

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN KADINLARDA
SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİ İLE
DOMİNANT FOLİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ VE OLUŞMA SÜRESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SUDABA GARİBOVA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Mine Kanat Pektaş

AFYONKARAHİSAR - 2023

BİLİMSEL ETİŐE UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Araç. Gör. Dr. Sudaba Garibova



AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Ovulasyon İndüksiyonu Yapılan Kadınlarda Serum 25-Hidroksi Vitamin D Düzeyleri ile Dominant Folikül Büyüklüğü ve Oluşma Süresi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tez Hazırlayan: Arş.Gör.Dr. Sudaba Garibova

Tez Kabul Tarihi: 09 /05 /2023

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mine Kanat Pektaş

İş bu çalışma jürimiz tarafından **KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan

Prof.Dr.Mine Kanat Pektaş

Üye

Doç. Dr. F. Çelik

Üye

Dr. Öğr.Üyesi R.Dur

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip Becit

TEŞEKKÜR

Çalışmamı hazırlarken danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, destek ve katkılarını esirgemeyen, sabırlı, anlayışlı, özverili, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Mine Kanat Pektaş'a katkılarından dolayı şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Yılmaz'er'e, Prof.Dr. Dağıstan Tolga Arıöz'e, Doç. Dr. Fatih Çelik'e, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Kayacık Günday'a, Dr. Öğr. Üyesi Rıza Dur'a, Doç. Dr. Hasan Eroğlu'na eğitimime sağladıkları katkılarından ve üzerimdeki emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecimde desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen Op. Dr. Filiz Bilir'e, Op. Dr. Cem Yağmur Özdemir'e, Op. Dr. Nayif Çiçekli'ye, Op. Dr.Emre Yılmaz'a, her zaman desteğini ve sevgisini hiss ettim Op. Dr. Şeyma İlayda Paltaçı'ya, Op. Dr. Berke Ebru İşçeviren'e, Op. Dr. Vedat Karakaya'ya, Op. Dr. Mariam Chkhikvadze'ye;

Asistanlık sürecinin bana kazandırdığı, zorlukları ve güzellikleri paylaştığım, bu zorlu ekip işini en iyi şekilde, birlikte özveriyle yapmaya çalıştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Ayşe Yalçınkaya Yılmaz'a, Yasemin Yamralıya, Betül Ahada ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Ekibimizdeki çok değerli çalışma arkadaşlarımız, tez hastalarımı takip etmemde yardımcı olan tüm hemşirelerimiz ve personellerimize;

Hayatımın her aşamasında sahip olduğum tüm bilgi ve becerilerde sonsuz emekleri olan, her zaman gösterdikleri özveri ve fedakarlıkla uzmanlık sürecimde de hep yanımda olan tüm başarılarımın temel mimarı olan canım ailem annem Nezaket Garibova'ya ve babam Hakim Garibov'a;

Her anımı paylaştığım her konuda bana destek veren kardeşlerim Anar ve Tural Garibov'lara ve ailelerine;

Varlıkları ile hayatımıza renk katan ve canımdan çok sevdiğim yeğenlerim Seher'e, Ayhan'a, Elhan'a ve Hakime'e

Gerek bu çalışmamda bilgi ve teknik desteği ile gerekse hayatımın her anında yanımda olan ve desteğini, ilgisini ve sevgisini her daim hissettiğim, bana benden çok inanan, iyi ki var dediğim, eşim Natic Yahyayev'e, varlıkları ile hayatıma renk katan, bakış açımı ve hayat amacımı değiştiren, en zor zamanlarda bile gülen gözlerine bakıp mutlu olduğum, daha iyi bir insan olmamı sağlayan canım kızım Ülker ve oğlum İsmayıl'a, sevgisiyle varlığını benimle paylaştıkları için her zaman yanımda olup desteklerini esirgemedikleri için ailesi Dilber Yahyayeva'ya ve Tofik Yahyayev'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlerde yanımda olmasını her şeyden çok istediğim, canımdan çok sevdiğim aniden aramızdan ayrılması ile beni derinden sarsıtan canım yeğenim Ayan Garibova'ya şükranlarımı ve rahmet dileklerimi sunarım.

Dr. Sudaba Garibova

Afyonkarahisar, Mayıs 2023

OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN KADINLARDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİ İLE DOMİNANT FOLİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ VE OLUŞMA SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Sudaba Garibova

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Mayıs 2023

Danışman: Prof. Dr. Mine Kanat Pektaş

ÖZET

Amaç: İnfertilite, bir kadınla bir erkekten oluşan çiftin düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. İnfertilite nedeniyle başvuruda çiftlerin %20 ila %40 kadarında ovulasyon bozuklukları mevcuttur. Anovulasyon saptanan olgularda monofoliküler gelişimi ve ardından ovulasyonu sağlamayı hedefleyen farmakolojik ajanların kullanılması, ovulasyon indüksiyonu olarak tanımlanır. Bu tez çalışması, ovulasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda, serum D vitamini düzeyleri ile öncü folikül büyüklüğü ve oluşma süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine infertilite nedeniyle başvuran ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan 101 çift çalışmaya alındı. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; kadın yaşının 40 yıldan küçük olması, erkek yaşının 40 yıldan küçük olması ve ovulasyon indüksiyonu veya intrauterin inseminasyon (IUI) için endikasyon bulunması olarak belirlendi. Kadın yaşının 40 yıl veya daha büyük olması, erkek yaşının 40 yıl veya daha büyük olması ve in vitro fertilizasyon (IVF) için endikasyon bulunması, çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak saptandı. Yaş, evlilik süresi, obstetrik öykü, vücut kitle indeksi, bazal hormon profili, tıbbi ve cerrahi özgeçmiş, infertilite süresi, tipi ve nedeni, antral folikül

