni (menarş yaşı, miktarı, sıklığı, süresi, rengi, dismenore öyküsü), pelvik ağrı varlığı, sigara, alkol, esrar ve çevresel ve mesleki maruziyetleri, infertilite

ve erken menopoz açısından aile öyküsü, psikolojik nedenler, şimdiye kadar yapılan tanı yöntemleri/sonuçları, cinsel yaşam (ilişki sıklığı, ilişki sırasında problem yaşama durumu, lubrikant kullanımı), zeka geriliği, genetik hastalık varlığı açısından detaylı sorgulanmalıdır (40).

2.1.5.2 Fizik Muayene

Fizik muayene infertilite etyolojisi değerlendirilirken anamnez ile birlikte yapılması gerekli önemli adımlardandır. Hastanın boyu ve kilosu ölçülerek vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanır. Artmış BMI'nın azalmış fertilite, abdominal obezite ve insülin direnci ile yakın ilişkili olduğu belirlenmiştir. Primer amenore tespit edilmesi durumunda, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinin eksik olması durumu hipogonadizme işaret edebilmektedir. Göğüs çevresi çapının dar olması, meme başlarının normale göre daha ayrık görülmesi hastada Turner sendromunu düşündürebilmektedir (39).

Fizik muayene yapılırken hastalardaki endokrinopatilerin de tespitine yönelik değerlendirmeler yapılabilmektedir. Fizik muayenede tespit edilen tiroid bezi anormallikleri, galaktore ve hiperandojenizme işaret eden hirşutizm, akne, erkek tipi kellik, virilizasyon olması hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, PCOS, adrenal bozukluklar gibi infertiliteye neden olan endokrinopatileri işaret etmektedir. Adneks veya douglas boşluğu bölgesinde tespit edilen hassasiyet ve kitle, kronik pelvik inflamatuar hastalık ve endometriozis açısından anlamlı bulgulardır. Fizik muayenede tespit edilen vajinal/servikal anormallikler veya akıntı, infeksiyon, müllerian anomalisi veya infertilitede servikal faktör varlığını düşündürebilmektedir. Fizik muayenede tespit edilen uterustaki düzensizlik, hareket kısıtlılığı bize uterus anomalisi, leiomyom, endometriozis veya pelvik inflamatuar hastalık varlığı açısından bilgiler sunabilmektedir (39).

2.1.5.3 Laboratuvar Değerlendirilmesi

İnfertil hastalar değerlendirilirken laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi önemli bir basamak olarak görülmektedir. İnfertil kadınlardan değerlendirme

sırasında tam kan sayımı, kan grubu, serolojik markerlar olan HbsAg, Anti-Hbs, Anti HCV, Anti HIV, Rubella IgM/IgG, toxoplazma IgM/IgG, VDRL; hormonal testlerden folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, Estradiol (E2), Prolaktin, İnhibin-B, tiroid stimüle edici hormon (TSH), T3, T4, serbest testosteron, total testosteron istenilmektedir (41).

İnfertil hastalar değerlendirilirken hastaların tamamında mutlaka menstrüel siklusun 3. gününde bazal serum estradiol ve FSH seviyeleri görülmesi gerekmektedir. 3. gün FSH değerinin, hastaların ovulasyon indüksiyonuna vereceği yanıtın değerlendirilmesinde önemli, istenen başarılı gebelik oranlarıyla doğru orantılı ve over rezervini en iyi yansıtan test olarak kabul görmüştür. FSH değeri <15 mIU/ml olanlarda gebelik oranı 15-24,9 olanlara göre 2 kat, >25 mIU/ml olarak göre ise 6 kat daha fazla olduğu görülmektedir (42).

2.1.5.4 Ultrasonografi

İnfertil hastaların değerlendirilmesinde bütün jinekolojik hastalıklarda olduğu gibi ultrasonografi önemli bir yer tutmaktadır. Kolaylıkla uygulanabilen noninvaziv bir yöntem olması avantajıdır. Transvajinal ultrasonografi endometriumun ve uterin kavitenin değerlendirilmesinde transabdominal ultrasonografiye göre daha fazla bilgi sunmaktadır (43). Hastalar değerlendirilirken erken foliküler fazda yapılan ultrasonografi ile overde olabilecek kitle, kist saptanabilmekte ve bununla birlikte hastanın folikül sayısı belirlenebilmektedir (44). Hastalarda yapılan sık ultrasonografik takipler sonucunda dominant folikülün ortaya çıkması ve folikülün ovulasyon sonrasında gerilemesi takip edilerek ovulasyon varlığı değerlendirilebilmektedir (31). Transabdominal, transvajinal, transrektal ultrasonografi farklı lokalizasyonda bulunabilen ve infertiliteye neden olabilen endometriozisin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır (45). Ultrasonografi, infertilite etyolojisi değerlendirilirken kullanılmasının yanı sıra infertilite tedavi aşamasında ve sonucunun değerlendirilmesinde, folikül boyutlarının takip edilmesinde önemli yer tutmaktadır (46).

2.1.5.5 Histerosalpingografi

Histerosalpingografi, uterin kavitenin, fallop tüplerinin ve bu yapılara komşu periton boşluğunun, servikal kanaldan kontrast madde enjeksiyonunu takiben değerlendirilmesi yöntemidir. Floroskopi altında gerçek zamanlı ayaktan muayene olarak suda çözünebilen kontrast madde kullanılarak yapılmaktadır (47). Histerosalpingografi temel olarak kadınlarda infertilite değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Histerosalpingografi hidrosalpenks, fallop tüpü tıkanıklıkları ve fallop tüpü çevresindeki adezyonların tespitinin yanı sıra uterin şinesi, intrakaviter lezyonlar ve uterin septaların tespitinde de önemli yer tutmaktadır (48). Histerosalpingografi gebelik başta olmak üzere tanısı konulmamış vajinal kanaması olanlarda, aktif pelvik infeksiyonu olanlarda, iyotlu kontrast madde ile şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olanlarda kontrendikedir. Aktif menstruasyon kanaması olanlarda ise rölatif kontrendikedir (47).

2.1.5.6 Laparoskopi

Endometriozis, genital tüberküloz, pelvik inflamatuar hastalık, geçirilmiş pelvik operasyonlar, hidrosalpenks gibi tubal nedenler, pelvik adhezyonlar tuboperitoneal infertiliteye neden olabilmektedir. Tubal pasajı en iyi değerlendiren yöntem histerosalpingografidir. Ancak infertilite etyolojisi araştırılırken tubal ve peritoneal yapıları beraber en iyi şekilde değerlendiren yöntem laparoskopidir (49). Laparoskopi infertiliteye neden olabilen endometriozisin tanısına imkan tanımasına ek olarak tedavi imkanı da sağladığı için çok tercih edilmektedir (50).

2.1.5.7 Histeroskopi

Histeroskopi, uterus boşluğu başta olmak üzere tubal ostiumlar, endoservikal kanal, serviks ve vajinanın görüntülenmesi için kullanılan vajina ve serviks yoluyla uterin kavite içine gönderilen teleskoptur. Histeroskopi, anormal uterin kanama gibi sık görülen yaygın jinekolojik problemlerinde değerlendirilmesinde minimal invaziv girişim olarak hekimlere yeni bir olanak sağlamıştır. Son yıllarda hekimlerin yaygınlaşan eğitimi, muayene ortamında uygulanabilmesi, daha küçük çaplı

histeroskopların da çıkması ile daha yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Histeroskopi infertilite etyolojisinde yer alan nedenlerin birçoğunun da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Histeroskopi canlı uterin gebelikte, aktif pelvik infeksiyonda, bilinen servikal veya uterin kanserlerde kontrendikedir (51).

2.2 OKSİDATİF STRES

OS, pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (4). Bu oran, artan ROS ve/veya RNS veya antioksidan savunma mekanizmalarında bir azalma ile değiştirilebilir (52). Normal hücre fonksiyonlarının ilerlemesi için belirli bir miktarda ROS gerekir, oksidasyon sonrasında her molekül ndirgenmiş durumuna geri döner(6). Bununla birlikte, aşırı ROS üretimi, vücudun doğal antioksidan savunma sistemini bozarak normal kadın fizyolojik reaksiyonları için uygun olmayan bir ortam yaratabilir (4).