sayısı, spermiogram sonucu, önceki ve şimdiki ovulasyon indüksiyonu siklusları ile ilgili veriler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan infertil 101 çift için ortalama kadın yaşı 26.5 yıl, ortalama erkek yaşı 29.4 yıl, ortalama evlilik süresi 4.4 yıl ve ortalama infertilite süresi 2.6 yıl olarak hesaplandı. İncelenen 101 çiftin 56'sında (%55.4) primer infertilite mevcutken 45'inde (%44.6) sekonder infertilite tanımlanmıştı. 101 hastadan 38'inde (%37.6) BMİ >30 bulundu. En sık görülen infertilite nedenleri ise sırasıyla anovulasyon (n=64), hiperprolaktinemi (n=21, %20.8), erkek faktörü (n=15, %14.9) ve uterus faktörü (n=14, %13.9) olarak belirlendi. İnfertil kadınların %44.6'sında (n=45) polistik over ve infertil erkeklerin %15.8'inde (n=17) oligospermi bulunmaktaydı. Bu çalışma kapsamında, 41 kadında (%40.6) klomifen sitrat, 6 kadında (%5.9) letrozol ve 54 kadında (%53.5) gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu gerçekleştirildi. İncelenen ovulasyon indüksiyonu siklusları için HCG günündeki ortalama D vitamini düzeyi 13.52 ± 5.93 mg/l (aralık: 1.88-27.74 mg/l) olarak bulundu. Ovulasyon indüksiyonu uygulanan 101 kadının 48'inde (%47.5) klinik gebelik meydana gelmiş, 33'ünde (%32.7) gebelik devam etmiş ve 7'sinde (%6.9) canlı doğum gerçekleşmiştir. Ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde edilen çiftlerle kıyaslandığında, klinik gebelik elde edilemeyen çiftlerde, kadın yaşının anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.003$), erkek yaşının anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.012$), evlilik süresinin anlamlı olarak daha uzun ($p=0.036$), geçirilmiş cerrahi ($p=0.001$) ve geçirilmiş sezaryen ($p=0.003$) oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde edilen ve edilmeyen çiftler, human koryonik gonadotropin (HCG) uygulanma gününde ölçülen D vitamini düzeyi bakımından benzer bulunmuştur (13.9 ± 6.0 mg/l vs 13.2 ± 5.9 mg/l, $p=0.584$). Aynı şekilde, devam eden ve etmeyen gebelikler de HCG gününde ölçülen D vitamini düzeyi bakımından benzerdir (14.9 ± 5.4 mg/l vs 11.5 ± 6.7 mg/l, $p=0.064$). Ovulasyon sikluslarında HCG gününde ölçülen D vitamini ve bazal prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.282$, $p=0.004$). Öte yandan, HCG gününde ölçülen D vitamini ve bazal tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.263$, $p=0.008$). Lojistik regresyon analizine göre; kadın yaşı, erkek yaşı, evlilik süresi ve geçirilmiş cerrahi, klinik gebeliğe ulaşmak için bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır

(sırasıyla $p=0.040$, $p=0.013$, $p=0.040$ ve $p=0.001$). D vitamini düzeyleri, klinik gebelik ve devam eden gebelik için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmamıştır.

Sonuç: Bu tez çalışması, serum D vitamini düzeyinin ovulasyon indüksiyonu sikluslarının başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak bu sonuç, klinik uygulamalarda kendine yer bulmadan önce dikkatle değerlendirilmeli; benzer örnekleme ve tasarıma sahip çalışmalara tarafından da teyit edilmelidir. Bu önerinin en önemli nedeni, çalışmanın gücünü kısıtlayan faktörlerin bulunmasıdır. Çalışmanın nispeten küçük ölçekli olması, bu nedenle ROC eğrisi analizi yapılamamış olması ve uzun dönem verilerin incelenmemiş olması; aynı zamanda D vitaminin mevsimsel değişikliklerinin de değerlendirilmemiş olması bu faktörlere örnek olarak verilebilir. Ovulasyon indüksiyonu için farklı farmakolojik ajanların kullanıldığı tüm olguların ve hem IUI uygulanan hem uygulanmayan katılımcıların hepsinin çalışmaya dâhil edilmesi, elde edilen bulgularda heterojeniteye sebep olabilir. Ovulasyon indüksiyonu uygulanan infertil kadınlarda, D vitamini düzeylerinin gebelik ve canlı doğum oranları üzerindeki etkilerini öngörmek amacıyla iyi planlanmış ve standardize edilmiş, geniş ölçekli prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, infertilite, ovulasyon indüksiyonu

ABSTRACT

Objective: Infertility has been defined as the inability of a couple to achieve pregnancy despite regular and unprotected sexual intercourse for one year long period. Ovulatory dysfunction (20-40%), tubal and peritoneal diseases (30-40%), male factor (30-40%) and uterus factor have been identified as the causes of infertility. Ovulation induction has been designated as the use of pharmacological agents for triggering monofollicular development and ovulation in couples diagnosed with anovulation. This thesis study aims to evaluate the relationship among serum concentrations of vitamin D, size of dominant follicle and the time to acquire dominant follicle in women undergoing ovulation induction for infertility.

Materials and Methods: This is a cross-sectional review of 101 couples that were diagnosed with infertility and underwent ovulation induction for infertility at the department of obstetrics and gynecology in Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between January 2020 and January 2022. All women aged younger than 40 years, all men aged younger than 40 years and all couples who had an indication for ovulation induction and intrauterine insemination (IUI) were included. All women aged older than 39 years, all men aged younger than 39 years and all couples who had an indication for in vitro fertilization (IVF) were excluded. Data related with age, marital duration, obstetric history, body mass index, basal hormone profile, medical and surgical history, infertility type, duration and cause, antral follicle count, spermogram, previous and current ovulation induction cycles were recorded.

Results: The mean female age was 26.5 years, the mean male age was 29.4 years, the mean marital duration was 4.4 years and the mean infertility duration was 2.6 years for 101 couples with infertility. Primary infertility was diagnosed in 56 couples (55.4%) while 45 couples (44.6%) had secondary infertility. BMI >30 was found in 38 (37.6%) of 101 patients. The most frequent causes of infertility were anovulation (n=64, 63.4%), hyperprolactinemia (n=21, 20.8%), male factor (n=15, 14.9%) and uterine factor (n=14, 13.9%). Polycystic ovaries were detected in 44.6% of infertile women (n=45) and there was oligospermia in 15.5% of infertile men (n=17). Ovulation

induction was performed by administering clomiphene citrate in 41 women (40.6%), letrozole in 6 women (5.9%) and gonadotropins in 54 women (53.5%). The mean serum concentration of vitamin D was 13.52 ± 5.93 mg/l (range: 1.88-27.74 mg/l) at the day of human chorionic gonadotropin (HCG) administration. Clinical pregnancy was achieved in 48 women out of 101 women who underwent ovulation induction (47.5%), there was ongoing pregnancy in 33 women (32.7%) and 7 women (6.9%) delivered live-born infants. When compared to couples that failed to achieve pregnancy by ovulation induction, the couples who were able to achieve pregnancy by ovulation induction had significantly higher female age ($p=0.003$), higher male age ($p=0.012$), longer marital duration ($p=0.036$), higher frequency of surgery ($p=0.001$) and cesarean delivery ($p=0.003$). The couples that failed to achieve pregnancy and the couples who were able to achieve pregnancy by ovulation induction were found to have statistically similar serum concentrations of vitamin D (13.9 ± 6.0 mg/l vs 13.2 ± 5.9 mg/l, $p=0.584$). Similarly, ongoing pregnancies by ovulation induction and the remaining pregnancies were statistically similar with respect to serum levels of vitamin D (14.9 ± 5.4 mg/l vs 11.5 ± 6.7 mg/l, $p=0.064$). A statistically significant positive correlation was detected between basal prolactin levels and serum concentration of vitamin D at the day of HCG administration ($r=0.282$, $p=0.004$). There was a statistically significant negative correlation between basal thyroid stimulating hormone levels and serum concentrations of vitamin D at the day of HCG concentration ($r=-0.263$, $p=0.008$). Based on logistic regression analysis, female age, male age, marital duration and surgical history were identified as independent prognostic factors for achieving clinical pregnancy (respectively $p=0.040$, $p=0.013$, $p=0.040$ and $p=0.001$). Vitamin D level was not defined as an independent prognostic factor for achieving either clinical pregnancy or ongoing pregnancy.

Conclusion: This study concludes that serum concentrations of vitamin D do not exert significant effects on the success of ovulation induction cycles. However, this conclusion should be evaluated carefully and confirmed by studies with similar samples and designs before this conclusion has been addressed as a clinical practice point. The major reason for this recommendation is the existence of power limiting factors which are relatively small sample size, inability to draw a receiver operating curve, absence of longitudinal data and lack of data related with seasonal change of vitamin D concentrations. The inclusion of all patients who received different pharmacological agents and all patients who underwent IUI might lead to

heterogeneity. Large scale and prospective studies with well planned design and standardization should be conducted to clarify the effects of serum vitamin D concentrations on clinical pregnancy and live birth ratios in infertile women undergoing ovulation induction.

Keywords: vitamin D, infertility, ovulation induction



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	I
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	II
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	X
KISALTMALAR.....	XII
TABLOLAR DİZİNİ.....	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNFERTİLİTE.....	2
2.1.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	3
2.1.2. Kadın İnfertilitesi.....	4
2.1.2.1. Ovulasyon Bozuklukları	4
2.1.2.2. Tubal-Peritoneal Hastalıklar.....	6
2.1.2.3. Uterus Faktörü.....	7
2.1.2.4. Servikal Faktör.....	9
2.1.2.5. Endometriozis.....	9
2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite.....	9
2.1.4. Erkek İnfertilitesi	10
2.2. Ovulasyon İndüksiyonu.....	16
2.2.1. Klomifen Sitrat	17
2.2.2. Metformin.....	19

2.2.3. Aromataz İnhibitörleri	20
2.2.4. Gonadotropinler.....	22
2.3. D Vitamini.....	24
2.3.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler.....	24
2.3.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması.....	25
2.4. Folikül Gelişiminde D Vitaminin etkisi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Etik Onay.....	29
3.2. Çalışmanın Amacı.....	29
3.3. Çalışma Tasarımı.....	30
3.4. Klinik Değerlendirme.....	31
3.5. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUC	56
7. KAYNAKÇA.....	57

KISALTMALAR

FSH: folikül uyarıcı hormon

GnRH: gonadotropin salgılatıcı hormon

HCG: human koryonik gonadotropin

IUI: intrauterin inseminasyon

IVF: in vitro fertilizasyon

LH: luteinizan hormon

OHSS: over hiperstimülasyon sendromu

PKOS: polikistik over sendromu

RT-PCR: gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Over Rezervi Belirteçleri

Tablo 2.2: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına göre Normal Semen Parametreleri

Tablo 2.3: Erkek İnfertilitesi Nedenleri

Tablo 2.4: Over Dokusundaki D Vitamini Metabolizması

Tablo 4.1: İnfertil Çiftlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 4.2: Kadın Hastaların Tıbbi Özgeçmişleri

Tablo 4.3: Kadın Hastaların Cerrahi Özgeçmişleri

Tablo 4.4: Çiftlerin İnfertilite ile İlgili Klinik Özellikleri

Tablo 4.5: Ovulasyon İndüksiyonu Siklusları ile İlgili Özellikler

Tablo 4.6: Ovulasyon İndüksiyonu Sikluslarının Başarısı

Tablo 4.7: Klinik Gebelik Durumuna göre İnfertil Çiftlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 4.8: Klinik Gebelik Durumuna göre Çiftlerin İnfertilite ile İlgili Klinik Özellikleri

Tablo 4.9: Klinik Gebelik Durumuna göre Ovulasyon İndüksiyonu Sikluslarının Özellikleri

Tablo 4.10: Devam Eden Gebelik Durumuna göre İnfertil Çiftlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 4.11: Devam Eden Gebelik Durumuna göre Çiftlerin İnfertilite ile İlgili Klinik Özellikleri

Tablo 4.12: Devam Eden Gebelik Durumuna göre Ovulasyon İndüksiyonu Siklusları

Tablo 4.13: Klinik Gebelik ve Devam Eden Gebelikler için Lojistik Regresyon Analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Olgun spermin şematik görüntüsü

Şekil 2.2. Aromataz inhibitörlerinin ve anti-östrojenik ajanların etki mekanizması

Şekil 2.2. Aromataz inhibitörlerinin etki mekanizması

Şekil 2.3. D vitamini sentezi ve metabolizması

Şekil 4.1. HCG gününde D vitamini ve bazal prolaktin düzeyleri arasındaki anlamlı ve pozitif korelasyon

Şekil 4.2. HCG gününde D vitamini ve bazal TSH düzeyleri arasındaki anlamlı ve negatif korelasyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bir kadınla bir erkekten oluşan çiftin düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. Düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girme süresi, 35 yaşından büyük kadınlar için 6 ay olarak belirlenmiştir (1). İnfertilite nedenleri arasında ovulasyon bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal hastalıklar (%30-40), erkek faktörü (%30-40) ve uterus hastalıkları yer almaktadır. Çiftlerin %20-30'unda infertilite yaratabilecek bir neden bulunamaz ve dolayısıyla bu hastalar 'açıklanamayan infertilite' tanısını alırlar(1).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve hiperprolaktinemi olarak belirlenen dört ana hastalık grubu, anovulasyon başta olmak üzere ovulasyon bozukluklarına neden olmaktadır. Anovulasyon nedeni tespit edildikten sonra ovulasyon indüksiyonu için en uygun tedavi ajanı ve yöntemi seçilir. Ovulasyon indüksiyonu, anovulasyon belirlenen olgularda ovulasyonu sağlamak için uygulanan tedavi yöntemlerini ifade eder. Ovulasyon indüksiyonu, anovulasyon saptanan olgularda, farmakolojik ajanlar kullanarak monofoliküler gelişimi ve ardından ovulasyonu sağlamayı hedefler (2)

D vitamini, ağırlıklı olarak deride ultraviyole ışığına maruz kalındığında sentezlenen ve ayrıca beslenme yoluyla alınabilen bir sekosteroid hormondur. Biyolojik olarak etkin D vitamini, hedef hücrelerdeki özgül D vitamini reseptörlerine bağlanır ve çok sayıda hücreyel yolağı düzenleyen genlerin aktifleşmesine yol açar. Bu bilgiden hareketle, 1980'lerin başında yapılan çalışmalarda, D vitamininin overlere doğrudan etki edip etmediği araştırılmıştır. Daha sonra gerçekleştirilen hayvan modeli çalışmalarında ve klinik araştırmalarda D vitamininin foliküler gelişimde ve oosit olgunlaşmasında rolü oynayıp oynamadığı değerlendirilmiştir. Buna karşılık, D vitamininin hem üreme sistemi hem üreme sistemini denetleyen merkezi sinir sistemi ve endokrinolojik bezler dahil olmak üzere çeşit sistemler üzerindeki etkileri ile ilgili olarak yayımlanan veriler yetersiz ve çelişkilidir (3).

Bu tez çalışması, ovulasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda, serum D vitamini düzeyleri ile öncü folikül büyüklüğü ve oluşma süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite, bir kadınla bir erkekten oluşan çiftin düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. Tek bir kişiyi değil, çiftleri ilgilendiren bir sağlık sorunu olan infertilite, çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (2, 5). İnfertilite tanımı yapılırken, düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girme süresi, 35 yaşından büyük kadınlar için 6 ay olarak belirlenmiştir. Kırk yaş ve üzerindeki kadınların ise doğurganlık açısından acilen değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilir (6).