2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller elektronlar ile eşleşmeyen moleküller, iyonlar, atomlar olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller heterolizis, homolizis veya elektron transferi sürecinde kovalent bağların kırılması sonucunda intrinsik ortamda oluşturulur. Serbest radikaller moleküllerin işlenmesi sırasında endoplazmik retikulumda, oksidatif fosforilizasyon anında mitokondride, fagositoz esnasında, eikonasonidlerin sentezi sırasında, oksitlenmiş indirgenme reaksiyonlarında ortamda metal varsa, kataliz oksidazların girdiği reaksiyon sonucunda üretilirler. Serbest radikaller oksidan stres göstergesidir ve birçok patolojik durum bu radikallerin kontrolsüz üretimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Diğer moleküller ile yüksek oranda reaksiyona girme eğilimindedirler (53).

Serbest radikaller sitokrom P450 enzim sistemi, mitokondrial oksidasyon sistemi, oksijenin hemoglobinle taşınması, prostaglandin sentez aşaması gibi birçok fizyolojik oluşumda görev almaktadır (54).Serbest radikaller son derece reaktif ve kararsız olan eşleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir. Pozitif, negatif veya nötr

olabilirler. Serbest radikalin iki türü bulunmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya reaktif azot türleri (RNS) olarak da adlandırılır (55).

2.2.2 Serbest Oksijen Radikal Aracılı Toksisite

Serbest oksijen radikallerinin insan vücudunda üretiminin artması veya antioksidan savunma sisteminin yetersiz olması halinde oluşabilecek OS minimal hücre hasarından hücre ölümüne kadar etki gösterebilmektedir (56). Kontrollü üretildiği zaman serbest oksijen radikalleri biyolojik moleküllerle seçici olarak reaksiyona girerken, kontrolsüz üretiminde düzensiz reaksiyonlara yol açabilmektedir. Ortaya çıkan OS'in DNA, karbonhidrat, protein, lipid metabolizması üzerine toksik etkili olduğu bilinmektedir. Bunun sonucunda nörodejeneratif hastalıklar, hepatosteatoz, ateroskleroz, kanser, nefropati de dahil olmak üzere diyabet komplikasyonları gibi birçok patolojik süreç ve hastalık ile ilişkilidir (57, 58).

Serbest oksijen radikallerinin lipitler üzerine etki sürecinde en önemli yer lipid peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımıdır. Bu süreç malondialdehit ve karbonil bileşiklerinin oluşmasıyla son bulur (59). Serbest radikaller nedeniyle oluşan DNA hasarı mutasyonlara ve hücre ölümlerine sebep olmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolay bir şekilde etkileşebilmektedir. Hidrojen peroksit hücre nükleusundaki deoksiribonükleik asit (DNA)'i etkileyerek hücrenin fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. DNA'da meydana gelen bu hasarlar yaşlanmaya, mutasyona, kansere neden olabilmektedir (60).

Serbest oksijen radikallerinin proteinlerin üzerine etki sürecinde proteinlerde agregasyon ile fragmantasyonda artış olmaktadır ve proteinlerin sekonder ve tersiyer yapısı değişikliğe uğramaktadır. Bunun sonucunda proteinin normal fonksiyonlarında azalma ve proteinde proteolize yatkınlık oluşmaktadır (61). Proteinler tiyol grupları içermektedirler. Bu tiyol grupları oksidanlar ile yüksek reaktivite özelliğine sahiptirler. Metiyonin kalıntılarından okside edilen proteinler de bulunmaktadır. Tiyollerin oksidasyonu, sıklıkla intermoleküler veya intramoleküler

disülfür bağlarının oluşmasına daha nadir olarak ise sülfonik asit, sülfenik asit, sülfenilamid oluşumuna yol açmaktadır (62).

Genellikle histidin, lizin, sistein ve arjinin aminoasitlerinin kalıntıları olmak üzere nükleofilik amino asitler, OS varlığında karbonhidrat, lipid ve protein oksidasyon ürünü olan reaktif karbonillerle kovalent bağlar oluşturarak birçok hastalığında etyolojisinde ve patolojik sürecinde yer alan ileri glikasyon son ürünlerini ve lipoksidasyon son ürünlerini oluşturmaktadırlar (63). Bu tüm etkileşimlerin sonucunda enzimlerin, nörotransmitterlerin, membran proteinlerinin ve reseptör proteinlerin fonksiyonları bozulur (64).

2.2.3 Antioksidan Mekanizma

Serbest radikaller normal miktarlarda vücudun işleyişi için çok önemli moleküllerdir. Ancak normal değerlerinin üzerine çıktığı zaman vücuda önemli hasarlar verebilmektedir. Vücutta bu oksijen radikallerinin oluşumunu ve ortaya çıkarabileceği hasarı önlemek için antioksidan mekanizma bulunmaktadır (65).

Antioksidan mekanizmadaki moleküller birincil antioksidanlar ve ikincil antioksidanlar olmak üzere iki farklı grupta değerlendirilmektedir. Birincil antioksidan olarak adlandırılan moleküller hücre içi savunma yapan moleküllerdir ve esas antioksidan mekanizmadan sorumludurlar. Bu moleküller serbest radikaller ile reaksiyona girerek mevcut radikallerin daha zararlı forma dönüşmesini ve yeni oluşacak radikallerin oluşumu engellemektedir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, mitokondrial sitokrom oksidaz, katalaz bu grupta yer alan antioksidan enzimlerdir. Bakır, selenyum, çinko bu enzimlerin aktivitesi için gerekli minerallerdir (54).

İkincil antioksidanlar olarak adlandırılan moleküller hücre dışı savunma yapan moleküllerdir. Bu moleküllerde serbest radikaller ile direkt reaksiyona girerek, onların daha kararlı ve daha az zararlı formlara dönüşümünü sağlayan moleküllerdir. Albümin, transferrin, bilirubin, askorbik asit, seruloplazmin, α-tokoferol, karoten, ürik asit, flavanoidler ve ko-enzim Q bu grupta yer almaktadır (54). Bu birincil ve ikincil antioksidan moleküllerin dışında kullanılan bazı ilaçlar da bu antioksidan mekanizmayı desteklemektedir. Bu ilaçlara allopürinol, oksipürinol, non-steroid

antiinflamatuar ilaçlar, NAPH oksidaz inhibitörleri, Trolox-C, mannitol, desferoksamin örnek gösterilebilir. Bu ilaçlar farklı mekanizmalarla etki etmelerine karşın, tümünün net etkisi antioksidan yönündedir (66).

2.2.4 Tiyol Disülfid Homeostazisi

Tiyoller karbon atomuna bağlanmış olan sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir (67). Sistein, albümin, glutatyon, homosistein tiyol olarak adlandırılan grubun önemli kısmını oluşturur (68). Tiyoller oksidanlar ile reaksiyona girerek disülfid bağlarını oluşturur ve yükseltgenir. Sonrasında bu bağlar yeniden tiyol gruplarına indirgenmek kaydıyla dinamik bir düzen oluşturur. Bu olaylar zincirine tiyol disülfid dengesi denilmektedir. Bu olaylar zinciri neticesinde ortaya çıkan dengenin sürdürülmesi sinyal üretimi, hücre sinyal mekanizmaları, transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu, apoptozis, detoksifikasyon ile düzenlenmektedir. Geçmişte sadece redüktif tiyol düzeyi değerlendirilebilir iken son zamanlarda Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen metod sayesinde bu oluşan dengenin her iki ucundaki tiyol ve disülfid düzeyleri değerlendirilebilmektedir. Bu yeni geliştirilen metod sayesinde sistemin tamamı değerlendirilebilmektedir (12).

2.3 İNFLAMASYON

İnflamasyon, ölü dokuları ve hücreleri hasar oluşan alandan uzaklaştırmak ya da hasar gören dokuyu tamir etmenin yanında bu sürece neden olan sebebi ortadan kaldırmak için çalışan savunma mekanizmalarıdır (69). İnflamasyon, çeşitli patojenlere karşı normal savunma mekanizmalarında çok önemli bir süreçtir ve lökositler, inflamasyonun başlıca hücresel aracılarıdır. İnflamasyon histolojik olarak, dolaşımdaki lökositlerin vasküler sistemden dışarıya taşınmasına bağlı olarak etkilenen dokuda birikmesi ile karakterizedir. Lökosit bu süreçte aktif olarak bulunur ve bu süreç, ürettikleri sitokinler ve vasküler endotel tarafından hassas bir şekilde kontrol edilir (70). İnflamasyonda; vazodilatasyon sonucunda kan damarlarındaki lokal kan akımı artmaktadır. Kapiller geçirgenliğin de artması ile interstisyel aralığa fazla miktarda sıvı geçmektedir. Kapillerlerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve benzeri proteinler sebebi ile interstisyel aralıktaki sıvı pıhtılaşır. Monositin ve granülositin inflamasyon bölgesine aşırı miktarda göçü neticesinde bölge doku

hücreler şişmektedir. Bu olaylar dizisinde histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandinler, pıhtılaşma sisteminin ve kompleman sisteminin reaksiyon ürünleri, T hücrelerinden salınan lenfokinler gibi maddeler yer alır. Bu maddelerin büyük çoğunluğu, kuvvetli bir şekilde makrofaj sistemini aktifleştirerek birkaç saat içinde hasar gören dokuyu parçalatır. Bazı zamanlarda bu sistem sonucunda makrofajlar normal canlı doku hücrelerine de zarar verebilmektedir (71).

2.3.1 Sitokinler

Sitokinler inflamasyon dengesinde çok önemli yere sahip proteinlerdir. Antijenlere ve patojenlere karşı immün sistemin oluşturduğu ve immün yanıtın regülasyonunda görev alan polipeptid yapıda immünmodülatör özellikli moleküllerdir. Sitokinler T ve B lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri gibi immün regülasyonda görev alan hücrelerden salınabildiği gibi, non-immün hücrelerden de salınmaktadır. Sitokinlerin düzeylerindeki azalış veya artışlar immün sistem kaynaklı hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (72). Sitokinler etkileri olan immün yanıta göre; antiinflamatuar sinyal oluşturanlar, proinflamatuvar sinyal oluşturanlar ve adaptif bağışıklık yapanlar olarak gruplandırılabilir (73). Yapılarına göre; interlökinler, monokinler, kemokinler, koloni stimüle edici faktörler, tümör nekroz faktörler, büyüme faktörleri olarak gruplandırılabilir (74).

2.3.2 Akut Faz Reaktanları

Akut faz proteinleri akut ve kronik inflamasyon durumlarına akut faz cevabı olarak eşlik etmektedir. Akut faz proteinleri, serum konsantrasyonları inflamatuar durumlarda en az %25artan veya azalan proteinler olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu proteinler inflamasyon dışında travma, enfarktüs, infeksiyon, inflamatuar artritler, çeşitli neoplazmlar ve diğer sistemik otoimmün ve inflamatuar hastalıklar ile de ilişkilidirler. Bu proteinler, pozitif veya negatif akut faz reaktanları olarak isimlendirilir (75). Akut faz reaktanları seviyelerindeki değişiklikler büyük ölçüde hepatositler tarafından regüle edilen üretimi yansıtır ve bu durum öncelikle iltihaplanma süreci sırasında makrofajlar, monositler ve çeşitli diğer hücreler tarafından üretilen sitokinlerin etkilerinden kaynaklanır. İnterlökin-6 akut faz reaktanlarının çoğunun ana indükleyicisidir (76). Akut faz reaktanı ile ilişkili diğer başlıca sitokinlerin bazıları tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-1 beta ve interferon

gamadır. Bu sitokinlerin artması bazı proteinlerin de seviyelerinin düşmesine sebep olmaktadır. Bu proteinler negatif akut faz reaktanları olarak adlandırılmaktadır ve albümin bu proteinlerin en önemlisidir (77). Negatif akut faz reaktanları başlıca albümin, transferrin, transtiretindir. Pozitif akut faz reaktanları ise C-reaktif protein, serüloplazmin, serum amiloid A, fibrinojen, alfa-1 antitripsin, alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, prokalsitonin, ferritin, hepsidin, fibrinojeni içermektedir (78).

Serum akut faz reaktan seviyelerinin ölçümü faydalıdır çünkü anormallikler genellikle bir inflamatuar sürecin varlığını ve yoğunluğunu yansıtır. Eritrosit sedimentasyon hızı da akut faz reaktan seviyelerinin tespitinde önemli bir noktada yer almaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı dikey bir tüpe yerleştirildiğinde plazmada asılı duran eritrositlerin düşme hızı (mm/saat) olarak ifade edilir. Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz cevabının ve özellikle fibrinojen olmak üzere akut faz reaktanlarının seviyelerinin dolaylı bir ölçüsüdür. Ancak anemi, artan yaş, kronik böbrek hastalığı, glomerülonefrit, obezite gibi sebeplere bağlı da yükselebileceği unutulmamalıdır (79). Klinik kullanımdaki akut faz reaktan ölçümleri belirli bir hastalığa özgü değildir ve infeksiyonu diğer akut ve kronik inflamasyon nedenlerinden ayırt edemez. Akut faz tepkisinin en yaygın kullanılan göstergeleri, eritrosit sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein seviyeleridir (80).

2.3.3 Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (hsCRP)

hsCRP'nin yıllardır ölçülen CRP'den bir şekilde farklı olduğuna dair yanlış anlayış bulunmaktadır. Fakat hsCRP yalnızca, CRP konsantrasyonunun, çok düşük CRP seviyelerini ölçmek ve ayırt etmek için tasarlanmış bir test kullanılarak belirlendiği anlamına gelir. Ölçülen CRP normal CRP'dir. Yeni, bariz farklı veya benzersiz özellikleri yoktur (81). hsCRP terimi düşük dereceli inflamasyon terimini anlamada ve değerlendirmede önemli yer tutmaktadır. Bu süreçleri değerlendirmede bu terimi anlamak önemli bir basamaktır. Genellikle hafif CRP yükselmesi (3 ila 10 mg/L arasında) düşük dereceli inflamasyon olarak belirtilen terimin bir belirteci olarak kabul edilmiştir. Buna ilaveten, bu durum için subklinik inflamasyon ya da mini-iltihap gibi ifadeler ve kötü tanımlamalar bulunmaktadır. Bu durum geleneksel olarak anlaşılmış inflamasyondan farklıdır. Obezite, insülin direnci gibi metabolik disfonksiyon durumlarında meydana gelebilir. Ayrıca, düşük dereceli inflamatuar

durum, doku hasarı veya infeksiyona yanıt olarak ortaya çıkan akut inflamasyondan birkaç yönden önemli farklılıklar gösterir (82, 83). Akut inflamatuar durum, ödem, kızarıklık, sıcaklık ve ağrı gibi klasik inflamasyon belirtileri ile ilişkiliyken, düşük dereceli inflamasyon bu klasik inflamasyon belirtileri ile ilişkili değildir. Akut inflamasyonda genellikle belirgin bir CRP artışı görülürken, düşük dereceli inflamasyonda sadece hafif CRP yükselmesi gösterir. İnfeksiyon ve doku hasarına karşı oluşan inflamatuar yanıt, konak savunmasını, nekrotik dokunun temizlenmesini, dokunun onarımı ve adaptasyonunu desteklerken, düşük dereceli inflamasyonun amacı metabolik homeostazın iyileştirilmesi gibi görünmektedir (84, 85). Akut inflamatuar yanıtı ve düşük dereceli inflamasyonu tetikleyen faktörler de farklıdır. Akut inflamasyon, büyük oranda, patojenle ilişkili moleküler modeller olarak adlandırılan istilacı bir patojenin bileşenleri ve hasarlı hücrelerin ürünleri, hasar ile ilişkili moleküler modeller tarafından tetiklenmektedir (83). Düşük dereceli inflamasyon ise metabolik strese yanıt olarak oluşan CRP indüksiyonunu tetikleyebilen bir moleküler mekanizma yanıtı olarak değerlendirilmiştir (86). Akut inflamasyon ve düşük dereceli inflamasyon arasında o kadar büyük farklılıklar var ki, bu alandaki önde gelen iki araştırmacı düşük dereceli inflamasyon için farklı adlandırmalar önermişlerdir: "para-inflamasyon" ve "metaflamasyon" (metabolik olarak tetiklenen inflamasyon). Bu isim önerileri metabolik olarak inflamatuar durum ile inflamasyon arasındaki ayrımı vurgulamak için önerilmiştir, her iki durum da CRP seviyelerinde artışa neden olabilmektedir (83, 86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmada primer infertil kadınlarda oksidatif stres ve inflamasyonun infertilite ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma vaka kontrol niteliğinde bir çalışmadır.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Bu çalışma 01/01/2020 ve 15/07/2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü ve Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde yürütüldü. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Etik Kurul Karar Sayısı:2019/2228 Onay Tarihi:27/12/2019) (Bkz. EK 1). Çalışmanın hasta grubuna çalışma kriterlerine uyan 75 primer infertil kadın hasta, kontrol grubuna ise çalışma kriterlerine uyan 80 sağlıklı fertil kadın alındı. Ancak biyokimyasal parametrelerin çalışılması esnasında 8 hastanın alınan serumları yeterli gelmediği için kontrol grubuna 72 fertil kadın alındı.