Primer infertilite, hiç gebelik elde edilememesi olarak tanımlanırken sekonder infertilite, canlı doğum, abortus ve ektopik gebelik de dahil olmak üzere en az bir pozitif gebelik testi sonrası gebelik elde edilememesi olarak açıklanır. Sekonder infertilite için en az bir gebelik sonrasında, en az altı ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebe kalınmaması tanımı da yapılır.

Fekundabilite, düzenli ve korunmasız olarak cinsel ilişkiye giren sağlıklı bir çiftin menstrüel siklus başına gebe kalma olasılığıdır. Fekundite ise düzenli ve korunmasız olarak cinsel ilişkiye giren sağlıklı bir kadının menstrüel siklus başına canlı doğum yapabilme yeteneğidir. Yaklaşık %25 olarak hesaplanan fekundabilite, kümülatif olarak, 6. ayda %70'e, birinci yılın sonunda %80'e ve bir yılın üzerinde %90'a çıkmaktadır. Bu nedenle, bilinen sağlık problemi olmayan, düzenli olarak cinsel ilişkiye girebilen ve doğurganlık çağında bulunan bir çifti infertil olarak değerlendirip profesyonel yardıma yönlendirmek için en az bir yıl beklemek gerekir (2).

Gelişmekte olan ülkelerde infertilite oranının nispeten fazla olması, sağlık hizmetlerine ulaşmanın zorluklarından ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygın olmasından kaynaklanabilir. Gelişmiş ülkelerde ise, eğitim ve kariyer olanaklarının fazlalığından dolayı kadınların evlenmemesi, geç yaşta evlenmeleri, geç yaşta ve az sayıda doğum yapmaları gibi sosyolojik faktörler infertiliteye sebep olabilir (7).

2.1.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilite tedavisi için başvuran çiftler öncelikle beraber ve bütünsel değerlendirilmelidir. Her iki eşin de değerlendirme sırasında muayenede olmaları gerekir. İnfertilite değerlendirmesinde ayrıntılı öykü almak çok önemlidir. Çiftlerin aile öyküleri, yaşam tarzı alışkanlıkları, cinsel ilişki sıklıkları, kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve kontraseptif yöntemleri sorgulanmalıdır. Buna ek olarak, kadınların menstrüel siklus düzenleri, önceki gebeliklerinin sonuçları, geçirilmiş pelvik hastalıkları, geçirilmiş pelvik ve diğer cerrahiler not edilmelidir. Kadınların boyları ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplanmalıdır (8).

İnfertil çift değerlendirilirken semen analizi yapılmalı, ovulasyon doğrulanmalı ve her iki Fallop tüpünün açık olduğu saptanmalıdır. İnfertilite dışı inceleme, kızamıkçık bağışıklık testini de kapsamalıdır (9). İnfertilite nedenleri arasında ovulasyon bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal hastalıklar (%30-40), erkek faktörü (%30-40) ve uterus hastalıkları yer almaktadır. Çiftlerin %20-30'unda infertilite yaratabilecek bir neden bulunamaz ve dolayısıyla bu hastalar 'açıklanamayan infertilite' tanısını alırlar (2, 10).

Değerlendirme yapan hekimin infertil çiftleri ayrıntılı olarak bilgilendirmesi gerekir. Sağlıklı bir çiftin her menstrüel siklusta %20 oranında gebelik elde edebildiği, gebeliklerin çoğunun ovulasyonu takip eden 6 gün içinde gerçekleştiği, dolayısıyla zamanlanmış cinsel ilişkinin gebelik şansını arttırdığı ve doğru zamanlanan cinsel ilişki ile gebelik oluşma şansının %35'e çıktığı anlatılmalıdır. Bundan başka, şişmanlığın hem erkek hem kadın doğurganlığını olumsuz yönde etkilediği vurgulanmalıdır. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² ve üzerinde olması olarak tanımlanan şişmanlık, infertilite ve gebelik kayıpları ile yakından ilişkilidir (8). Aynı şekilde, doğurganlığı olumsuz etkileyen önemli bir başka etken olan sigaranın zararları da çiftlere açıklanmalıdır. Bununla birlikte, çiftler sigarayı bırakmaları yönünde teşvik edilmelidir (11).

2.1.2. Kadın İnfertilitesi

Dünya Sağlık Örgütü, gelişmiş ülkelerdeki infertilite olgularından %37'sinin kadından, %8'inin erkekten ve %35'inin hem kadından hem erkekten kaynaklandığını bildirmektedir. Kadın yaşının 35 üzerinde olmasının yanı sıra öykü ve fizik muayenede farklı bulguların saptanması da acilen araştırılması gereken durumlar olarak kabul edilir.

Kadınlarda infertilite prevalansı yaş ilerledikçe artar. Bu nedenle; 35-40 yaş arası kadınlar 6 aylık gözlem sonrasında ve 40 yaş ve üzeri kadınlar ise bir an önce değerlendirilmeye tabi tutulmalıdır. Bunun dışında; menstrüel düzensizliği belirgin kadınlarda, cinsel işlev bozukluğu sebat eden çiftlerde, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü varlığında, evre 3-4 endometriozisi olan kadınlarda, kanser tedavisi için kemoterapi almış ve/veya genital cerrahi geçirmiş erkeklerde ve kadınlarda, bilinen erkek faktörü varlığında ve anabolik steroid kullanmış erkeklerde acilen değerlendirme yapılmalıdır.

Kadın infertilitesinde en sık karşılaşılan neden, ovulasyon bozukluklarıdır. Kadın infertilitesi olgularının %25'inde ovulasyon bozuklukları mevcutken %15'inden endometriozis, %12'sinden pelvik adezyonlar, %11'inden tubal tıkanıklık, %11'inden diğer tubal patolojiler ve %7'sinden hiperprolaktinemi sorumludur (12).

2.1.2.1.Ovulasyon Bozuklukları

Ovulasyon bozuklukları, kadın infertilitesinin yaklaşık %25'inden sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü; anovulasyona neden olan bozukluk ve hastalıkları, hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm ve sonradan eklenen hiperprolaktinemi alt başlıkları altında sınıflandırmıştır (13). Bu sınıflandırmaya göre,
GRUP 1- Hipogonadotropik Hipogonadizm: İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm olarak da bilinen bu doğumsal hastalık, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) yetmezliği sonucu ortaya çıkabilir. Anosminin eşlik ettiği doğumsal GnRH yetmezliği ise Kallman sendromu olarak adlandırılır.

GRUP 2- Normogonadotropik Hipogonadizm: Normogonadotropik anovulasyon olgularının %85'inde polikistik over sendromu (PKOS) bulunur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biri olan PKOS, normogonadotropik anovulasyonun birincil nedenidir. Rotterdam ölçütleri temel alındığında oligo/anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over görünümü koşullarından en az ikisinin görülmesiyle PKOS tanısı konulabilir. PKOS tanısını doğrulamak için doğumsal adrenal hiperplaziyi, androjen salgılayan tümör varlığını veya Cushing sendromunu dışlamak gerekir.