3.3 Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri

3.3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya 18-40 yaş aralığındaki kadın hastalardan araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar alındı.

3.3.2 Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük olan
- Kronik hastalık öyküsü olan
- Malignite öyküsü olan
- İmmünsüpresif hastalığı olan
- İnflamatuar hastalığı olan
- Steroid kullanan
- Sigara ve/veya alkol kullanan
- Son bir ay içinde herhangi bir infeksiyon hastalığı geçiren hastalar alınmadı.

3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması

Çalışma öncesinde infertil kadın hastalara ve kontrol grubunda yer alabilecek kadınlara çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hastadan aydınlatılmış onamları alındı (EK-2) ve sosyodemografik veri formu doldurudu (EK-3).

Çalışmadaki katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:00-12:00 saatleri arasında rutin biyokimya tüplerine (jelli, vakumlu) 5 mL venöz kan örneği alındı. Alınan venöz kan numunesi 3000g'de 5 dakika santrifüj edildi, serumları ayrıldı ve serumlar -80 °C de çalışma gününe kadar saklandı. Bu serumlar soğuk zincirle Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi. Bu laboratuvarda native tiyol, total tiyol ve disülfid çalışıldı. Tiyol-disülfid testleri Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği otomatik ve spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüm yapan yeni yöntem ile ölçüldü. Prensip olarak tiyol-disülfid ölçüm yöntemi, dinamik disülfür bağlarının (–S – S–), indirgeyici bir çözelti olan sodyum borohidrit (NaBH4) ile fonksiyonel tiyol gruplarına (–SH) indirgemesinden oluşmaktadır. Formaldehitle kullanılmayan NaBH4 kalıntıları uzaklaştırılır. Bunun sayesinde 5,5′-ditiyobis-2-nitrobenzoik asidin (DTNB) ve DTNB ile reaksiyondan oluşabilen herhangi bir disülfür bağının indirgenmesi önlenir. Serum örneklerindeki toplam tiyol içeriği, öncelikle DTNB ile reaksiyon işlemi ve sonrasında modifiye Ellman reaktifi kullanılarak belirlendi. Disülfid parametresi, otomatik olarak hesaplanabilen total tiyol içeriğinin ve native tiyol içeriğinin yarısı olarak belirlenen bir değerdir. Native tiyol/total tiyol yüzde oranları, disülfid/total tiyol yüzde oranları, disülfid/native tiyol yüzde oranları ana parametreler olan native tiyol, toplam tiyol ve disülfid değerlerininin belirlenmesinden sonra hesaplandı (12).

Ayrıca serumlardan araştırmanın yapıldığı hastanede nefelometrik yöntem ile Siemens hsCRP ticari kiti (Siemens Healthcare Diagnostisc, Marburg, Germany) kullanılarak NFL BN-II cihazı (Dade Behring Diagnostics, Marburg, Germany) ile hsCRP çalışıldı.

3.4.1 Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Hastaların kişisel verilerini öğrenmek amacıyla katılımcıların sosyodemografik özelliklerini içeren anket form yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı.

-Cinsiyet: Çalışmaya katılan herkes kadındı.

-Medeni Durumu: Çalışmaya katılan herkes evliydi.

-Yaptığı iş: Çalışıyor, çalışmıyor şeklinde kategorize edildi.

-Eğitim Durumu: İlköğretim ve lise ve üstü olarak iki grupta kategorize edildi.

-Adet düzeni: Düzenli ve düzensiz şeklinde kategorize edildi.

-Korunma Yöntemi: Kullanmıyor, kondom, oral kontraseptif hap, rahim içi araç, geleneksel yöntemler ve tüp ligasyonu şeklinde kategorize edildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmada kategorik verilerin tanımlayıcı analizleri frekans ve yüzde değerleri ile, sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortalama standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. Çalışmadaki grupların normallik varsayımı Shapiro-Wilk Testi ve Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Çalışmada bağımsız gruplar arasında yapılan sayısal veri karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki Kare Testi kullanıldı. Sayısal veriler arası ilişki analizlerinde ise Spearman non-parametrik korelasyon analizi uygulandı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık sınırı olarak %5 kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 75 (%51,0)'i hasta, 72 (%49,0)'si kontrol olmak üzere toplam 147 katılımcı alındı.

Katılımcıların hepsi evliydi.

Çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalaması 26,37±4,86 yıl, kontrol grubunun ise 31,51±4,54 yıldı. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun BMI medyan değeri 26,17 (17,63-42,04), kontrol grubunun ise 24,34 (17,99-42,72)'tü. Grupların BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,055).

Çalışmadaki hasta grubunun 34 (%45,3)'ü ilköğretim 41 (%54,7)'i lise ve üzeri okul mezunu iken, kontrol grubunun 12 (%16,6)'si ilköğretim 60 (%83,4)'ı lise ve üzeri okul mezunuydu. Çalışma gruplarının eğitim durumları arasında istatistiksel olarak fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun 61 (%81,4)'i çalışmıyorken 14 (%18,6)'ü çalışıyor, kontrol grubunun ise 35 (%48,6)'i çalışmıyorken 37 (%51,4)'si ise çalışıyordu. Çalışma gruplarının meslekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun evlilik süreleri medyan değeri 3,00(1,00-13,00) yılken, kontrol grubunun 7,15 (1,50-22,00) yıldı. Çalışma gruplarının evlilik süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun gebelikten korunmama süresi medyan değeri 3,00 (1,00-13,00) yıldı.

Çalışmaya alınan kontrol grubundaki katılımcıların 6 (%8,3)'sı kontrol yöntemi kullanmazken, 48 (%66,7)'i kondom, 8 (%11,1)'i oral kontraseptif hap, 8 (%11,1)'i geleneksel yöntemler ve 2 (%2,8)'si de tüp ligasyonu yöntemini kullanmaktaydı.

Çalışmadaki hasta grubunun ilk adet yaşı medyan değeri 13,00 (9,00-16,00)' ken, kontrol grubunun 13,00 (10,00-18,00)'tü. Çalışma gruplarının ilk adet yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,413).

Çalışmadaki hasta grubunun 39 (%52,0)'unun adetleri düzenli 36 (%48,0)'sının adetleri düzensiz iken, kontrol grubunun 67 (%93,05)'sinin adetleri düzenli 5 (%6,95)'inin adetleri düzensizdi. Çalışma gruplarının arasında adetlerinin düzenli olup olmaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Tablo 1 çalışma gruplarının sosyodemografık özelliklerini göstermektedir.