GRUP 3- Hipergonadotropik Hipogonadizm: Prematür over yetmezliği olgularında oosit havuzu belirgin olarak küçülmüştür. Östrojen eksikliğine bağlı kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz riskinin olduğu bu hastalar, ovulasyon indüksiyonuna kötü yanıt verir.

GRUP 4- Hiperprolaktinematik anovulasyon: Prolaktin yüksekliği, GnRH salınımını ve buna bağlı olarak gonadotropin salınımını baskılar. Serum gonadotropin düzeyleri genellikle normaldir veya düşüktür. Tanı için ayrıntılı öykü alınmalı ve kranial görüntüleme yapılmalıdır. Tedavide dopamin agonistleri olan bromokriptin veya kabergolin kullanılmaktadır (3).

Menstrüel öykü, mittelschmerz ağrısı, ovulasyon sonrası gelişen klinik belirtiler, bazal vücut ısısı takibi, pozitif üriner luteinizan hormon (LH) tespiti, midluteal progesteron ölçümünün >3 ng/ml olması, transvajinal ultrasonografi ile korpus luteumun görülmesi ve endometrial biyopsi sonucunun sekretuar endometrium çıkması ile ovulasyon tespit edilebilir. Ancak hiçbiri ovulasyonu tek başına kanıtlamaz; ovulasyonun tek kanıtı, aynı siklus sonu görülen pozitif gebelik testidir.

İntrauterin dönemde 6-7 milyon oogonyum bulunmaktadır. Oogonyumlar birinci mayoz bölünmesine uğrayıp oosit olduktan sonra sayıları doğumda 1-2 milyona ve pubertede üç ila beş yüz bine geriler. Kırklı yaşlarda 25000'e düşen folikül sayısı, menopoza sırasında 1000'den az olmuştur. Folikül havuzunun küçülmesiyle beraber inhibin B salınımı azalır ve dolaylı olarak folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri artar. Erken foliküler fazda hızla artan FSH, öncü folikül seçilimi sürecinin hızlanmasına sebep olur. Bu durum, foliküler fazın kısalmasına ve menstrüel kanamaların düzensizleşmesine sebep olur (14). Kadın yaşı ilerledikçe hem folikül sayısı hem oosit kalitesi azalır. Mayoz bölünme sonrası

ayrılmamanın artması, germ hücrelerin daha çok hasara uğraması ve oositleri çevreleyen granuloza hücrelerinin bozulmasının oosit kalitesini azalttığı düşünülmektedir. Tablo 1’de sıralanan over rezerv belirteçleri, folikül havuzunun büyüklüğü ve oosit kalitesi hakkında bilgi edinmek için kullanılır (15).

Tablo 2.1. Over Rezervi Belirteçleri

<ul style="list-style-type: none">• Yaş• FSH düzeyi• Antral folikül sayısı• Anti-Müllerian hormon düzeyi

2.1.2.2. Tubal – Peritoneal Hastalıklar

Tubal ve peritoneal hastalıklar, infertilite olgularının %25-35’inden sorumludur. Salpenjit olguları ise, tubal-peritoenal faktörün hastalıkların %50’sini meydana getirir (16). Proksimal tubal obstrüksiyon, distal tubal obstrüksiyon ve hidrosalpenks sık karşılaşılan tubal patolojilerdir. Tubal patolojiler, sperm veya oositin hareketliliğine engel olur; tubal içeriğin retrograd regurjitasyonuna yol açarak implantasyonu olumsuz etkiler. Proksimal tubal faktör, spazmdan da kaynaklanabileceği için her zaman anatomik tıkanıklığı yansıtmayabilir (17).

Tubal faktörün yönetiminde, tubal sterilizasyon yaptırıp bundan pişmanlık duyan genç hastalar için rekonstruktif cerrahi yöntemler tercih edilirken, daha ileri yaş grubu hastalar için in vitro fertilizasyon (IVF) önerilmektedir. Uygun olarak seçilmiş adaylarda, mikrocerrahi yöntemi ile tüplerin rekanalizasyonu işlemi sonucu konsepsiyon oranları genellikle %45 ile %82 arasında değişmektedir. Buna rağmen, tubal oklüzyon onarım cerrahisine kıyasla, gebelik şansını iki kat arttırdığı bildirilmiştir (2).

Tubal faktörün değerlendirilmesinde ilk tercih edilen tanı yöntemi histerosalpingografi'dir. Benzer amaçla, histerosalpingokontrast sonografi ve sono-histerosalpingografi gibi diğer tanısal testlerden de yararlanılabilir. Tubal faktör için altın standart tanı yöntemi, laparoskopik kromopertübasyon ya da fluoroskopik/histeroskopik selektif tubal kanülasyondur. Laparoskopik kromopertübasyon işlemi sırasında Fallop tüplerinin renkli bir sıvı olan metilen mavisi ile yıkanması, tubal açıklığın kesin olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Tubal faktör tanısı için kullanılan bu testler, bu hastalığın tedavisi için de imkân sunmaktadır (18).

Klamidya antikör testi, tubal faktörü değerlendirmede kullanılan, ucuz ve minimal girişimsel olan bir diğer yöntemdir. Bu test, tubal hastalık geçirmiş olma ihtimali yüksek seyreden ve laparoskopi ile değerlendirilmeyi hak eden kadınları taramak için kullanılır (19).

2.1.2.3. Uterus Faktörü

Uterusun doğumsal anomalileri, leiomyomlar, endometrial polipler, uterus içi yapışıklıklar ve kronik endometrit, infertiliteye neden olabilir. Uterus kavitesi; transvajinal ultrasonografi, histerosalpingografi, salin histerosonografi ve histeroskopi ile değerlendirilebilir (20-23).

Uterusun doğumsal anomalileri; sıklık sırasına göre uterus septumu (%3), arkuat uterus (%2), bikornuat uterus (%1.1), unikornuat uterus (%0.5) ve didelfis uterus (%0.3) olarak sıralanabilir (20, 21). Uterus septumu; infertilite, birinci ve ikinci üç ayda gebelik kayıpları, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, fetal malprezentasyon ve obstetrik komplikasyonlarla en yüksek oranda ilişkili olan doğumsal malformasyondur. Uterus septumları histeroskopi ile başarılı şekilde tedavi edilmekte ve cerrahi sonrası canlı doğum oranı anlamlı olarak yükselmektedir. Uterus anomalilerine üriner sistem anomalileri eşlik edebileceği için böbrekler ve toplayıcı sistem de görüntülenmelidir (21-23).

Leiomyomlar, uterusun düz kasından köken alan benign tümörlerdir. Uterus kavitesini dolduran intramural myomlar ve submukoz myomlar implantasyon oranlarını düşürürken uterus kavitesi ile ilişkisiz olan intramural myomlar ve

subseroz myomlar doğurganlığı etkilememektedir (24). Serviksin yerinin değişmesi, uterus kavitesinin büyümesi veya şekil değiştirmesi ile spermlerin geçişinin güçleşmesi, fallop tüplerindeki interstisyel segmentin tıkanıklığı, overlerin yer değiştirmesiyle oositlerin daha zor yakalanması, uterus kontraktilesinin bozulması nedeniyle embriyonun zor taşınması, uterus kan akımının bozulması veya kronik endometrit nedeniyle implantasyonun engellenmesi, leiomyomlarla ilişkili infertiliteye neden olabilir (25). Submukoz myom ve/veya intrakaviter bası yapan intramural myom saptanan hastalar, cerrahi girişim için en uygun adaylardır (24, 25).