Tablo 1: Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri

		Hasta n=75	Kontrol n=72	p
Yaş (yıl)		26,37±4,86	31,51±4,54	<0,001
BMI (kg/m^2)		26,17(17,63-42,04)	24,34(17,99-42,72)	0,055
Evlilik süresi (yıl)		3,00(1,00-13,00)	7,15(1,50-22,00)	<0,001
İlk adet yaşı (yıl)		13,00(9,00-16,00)	13,00(10,00-18,00)	0,413
Eğitim Durumu	İlköğretim	34(45,3)	12(16,6)	<0,001
	Lise ve üzeri	41(54,7)	60(83,4)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	61(81,4)	35(48,6)	<0,001
	Çalışıyor	14(18,6)	37(51,4)	
Adet düzeni	Düzenli	39(52,0)	67(93,05)	<0,001
	Düzensiz	36(48,0)	5(6,95)	

Çalışmadaki kontrol grubunun gebelik medyan değeri 2,00 (1,00-4,00), parite medyan değeri 2,00 (1,00-4,00), abortus medyan değeri 0,00 (0,00-2,00) yaşayan çocuk medyan değeri 2,00 (0,00-4,00)'ydi.

Çalışmadaki hasta grubunun native tiyol medyan değeri 393,00 (158,90-481,40), kontrol grubunun ise 389,26 (207,26-517,81)'ydı. Çalışma gruplarının native tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,980).

Çalışmadaki hasta grubunun total tiyol medyan değeri 435,23 (197,53-529,36), kontrol grubunun ise 417,59 (233,82-541,00)'du. Çalışma gruplarının total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,045).

Çalışmadaki hasta grubunun disülfid medyan değeri 22,64 (9,50-44,40), kontrol grubunun ise 13,72 (1,95-24,90)'ydi. Çalışma gruplarının disülfid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun disülfid/native tiyol medyan değeri 5,83 (2,31-12,19), kontrol grubunun ise 3,71 (0,48-6,96)'di. Çalışma gruplarının disülfid/native tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun disülfid/total tiyol medyan değeri 5,22 (2,20-9,80), kontrol grubunun ise 3,45 (0,48-6,11)'ti. Çalışma gruplarının disülfid/total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun native tiyol/total tiyol medyan değeri 89,55 (80,40-95,59), kontrol grubunun ise 93,09 (87,78-99,04)'du. Çalışma gruplarının native tiyol/total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Çalışmadaki hasta grubunun medyan değeri 2,10 (0,20-15,20), kontrol grubunun ise 2,20 (0,20-15,10)'ydi. Çalışma gruplarının hsCRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,131). Tablo 2 çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir.

Tablo 2: Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta n=75	Kontrol n=72	p
Native tiyol (µmol/L)	393,00(158,90-481,40)	389,26(207,26-517,81)	0,980
Total tiyol (µmol/L)	435,23(197,53-529,36)	417,59(233,82-541,00)	0,045
Disülfid (µmol/L)	22,64(9,50-44,40)	13,72(1,95-24,90)	<0,001
Disülfid/Native tiyol (%)	5,83(2,31-12,19)	3,71(0,48-6,96)	<0,001
Disülfid/Total tiyol (%)	5,22(2,20-9,80)	3,45(0,48-6,11)	<0,001
Native tiyol/Total tiyol (%)	89,55(80,40-95,59)	93,09(87,78-99,04)	<0,001
hsCRP (mg/l)	2,10(0,20-15,20)	2,20(0,20-15,10)	0,131

Çalışmaya alınan hasta grubunda hsCRP ile BMI (r=0,057 p=0,626), yaş (r=0,178 p=0,126), total tiyol (r=-0,041 p=0,728), disülfid (r=-0,224 p=0,054), native tiyol (r=0,028 p=0,813) arasında ilişki yokken, disülfid/native tiyol (r=-0,243p=0,036), disülfid/total tiyol (r=-0,243 p=0,036) arasında negatif yönde, native tiyol/total tiyol (r=0,243 p=0,036) arasında ise pozitif yönde ilişki vardı (Tablo 3).

Çalışmaya alınan kontrol grubunda hsCRP ile BMI (r=0,097 p=0,416), yaş (r=-0,058 p=0,627), total tiyol (r=-0,088p=0,461), disülfid (r=-0,018 p=0,880), native tiyol (r=-0,077 p=0,521), disülfid/native tiyol (r=-0,032 p=0,787), disülfid/total tiyol (r=-0,032 p=0,787), native tiyol/total tiyol (r=0,032 p=0,787) arasında ilişki yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma gruplarının hsCRP ve TDH parametreleri arasındaki ilişki

	hsCRP			
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r	p	r	p
BMI	0,057	0,626	0,097	0,416
Yaş	0,178	0,126	-0,058	0,627
Total tiyol	-0,041	0,728	-0,088	0,461
Disülfid	-0,224	0,054	-0,018	0,880
Native tiyol	0,028	0,813	-0,077	0,521
Disülfid/native tiyol (%)	-0,243	0,036	-0,032	0,787
Disülfid/total tiyol (%)	-0,243	0,036	-0,032	0,787
Native tiyol/total tiyol (%)	0,243	0,036	0,032	0,787

5. TARTIŞMA

OS oluşumu ile infertilitenin etyopatogenezine katılımı arasında bir ilişkinin varlığı birçok araştırmacı tarafından tutarlı bir şekilde doğrulanmıştır (87). OS; endometriozis, polikistik over hastalığı, hidatiform mol, tubal faktör infertilitesi ve açıklanamayan infertilitenin etyopatogenezinde rol oynar (88). OS, çeşitli mekanizmalar yoluyla kadınlarda kısırlığa neden olur. Foliküldeki aşırı ROS, foliküler sıvı antioksidan savunmasını bastırabilir. Bu durum oositlere doğrudan zarar verebilir. Oositlerin ve spermatozoanın DNA'sının zarar görmesi sonucu kusurlu döllenmelere yol açabilir. Döllenme sağlandığında bile, OS'in neden olduğu apopitoz, embriyo parçalanmasına, implantasyon başarısızlığına, düşük, bozulmuş plasentasyona ve doğuştan anormalliklere neden olabilir (88, 89). Antioksidan kaskadının bir üyesi olarak, tiyol grubu ROS'u yok eder, bu nedenle total tiyol seviyesi ölçümü oksidatif durumu değerlendirmek için kullanılabilir (12).

Bu çalışmada primer infertil kadınlarda OS'deki değişimleri yeni bir metod olan TDH ile gösterilmiştir. Yaptığımız literatür incelemesi sonucunda primer infertil kadınlarda TDH'ı gösteren ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte native tiyol, total tiyol seviyelerinin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (90, 91). Bu çalışmada kontrol grubunun yaşları hasta grubundan anlamlı yüksektir. Kontrol grubunun total tiyol seviyeleri hasta grubundan anlamlı düşük iken, native tiyol seviyeleri arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktur. OS ise hasta grubunda yaşın negatif etkisine rağmen yüksek çıkmıştır.

Yapılan çalışmalar BMI ile TDH arasında ilişki olduğunu göstermiştir (12, 92). Bu çalışmadaki grupların BMI değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

Native tiyol ve total tiyol antioksidan aktiviteyi gösterir (12). Bu çalışmadaki hasta grubunda total tiyol değerleri anlamlı olarak yüksek iken, native tiyol değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Disülfid ise oksidan aktiviteyi gösterir (12). Bu çalışmada hasta grubunda disülfid seviyesi anlamlı olarak yüksektir.

Tiyol disülfid dengesi hızlı ve dinamik düzenleme sağlar ve OS'in hedefi olarak merkezi bir yer işgal eder. Bu özellik kan serumundaki disülfid/tiyol oranını OS'in klinik ölçümü olarak yararlı kılar (12). Bu çalışmada hasta grubunda disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol seviyeleri anlamlı yüksek iken native tiyol/total tiyol seviyeleri ise anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmaya alınan hasta grubunun TDH'nin disülfid lehine bozulduğu yani sola kaydığı, OS'in arttığı bulunmuştur.

İnflamasyon ve otoimmünitenin oksidan radikallerin üretiminden sorumlu olduğuna yaygın olarak inanılmasına rağmen, oksidan radikallerin inflamasyonu ve otoimmüniteyi uyardığı da mümkündür. İkisini birbirinden ayırmak için antioksidan tedavi veya sistein açısından zengin yiyecekler verilebilir ve otoantikor seviyeleri oksidan radikallerde olası bir düşüşü belirlediği gözlemlenebilir (92).