Endometrial poliplerin infertil kadınlardaki prevalansı kesin olarak bilinmemektedir (30). Mevcut kanıtlar, polipektominin infertil kadınlarda üreme başarısını arttırabileceğini düşündürmektedir. Endometrial polip tedavisi, polipin boyutuna, ilişkili semptomlara ve fark edilmesine yol açan koşullara bağlı olarak kişiselleştirilmelidir (31, 32).

Uterus içi yapışıklıklar, genellikle endometriumun travmaya uğraması veya enfeksiyon geçirmesi ile meydana gelen inflamasyon sonucu oluşur (26). Etkilenmiş olguların %90'ında, abortus veya doğum sonrasında, konsepsiyon ürünlerinin uterus içinde kalması nedeniyle yapışıklıklar ortaya çıkmakta ve bu yapışıklıklar, amenore ve infertiliteye sebep olmaktadır (27). Uterus kavitesi içinde oluşan yapışıklıkların ayrılması için en uygun yöntem histeroskopidir. Cerrahi sonrası dönemde yapışıklıkların tekrarlamaması için bakırlı rahim içi araç ve balon kateter gibi mekanik gereçler kullanılabilir. Ayrıca östrojen ve progesteron tedavi uygulanarak endometriumun iyileşmesi hızlandırılabilir (28, 29).

İnfertiliteye yol açan ve uterusu etkileyen tek işlevsel bozukluk olan kronik endometrit, endometriumun işlevselliğini ve reseptivitesini olumsuz yönde etkiler (20-23).

2.1.2.4. Servikal Faktör

Servikal mukus, vajinadaki ejakülatın spermleri yakalamayı, korumayı, beslemeyi ve depolamayı kolaylaştırır (33). Menstrüel siklusun ortasında, servikal mukusun miktarı ve akışkanlığı artarak sperm transportunu kolaylaştırır. Serviksin doğumsal malformasyonları ve travmaları mukus üretiminin bozulmasına neden olarak fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Servikal faktörün tanısı için kullanılan post-koital testin tanı değeri düşüktür. Günümüzde servikal faktör tedavisi için intrauterin inseminasyon (IUI) ve IVF uygulamaları tercih edilmektedir.

2.1.2.5. Endometriozis

Endometriozisli kadınlarda fekundabilite oranı %2 ile %10 arasında değişmektedir. Endometriozis olgularında, pelvik yapışıklıklara ikincil olarak meydana gelen anatomik distorsiyon, endometriomaların overlerde yol açtığı doku hasarı ve sitokin artışı, endometriomaların cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle ortaya çıkan over hasarı; ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyonu olumsuz yönde etkileyerek infertiliteye yol açabilir (34).

2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite tanısı, sistematik bir değerlendirme sonucu etyolojinin tespit edilemediği durumlarda konulan bir dışlama tanısıdır. Açıklanamayan infertilite insidansı, tanı kriterlerine bağlı olarak infertil popülasyonlar arasında %10 ile %30 arasında değişmektedir. Açıklanamayan infertilite tanısı koymak için ovulasyon işlevlerinin ve spermogram testinin normal olarak değerlendirilmesi, over rezerv testlerinde saptanabilir bir bozukluk bulunmaması, uterus kavitesinin ve tubaların doğal olması gerekir. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde gebelik oranlarını etkileyen asıl değişkenler, kadın yaşı ve infertilite süresi olarak bildirilmiştir. Kadın yaşı arttıkça ve infertilite süresi uzadıkça gebelik şansı

azalmaktadır. Açıklanamayan infertilite tanısı konulan çiftlerde, siklus başına %4 olarak ifade edilen kendiliğinden gebelik olasılığı, infertilite süresi uzadıkça düşmektedir. Açıklanamayan infertilitenin en olası nedenleri; ileri kadın yaşı, immünolojik bozukluklar, hafif derecede tubal hastalık, minimal veya hafif şiddette endometriozis olarak belirlenmiştir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI ya da IVF, açıklanamayan infertilite olgularında en sık uygulanan tedavi yöntemleridir (35).

2.1.4. Erkek İnfertilitesi

Erkek faktörünün değerlendirilmesi, kadın faktörünün değerlendirilmesiyle eş zamanlı yapılmalı ve ayrıntılı öykü alınmasıyla başlamalıdır. Erkek faktörünün infertil çiftlerin en az yarısına katkıda bulunduğu ve çiftlerin % 15 ile % 20'sinde infertilitenin tek nedeni olduğu bilinmektedir (36).

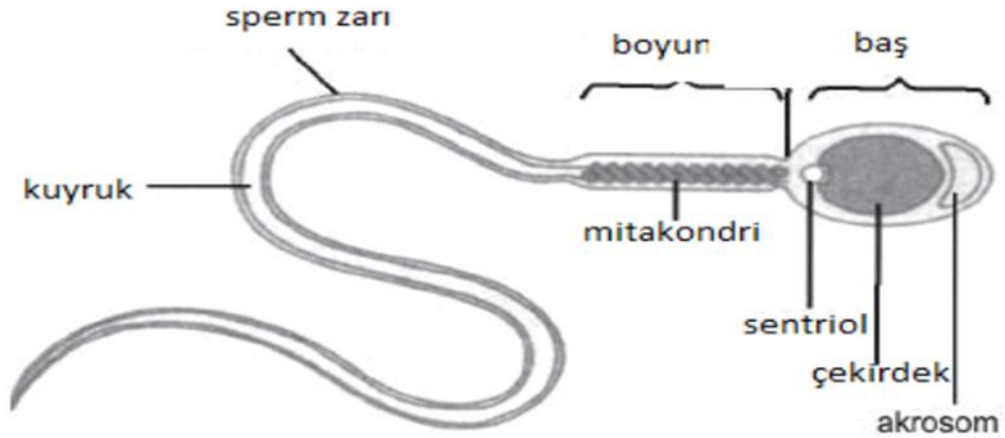
Erkek faktörü değerlendirilirken ayrıntılı öykü alınır. Erkek partnerin puberte yaşı, geçirdiği enfeksiyonlar, mesleği, çevresel maruziyete mağdur kalıp kalmadığı, cinsel öyküsü, infertilite süresi, kullandığı ilaçları ve cerrahi öyküsü sorgulanır. Öyküsünde anormallik saptanan veya semen analizi normal dışı olarak bildirilen olgularda, üroloji uzmanı tarafından fizik muayene gerçekleştirilir. Fizik muayenesinde penis ve üretral meatusun yeri değerlendirilir; testis ölçümünün ve palpasyonunun yanı sıra varikosel muayenesi yapılır. Bundan başka, vas deferens ve epididimis ile ikincil cinsiyet özellikleri değerlendirilir ve rektum muayenesi gerçekleştirilir.

Erkek infertilitesinin temel değerlendirilmesi, semen analizine dayalıdır. Semen analizinde değerlendirilen parametrelerin normal referans aralıkları, Dünya Sağlık Örgütü tarafından beyan edilmiştir (Tablo 2). İdeal semen analizi için iki günlük cinsel perhiz sağlanmalı ve semen örneği bir saatte laboratuvara ulaştırılmalıdır (37).

Tablo 2.2: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasına göre Normal Semen Parametreleri

Parametre	Referans Aralığı
Hacim	1,5 ml (1,4–1,7)
Toplam sperm sayısı	39×10^6 (33–46)
Sperm konsantrasyonu	$15 \times 10^6/\text{ml}$ (12–16)
Toplam motilite	% 40 (38–42)
İleri doğrusal motilite	% 32 (31–34)
Canlılık	% 58 (55–63)
Sperm morfolojisi	% 4 (3–4)

Fertilizasyona hazır bir spermin hareketli olması, uygun pH değerine sahip olması, zona pellusida ve vitelin membranı tanıyıp bağlanacak proteinleri bulundurması, akrozomal enzimleri içermesi ve DNA içeriğinin bulunması gerekir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Olgun spermin şematik görüntüsü

Spermatogenez, primordial germ hücrelerinden sperm üretimidir. Spermatogonyumlardan olgun spermlerin oluşması için gereken süre yaklaşık 75 gündür. Fertilizasyon için gereken spermatogenez basamakları, sırasıyla

maturasyonu, kapasitasyonu, hiperaktivasyonu, zona pellusidaya bağlanmayı, akrozom reaksiyonunu, spermoosit membran füzyonunu, kromatin decondensasyonunu ve erkek – kadın pronukleuslarının füzyonunu içerir. Tüm bu basamakların gerçekleşebilmesi için normal genetik yapıya ve hormonal aksa gerek duyulur (38). Spermatogenezin hormonal kontrolü, pulsatil olarak salınan GnRH tarafından uyarılan hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) ile sağlanır. Hipotalamus-hipofiz-testis aksında negatif geri besleme kontrol sistemi vardır. Yüksek serum testosteron düzeyleri GnRH ve LH salınımını baskılayarak, fizyolojik testosteron düzeyleri FSH üzerinde baskılanma yaratmaz. FSH uyarısı ile Sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B, hipofizden FSH salınımını baskılar (39).

Tablo 3’te görüldüğü üzere, erkek infertilitesine neden olan hastalıklar dört grupta incelenebilir (2):

- (1) Hipotalamus-hipofiz bozuklukları, pretestiküler bozuklukları ve sekonder hipogonadizmi içerir. Erkek faktörü olgularının %1-2’sinden sorumludur. Pretestiküler nedenlerden en sık görüleni idiopatik izole gonadotropin eksikliğidir (40). Pretestiküler nedenler, diğer nedenlere göre daha iyi prognoza sahiptir ve sıklıkla tıbbi yöntemlerle tedavi edilebilirler.
- (2) Testiküler bozukluklar, primer spermatogenez başarısızlığını ve primer gonadal yetmezliği kapsar. Erkek faktörü olgularının %30-40 kadarından sorumludur. Hipergonadotropik hipogonadizmin sebep olduğu primer gonadal yetmezliğin en sık sebebi Klinefelter sendromudur (41). Testiküler bozukluklar genelde kötü prognoza sahiptir (2).
- (3) Post-testiküler bozukluklar, sperm transport bozukluklarını içerir. Erkek faktörü olgularının %10-20 kadarından sorumludur. Post-testiküler nedenlere örnek olarak %1-2 sıklığında görülen kistik fibrozis ve Kartagener sendromu gibi genetik hastalıklar verilebilir (42).
- (4) İdiopatik olgular, erkek faktörünün %40-50’sinden sorumludur.

Semen analizi, erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Standart semen analizi; hacim, pH, renk, koku, koagülasyon, lifefaksiyon, viskozite, konsantrasyon, hareketlilik, morfoloji, lökosit sayımı ve immatür germ hücre gibi parametreleri içerir. Semen analizinin fiziksel parametreleri aşağıda sıralanmıştır:

- (1) Hacim: Üç ila beş günlük cinsel yoksunluk sonrası 2-6 ml kadardır.
- (2) pH: 7.2 ile 7.8 arası değerler normal kabul edilir.
- (3) Renk: Gri opak renktedir ancak cinsel yoksunluk süresi artarsa sarımsı renk alır. Konsantrasyon düşerse açık/sulu renk alırken konsantrasyon artarsa bulanıklaşır.
- (4) Koku: Atkestanesi ağacı çiçeği kokusu duyulur. Kötü koku, enfeksiyon göstergesidir.
- (5) Koagülasyon: Ejakülasyon sonrası semenin sıvı halden yarı katı hale geçmesidir. Koagülasyon olmadığında seminal vezikülün ve vas deferensin yokluğundan şüphelenilir.
- (6) Likefaksiyon: Koagüle olan semen 5-20 dakika içinde likefiye olur. Bu süreç, prostattan salınan proteolitik bir enzim olan fibrinolizinle gerçekleşir. Likefaksiyon varlığı, prostat işlevlerinin normal seyrettiğini gösterir.
- (7) Viskozite: Likefiye olan semen pipete çekildikten sonra damlatılır ve bir iplikçik oluşması sağlanır. Bu iplikçikğin boyunun 20 mm'ye kadar uzaması normalden 20-40 mm arası hafifçe artmış, 40-80 mm arası oldukça artmış ve 80 mm üstü ise çok artmış viskozite olarak değerlendirilir. Artmış viskozite, genital traktusta, prostatta veya seminal vezikülde olan bir enfeksiyonu gösterir. Uygunsuz plastik kap kullanımı ve sık ejakülasyon da viskoziteyi arttırabilir.

Tablo 2.3: Erkek İnfertilitesi Nedenleri

<u>HİPOTALAMUS-HİPOFİZ BOZUKLUKLARI</u>
İdiopatik izole gonadotropin eksikliği
Kallmann sendromu (konjenital GnRH eksikliği)
Tek gen mutasyonları (GnRH ve FSH reseptör transkripsiyon faktör kusurları)
Hipotalamus ve hipofiz tümörleri (makroadenom, kraniofaringioma)
Kronik hastalık/Malnutrisyon
İnfiltratif hastalıklar (sarkoidozis, histiositozis, transfüzyon siderozis, hemokromatozis)
Hiperprolaktinemi
Enfeksiyonlar (menenjit)
Şişmanlık
İlaçlar (androjenler, östrojenler, GnRH analogları, opiatlar, glukokortikoidler)

TESTİKÜLER BOZUKLUKLAR

Klinefelter sendromu

Y kromozom delesyonu

Tek gen mutasyonları ve polimorfizmler (androjen, östrojen ve FSH reseptör mutasyonları)

Kronik hastalıklar (böbrek yetmezliği, siroz, kanser, amiloidoz, orak hücreli anemi, vaskülit)

Çevresel toksinler (sıcaklık, sigara, metaller, organik çözücüler, böcek öldürücüler)

Kriptoorşidizm

Varikosel

Radyasyon

Enfeksiyonlar (viral orşit, lepra, tüberküloz)

İlaçlar (alkol, simetidin, anti-androjenler, alkilleyici ajanlar)

POST-TESTİKÜLER BOZUKLUKLAR (SPERM TRANSPORT BOZUKLUKLARI)

Ejakülasyon bozuklukları (spinal kord hastalıkları, otoimmün disfonksiyon)

Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon

Doğumsal bilateral vas deferens yokluğu (kistik fibrozis mutasyonuna ikincil)

Vas deferens obstrüksiyonuna neden olan enfeksiyonlar (gonore, klamidy, tüberküloz)

Kartagener sendromu (primer siliyer diskinezi)

Young sendromu

Vazektomi

İDİOPATİK

Semen analiziyle tespit edilen bozukluklar aşağıdaki gibi tanımlanır:

- (1) Aspermi: Hiç ejakülatın olmaması durumudur.
- (2) Azospermi: Ejakülatta sperm olmamasını ifade eder.
- (3) Oligozoospermi: Sperm sayısının <15 milyon/ml ve toplamda <39 milyon olmasıdır.
- (4) Astenozoospermi: İleri hareketli sperm oranının %32'den az olmasıdır.
- (5) Teratozoospermi: Normal morfolojiye sahip sperm oranının <%4 olmasıdır.