Yeşil çay takviyesi, hem erkeklerde hem de kadınlarda OS seviyelerini düşürme ve gamet kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Daha düşük konsantrasyonlarda, yeşil çay kateşinler, sperm ve oosit parametreleri üzerinde olumlu etkiler sergilerken, nispeten daha yüksek konsantrasyonlarda büyük ölçüde zıt bir etki ortaya çıkarırlar. Yeşil çay takviyesi yapılan dişilerde, hayvan çalışmalarının önerdiği gibi oosit ve embriyo kalitesinde, ayrıca döllenme ve klinik gebelik oranlarında önemli iyileşmenin olduğu bildirilmiştir (93).

İnflamatuar sistem, folikülogenezden embriyo implantasyonuna ve gebeliğe kadar kadın üreme sisteminin tüm işlevlerini etkileyebilir. İnflamatuar yanıtın bozulmasının yumurtlamayı önleyebileceği ve ardından ART (Assisted reproductive Technologies=Yardımcı üreme teknolojileri) döngülerinde alınan oosit sayısını azaltabileceği kanıtlanmıştır. ART prosedürü için düşük dereceli inflamasyonun gerekli olduğu ve diğer yandan aşırı inflamasyonun sonuçları üzerinde zararlı etkileri olabileceği unutulmamalıdır (94).

Yüksek hsCRP seviyeleri inflamasyonu gösterir, ancak kronik inflamasyon için spesifik bir belirteç değildir, çünkü aynı zamanda yakın zamanda meydana gelen

bir yaralanma veya hastalıktan kaynaklanan akut inflamasyonda da yükselir (95). Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda değerleri düşük çıkmıştır. Bu durum infertil kadınların çocuk sahibi olamamaları altında yatan sebeplerden biri olabilir.

hsCRP seviyelerinin BMI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). Bu çalışmada hasta gruplarının BMI değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu yüzden BMI'nın grupların hsCRP sonuçları üzerine etkili olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmalar, CRP gibi inflamatuar faktörlerin yaşa göre değişebileceğini doğruladı, çünkü daha genç bireylere kıyasla 60-70 yaşlarındaki kişilerde daha yüksek CRP seviyeleri bulundu (97). Bu çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması hasta grubundan anlamlı yüksektir. Grupların yaş ortalamaları arasındaki fark 5,5 yıl olup literatürde geçtiği kadar çok değildir. Bu yüzden yaşın grupların hsCRP değerleri üzerine etkisi şüphelidir.

Bu çalışmada sonuç olarak primer infertil kadın hastalarda TDH disülfid lehine yani sola kaydığı ve oksidatif stresin arttığı, hsCRP değerlerinin ise kontrol grubundan anlamlı farklı olmadığı bulunmuştur. Primer infertil kadınlarda, tiyolü arttıracak disüfidi azaltacak medikal veya tamamlayıcı tıp metotlarıyla TDH'nin tiyol lehine yani sağa kayması sağlanarak oksidatif stresin azaltılması bu hastaların gebe kalmasını sağlayabilir. Primer infertil kadınlarda OS'in gebe kalma üzerine etkisini ve TDH'de yapılabilecek değişikliklerin bu hastalar üzerinde meydana getireceği etkiyi açıklayacak daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği ve Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde yürütüldü. Çalışma grupları primer infertil kadınlar ve fertil kadınlar olarak ayrıldı. Katılımcıların kan parametreleri ölçülüp, sosyodemografik verileri incelenerek infertilite ile oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişki tespit edilmeye çalışıldı ve elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Çalışma gruplarında yaş, eğitim durumları, meslekleri, evlilik süreleri, ilk adet yaşları, adetlerinin düzenli olup olmaması durumu arasında fark vardır.

2. Çalışma gruplarında BMI değerleri arasında fark yoktur.

3. Çalışma gruplarında total tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol değerleri arasında fark vardır; native tiyol arasında fark yoktur. Bunun sonucunda primer infertil kadınlarda TDH'in disülfid lehine yani sola kaydığı ve oksidatif stresin arttığı bulunmuştur.

4. Çalışma gruplarında hsCRP değerleri arasında fark yoktur. Bunun sonucunda çalışma gruplarında inflamasyon açısından fark olmadığı bulunmuştur.

5. Çalışma gruplarından hasta grubunda hsCRP ile BMI, yaş, total tiyol, disülfid, native tiyol arasında anlamlı bir ilişki yok iken; disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol arasında negatif yönde, native tiyol/total tiyol arasında ise pozitif yönde ilişki vardır.

6. Çalışmaya alınan kontrol grubunda hsCRP ile BMI, yaş, total tiyol, disülfid, native tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol arasında ilişki yoktur.

7. Primer infertil kadınlarda, tiyolü arttıracak disüfidi azaltacak medikal veya geleneksel ve tamamlayıcı tıp metotlarıyla TDH'nin tiyol lehine yani sağa kayması sağlanarak oksidatif stresin azaltılması bu hastaların gebe kalmasını sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Medical, ethical and social aspects of assisted reproduction. Geneva: WHO. 2002:17-21.

2. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(1):183-200.

3. Tola EN. Oksidan ve antioksidan sistemlerin kadın fertilitesine etkileri. SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Saglik Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2014;5(1).

4. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. The international journal of biochemistry & cell biology. 2010;42(10):1634-50.

5. Singh A, Jahan N, Radhakrishnan G, Banerjee B. To evaluate the efficacy of combination antioxidant therapy on oxidative stress parameters in seminal plasma in the male infertility. Journal of Clinical&Diagnostik Research: 2016;10(7):QC14.

6. Chandra A, Surti N, Kesavan S, Agarwal A. Significance of oxidative stress in human reproduction. Arch Med Sci. 2009;5(1A):S28-S42.

7. Webster R, Roberts V, Myatt L. Protein nitration in placenta–functional significance. Placenta. 2008;29(12):985-94.

8. LeGrand A, Fermor B, Fink C, Pisetsky DS, Weinberg JB, Vail TP, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor α, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2001;44(9):2078-83.

9. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. Annual review of biochemistry. 1989;58(1):79-110.

10. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. Biochemical pharmacology. 2006;71(5):551-64.

11. Mourad T, Min K-L, Steghens J-P. Measurement of oxidized glutathione by enzymatic recycling coupled to bioluminescent detection. Analytical biochemistry. 2000;283(2):146-52.

12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry. 2014;47(18):326-32.

13. Adashi EY. The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series. Endocrine reviews. 1990;11(3):454-64.

14. Spangelo BL, Judd AM, Call GB, Zumwalt J, Gorospe WC. Role of the cytokines in the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes. Neuroimmunomodulation. 1995;2(5):299-312.

15. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma R, Goldberg J, Attaran M, Nelson D, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. Human reproduction. 2002;17(2):426-31.

16. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of infertility. Monografía en Internet] Eckler K: UptoDate. 2013.

17. Johnson J-A, Tough S, Wilson RD, Audibert F, Blight C, BrockS J-A, et al. Delayed child-bearing. Journal of obstetrics and gynaecology Canada. 2012;34(1):80-93.

18. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. Fertility and sterility. 2013;99(5):1324-31. e1.

19. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertility and sterility. 1996;65(3):503-9.

20. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertility and sterility. 2003;79(3):577-84.

21. Ünal S, Kargın M, Akyüz Journal TAF Preventive Medicine Bulletin. İnfertil Kadınlari Psikolojik Olarak Etkileyen Faktörler. 2010;9(5).

22. Sezgin H. Hocaoğlu Ç. 2014;6(2):165-84.

23. Amanak K, Karaöz B, Sevil Ü Journal Preventive Medicine Bulletin. Modern Yaşamın İnfertilite Üzerine Etkisi. 2014;13(4).

24. Bodur NE, Çoşar B, Erdem M. İnfertil çiftlerde evlilik uyumunun demografik ve klinik değişkenlerle ilişkisi. Cukurova Medical Journal. 2013;38(1):51-62.

25. Koçyiğit OT. İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. İnsan bilim dergisi. 2012;1(1):27-37.

26. World Health Organization. Recent advances in medically assisted conception: Report of a World Health Organization Scientific Group. Recent advances in medically assisted conception: report of a World Health Organization scientific group 1992.

27. Faddy M, Gosden R. Physiology: A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. Human Reproduction. 1995;10(4):770-5.

28. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. American journal of obstetrics and gynecology. 1999;181(4):952-7.

29. Fritz M, Speroff L. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Güneş Tıp Kitabevleri. 2014;8.

30. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1983;57(4):792-6.

31. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradaï R, Boehringer H, Girotto S, et al. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2000;91(1):59-64.

32. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1990;162(3):615-20.

33. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertility and sterility. 2000;73(1):1-14.

34. Chen Y, Chang Y, Yao S. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion. International journal of clinical and experimental pathology. 2013;6(7):1343.

35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2015;103(4):e27-e32.

36. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertility and sterility. 1979;32(1):80-6.

37. Gomel V. Salpingo-ovariolysis by laparoscopy in infertility. Fertility and sterility. 1983;40(5):607-11.

38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Fertility and sterility. 2012;97(3):539-45.

39. Kuohung W, Hornstein MD, Barbieri RL, Barss VA. Evaluation of female infertility. UpToDate, Waltham, MA Accessed Jan. 2020.

40. Lass A. The fertility potential of women with a single ovary. Human reproduction update. 1999;5(5):546-50.

41. Kuş C. İnfertilite durumunda kadınların yaşam kalitesi ve algıladıkları sosyal desteğin belirlenmesi. 2008.

42. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertility and sterility. 1989;51(4):651-4.

43. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comparison of outpatient hysteroscopy with saline infusion hysterosonography. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2002;109(7):800-4.

44. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Vignali M. Intrauterine adhesions: detection with transvaginal US. Radiology. 1996;199(3):757-9.

45. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. Fertility and sterility. 1996;65(2):293-8.

46. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1996;52(1):114-.

47. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: technique and applications. Current problems in diagnostic radiology. 2009;38(5):199-205.

48. Simpson Jr WL, Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: a reemerging study. Radiographics. 2006;26(2):419-31.

49. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brölmann HA, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. Human reproduction update. 2014;20(2):262-78.

50. Martin DC, Ling FW. Endometriosis and pain. Clinical obstetrics and gynecology. 1999;42(3):664.

51. Bradley LD. Overview of hysteroscopy. UpToDate Last literature review version. 2010;18:3-.

52. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(3):287-99.

53. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical interventions in aging. 2018;13:757.

54. Erenel G, Erbaş D, Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi medical journal. 1992;3(4).

55. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000;408(6809):239.

56. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science. 1992;257(5074):1220-4.

57. Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, Andrade-Sierra J. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease. Journal of diabetes research. 2016;2016.

58. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007;31(3):697-702.

59. Gutteridge JM, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. British Medical Bulletin. 1999;55(1):49-75.

60. Öğüt S, Atay E. Yaşlilikta Serbest Radikkaller VE Oksidatif Stres. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;19(2):68-74.

61. Butterfield DA, Koppal T, Howard B, Subramaniam R, Hall N, Hensley K, et al. Structural and Functional Changes in Proteins Induced by Free Radical-mediated Oxidative Stress and Protective Action of the Antioxidants N-tert-Butyl-α-phenylnitrone and Vitamin E a. Annals of the New York Academy of Sciences. 1998;854(1):448-62.

62. Reichmann D, Voth W, Jakob U. Maintaining a healthy proteome during oxidative stress. Molecular cell. 2018;69(2):203-13.

63. Vistoli G, Mantovani C, Gervasoni S, Pedretti A, Aldini G. Key factors regulating protein carbonylation by α, β unsaturated carbonyls: a structural study based on a retrospective meta-analysis. Biophysical chemistry. 2017;230:20-6.

64. Reznick AZ, Cross CE, Hu M-L, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. Biochemical Journal. 1992;286(2):607-11.

65. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya. 1995;1.

66. Benlier E, Çetinkale O, Şengül R, Civelek S, Çınar C, Yazar Ş. Değişik Antioksidanların Kombine Kullanımı iskemik Hasarı Azaltmada daha Fazla Etkili mi? Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk J Plast Surg). 2002;10(3):195-202.

67. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(2):653S-69S.

68. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radical Biology and Medicine. 2013;65:244-53.

69. Sessle BJ. New insights into peripheral chemical mediators of temporomandibular pain and inflammation. Journal of orofacial pain. 2001;15(1):5.

70. Zarbock A, Ley K. Mechanisms and consequences of neutrophil interaction with the endothelium. The American journal of pathology. 2008;172(1):1-7.

71. Guyton C, Hall J. Tıbbi Fizyoloji (H. Çavuşoğlu, BÇ Yeğen, Çev.). Ankara: Nobel Kitabevleri. 2007.

72. Chaplin DD. Overview of the immune response. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;125(2):S3-S23.

73. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-book: Elsevier Health Sciences; 2014.

74. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. Rheumatology. 2015;54(12):2134-44.

75. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Annals of the New York Academy of Sciences. 1982;389(1):39-48.

76. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1987;84(20):7251-5.

77. Moshage H, Janssen J, Franssen J, Hafkenscheid J, Yap S. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. The Journal of clinical investigation. 1987;79(6):1635-41.

78. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. The Journal of clinical investigation. 1997;99(12):2930-40.

79. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. The American journal of medicine. 1985;78(6):1001-9.

80. Kushner I. Acute phase reactants. UpToDate [Internet] Waltam, MA. 2015.

81. Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. Journal of internal medicine. 2008;264(4):295-314.

82. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for “high-sensitivity” C-reactive protein and “low-grade” inflammation. Arthritis care & research. 2010;62(4):442-6.

83. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature.2008;454(7203):428-35.

84. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. Molecular cell. 2014;54(2):281-8.

85. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. The FASEB Journal. 2017;31(5):1787-91.

86. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860-7.

87. Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online). 2017;71:359.

88. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. JBRA assisted reproduction. 2018;22(1):61.

89. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive biology and endocrinology. 2005;3(1):28.

90. Solak I, Cetinkaya C, Gederet Y, Kozanhan B, Erel O, Eryilmaz M. Effects of smoking on thiol/disulfide homeostasis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(8):2477-82.

91. Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, Dag O, Parlak E, Senturk A, et al. Comparison of thiol/disulphide homeostasis parameters in patients with Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and asthma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(8):1537-43.

92. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. Endocrine Research. 2016;41(4):343-9.

93. Roychoudhury S, Agarwal A, Virk G, Cho C-L. Potential role of green tea catechins in the management of oxidative stress-associated infertility. Reproductive biomedicine online. 2017;34(5):487-98.

94. Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, et al. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2020:1-7.

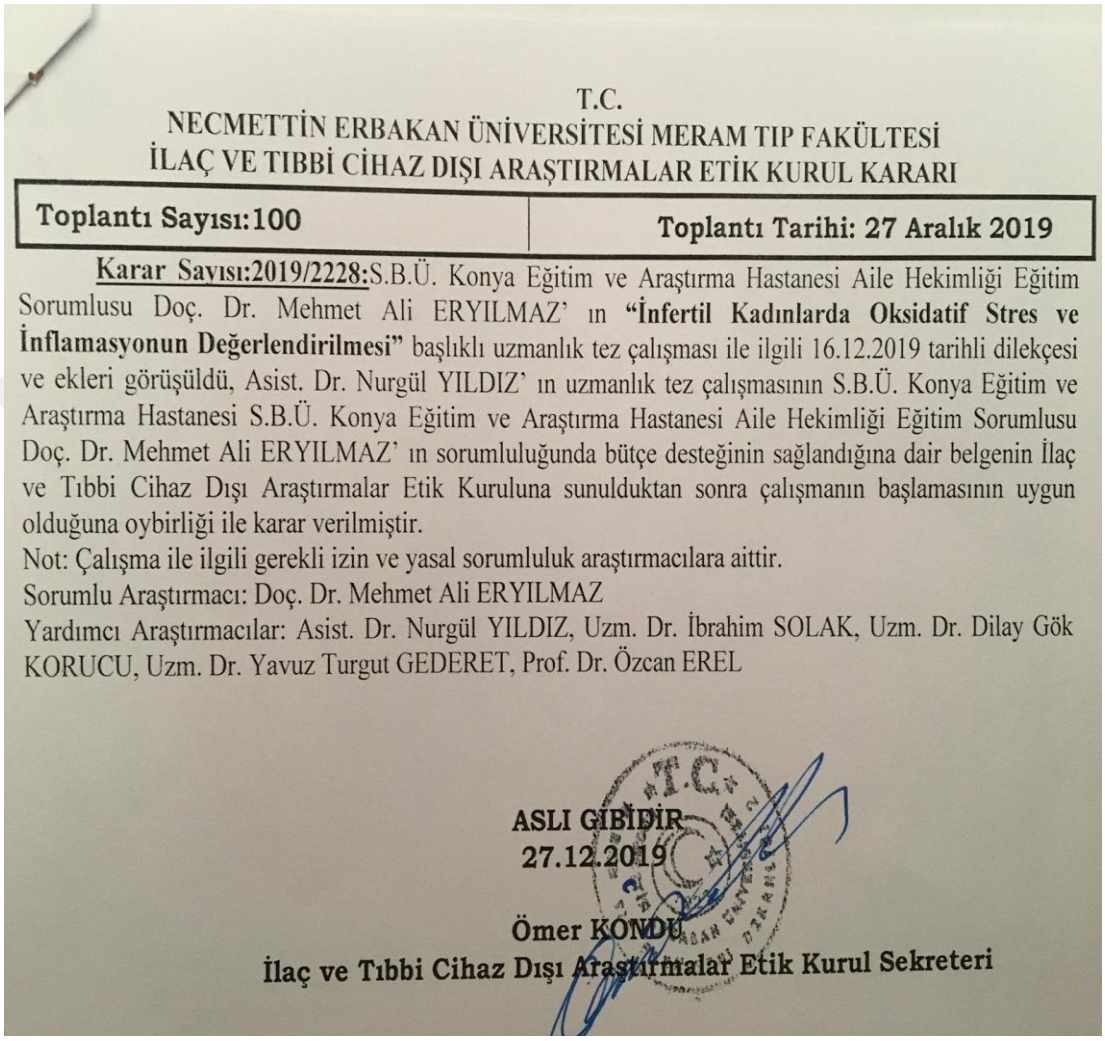
95. Pahwa R, Jialal I. Chronic inflammation. 2019.

96. Ellulu MS, Khaza'ai H, Rahmat A, Patimah I, Abed Y. Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. International journal of cardiology. 2016;215:318-24.

97. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory markers change with age, but do not fall beyond reported normal ranges. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2016;64(3):249-54.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:100	Toplantı Tarihi: 27 Aralık 2019

Karar Sayısı:2019/2228:S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ' ın **"İnfertil Kadınlarda Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Değerlendirilmesi"** başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 16.12.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Asist. Dr. Nurgül YILDIZ' ın uzmanlık tez çalışmasının S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ' ın sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ

Yardımcı Araştırmacılar: Asist. Dr. Nurgül YILDIZ, Uzm. Dr. İbrahim SOLAK, Uzm. Dr. Dilay Gök KORUCU, Uzm. Dr. Yavuz Turgut GEDERET, Prof. Dr. Özcan EREL

ASLI GİBİDİR
27.12.2019

Ömer KONDU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri

EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BILGILENDIRILMIŞ GONULLU ONAM FORMU

Sayın .....

Sizi Sağlık bilimleri Universitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği bölümünce yürütülen "Infertil Kadınlarda Oksidatif Stres ve Inflamasyonun Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Isterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Universitesi Konya E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 200 bireyin katılması planlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz önceden var olan diyabet-şeker hastalığı, tansiyon hastalığı ve kolesterol yüksekliği ve varsa ilaç kullanımları sorgulanacak ve bunlar kayıt edilecektir. Ölçümler sizden hastalığınız için alınan kanların serumundan çalışılacaktır. Sizden alınan hastalık bilgisi-anamnez, muayene ve tetkikler sonrasında infertilite ile oksidatif stres ve inflamasyonun ilişkisini göstermiş olacağız.

Yapılan bu ek tetkik ve tahlillerin ücretleri tarafımızca karşılanacak olup sosyal güvenlik kurumuna ve size herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.

Çalışmaya son bir ay içinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirenler, Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık, kanser, gastrointestinal, pulmoner, renal, nörolojik hastalık hikayesi olanlar, steroid, immünsüpresif ve inflamatuar hastalığı olanlar alınmayacaktır.

Araştırma sonuçları ulusal ve/veya uluslararası bilimsel kongrelerde ve dergilerde yayınlanacak olup, araştırma ile ilgili bilgi mesai saatleri içinde 0 332 221 00 00 no lu telefonlardan Dr. Nurgül Yıldız ile irtibata geçilerek alınabilecektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:
İmzası:
Adresi:
(varsa Telefon No, Faks No):
Tarih (gün/ay/yıl): ..../..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin
Adı-Soyadı:
İmzası:
Görevi:
Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin
Adı-Soyadı:
İmzası:
Tarih (gün/ay/yıl):.../..../.....

EK 3: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

ANKET FORMU

Tarih:
Hasta no:
Cinsiyeti:

Medeni Durumu: Kaç yıldır Evli:

Eğitim Durumu:
1. Okur- yazar değil
2. Okur- yazar
3. İlkokul
4. Ortaokul
5. Lise
6. Üniversite

Meslek:
Yaptığı İş:
Telefon Numarası:

Ek hastalık öyküsü:
Hastanın kullandığı ilaçlar:
Sigara:
Alkol:

İlk adet görme yaşı:
G..P..A..Y..
Son Adet Tarihi:
Korunma Yöntemi:

ÖLÇÜMLER:
Kilo: Boy: BMI:

EK 4: TEZ ONAY FORMU-TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	NURGÜL YILDIZ
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	AİLE HEKİMLİĞİ
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	KONYA SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr Seçil ARICA
e-imzalıdır

Akademik Kurul Karar Tarihi:	24.01.2020
Karar No:	186(15)
Tez Konusu:	(X) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeyegerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	**Dr Nurgül Yılmaz**
Kurumu	**SBU Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
Uzmanlık Alanı	**Aile Hekimliği**
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	**İnfertil Kadınlarda Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Değerlendirilmesi**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**Uygun**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**Yazılmamış**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**Uygun**
4-Hipotez (Hypothesis)	**Uygun**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**Çalışmanın analitik desende olduğunu düşünüyorum. Çünkü kontrol grubu mevcut.**
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	**Uygun**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	**Uygun**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	**Uygun**
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	**Uygun**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	**Uygun**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**Uygun**
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	**Belirtilmemiş**
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	**Belirtilmemiş**
Hakemin kararı	**(……X….) Tez konusu uygundur.** **(…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: **KURUMU:** **TARİH:**	**Dpç Dr Hakan Demirci** **SBU Bursa Yüksek İhtisas SUAM** **14.01.2020**

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	**Nurgül Yıldız**
Kurumu	**Konya SUAM**
Uzmanlık Alanı	**Aile Hekimliği**
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	İnfertil kadınlarda oksidatif stres ve inflamasyonun değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygun şekilde sorulmuş
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Açıklama yeterlidir
3-Araştırma amacı (Objectives)	Açıklama yeterlidir
4-Hipotez (Hypothesis)	H0 ve H1 şeklinde oluşturulması uygun olurdu
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Uygun
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	Uygun
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	Uygun
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Uygun şekilde belirtilmiş
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	Eski başvuru formu kullanıldığından süreç ile ilgili bilgi verilmemiştir
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	Uygun
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygun testler seçilmiş
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	Etik sakınca öngörülmemektedir
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	Eski başvuru formu kullanıldığından bilinmiyor
Hakemin kararı	**(XXX.) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**Doç.Dr. Okcan Basat, SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM 14.01.2020**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***