- (6) Nekrozoospermi: Tüm spermilerin hareketsiz ve ölü olmasıdır.
- (7) Lökostospermi: Lökosit sayısının artmasıdır.
- (8) Globozoospermi: Tüm spermilerin yuvarlak başlı ve akrozomsuz olmasıdır.

Standart semen analizi parametrelerinin hiçbiri sperm fertilizasyon kapasitesini göstermede özgül değildir ve bu nedenle, standart semen analizi, erkek faktörü tanısında yetersiz kalabilir. Dolayısıyla sperm fonksiyon testlerine gereksinim duyulur (43). Dünya Sağlık Örgütü tarafından araştırma testleri olarak adlandırılan sperm fonksiyon testleri, spermere ait fertilizasyon potansiyelinin in vitro incelenmesini amaçlar (44). Sperm fonksiyon testleri; bilgisayar yardımlı sperm analizini, akrozom reaksiyonunu, zona pellusida bağlanma testini, hamster oosit penetrasyon testini, hipoosmolar şişme testini (HOST), reaktif oksijen radikallerini, mitokondriyal aktivite testlerini ve DNA hasarı testlerini kapsar.

Erkek faktörünün endokrinolojik değerlendirmesinde serum testosteron, LH ve FSH seviyeleri ölçülmelidir. Serum testosteron konsantrasyonu düşükken, serum FSH ve LH seviyeleri yüksekse primer hipogonadizm tanısı konulur. Serum testosteron, FSH ve LH konsantrasyonları düşük veya normale sekonder hipogonadizm tanısına ulaşılır. Sperm sayısı ve serum LH düzeyi düşük olan erkeklerde dışarıdan anabolik veya androjenik steroidlerin kullanımı düşünülmelidir. Serum testosteron konsantrasyonu düşük olan ve serum LH seviyesi normal veya düşük olan erkeklerde ise serum prolaktin düzeyi ölçülmelidir. Testis hacmi normal olduğu, serum FSH, LH ve testosteron seviyeleri normal aralıkta ölçüldüğü halde azospermi saptanan olgularda ise obstrüktif azospermiden şüphe edilmelidir (48).

İnfertil erkeklerin yaklaşık %10-18'inde Y kromozomu mikrodelesyonu vardır. AZFa veya AZFb bölgelerindeki tam delesyon, azospermiye ve “sertoli cell only” sendromuna neden olur. Bu bölgelerin parsiyel delesyonu veya AZFc bölgesinin tam delesyonu ise hipospermatogenezisten “sertoli cell only” sendromuna kadar değişik fenotiplere neden olur ve şiddetli oligozoospermi veya azospermi ile kendini gösterir. Bu delesyonlar, sperm konsantrasyonu en az 5 milyon/ml olarak ölçülen erkeklerde nadiren görülür (45). Sperm konsantrasyonu 10 milyon/ml'den düşük olan olgularda karyotip analizi gerçekleştirilmelidir. Şiddetli oligozoospermi olgularında ve azospermi hastalarında ise Y kromozomu delesyonları mutlaka araştırılmalıdır.

Bunun nedeni, çünkü AZFa veya AZFb bölgelerinde tam delesyon olması durumunda, testislerden elde edilmiş spermlele intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılamamasıdır (46). Ayrıca, ICSI uygulanan çiftlerin erkek fetuslarında, Y kromozomu mikrolelesyonlarının babadan kalıtılabileceği unutulmamalıdır (47).

2.2. Ovulasyon İndüksiyonu

Anovulasyon, infertilite nedeniyle hekime başvuran çiftlerin %25'ini etkilemektedir. Anovulasyon tedavisine başlanmadan önce anovulasyonun nedeni belirlenmeli; tubal geçişin ve semen analizinin normal olduğu mutlaka gösterilmelidir. Ardından en uygun farmakolojik ajanla ovulasyon indüksiyonu planlanmalıdır (49).

Hiperprolaktinemi saptananlar dışında anovulasyona ikincil infertilitesi olan kadınlar iki ana grupta incelenebilir:

- (1) Dünya Sağlık Örgütü Grup I; hipogonadotropik hipogonadizmi olan, endojen östrojen salınımı olmayan, primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuvar kadınları kapsar.
- (2) Dünya Sağlık Örgütü Grup II; gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen salınımı bulunan anovulatuvar kadınları içerir. Bu gruptaki kadınların çoğuna PKOS tanısı konulur.

Günümüzde üç değişik tipte ovulasyon indüksiyonu uygulanmaktadır (50).

- (1) Yerine koyma tedavisi: Dünya Sağlık Örgütü Grup I olgularda, eksik olan gonadotropinlerin yerine konulmasıyla ovulasyon indüksiyonu uygulanır.
- (2) Düzenleme tedavisi: Oligoovulasyon veya sebat eden anovulasyon belirlenen kadınlarda ve PKOS olgularında uygulanır.
- (3) Kontrollü over hiperstimülasyonu: Birden çok nedene bağlı veya açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde tercih edilir. İntrauterin inseminasyon ile uygulanabilir. Hafif endometriozis, geçici anovülasyon, hafif oligoastenoteratospermi, servikal mukus bozuklukları, tek taraflı tubal tıkanıklık veya sıklıkla karşılaşıldığı üzere bunların birlikteliği durumunda kontrollü over hiperstimülasyonu gerçekleştirilir.

2.2.1. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat, anovulasyon tedavisinde en çok kullanılan ajandır. Klomifen sitrat, enklomifen ve zuklomifen isimli iki stereoizomerin rasemik karışımıdır. Enklomifen, kısa yarılanma ömrüne sahipken zuklomifenin kandan temizlenme süresi nispeten uzundur. İki izomer in vitro olarak farklı agonistik ve antagonistik etkiye sahiptir. Klomifen sitrat ile östradiol salınımı baskılanır, bu baskılanma hipofizden FSH salınımını %50 ila %60 oranında artırır ve dolayısıyla overler uyarılır.

Klomifen sitratın birincil kullanım alanı, hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksı sağlam ve anovulasyona bağlı infertilitesi olan hastalardır (51). Bu anlamda, klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyonu için ilk basamakta tercih edilen ajandır. Erken foliküler fazda, beş gün boyunca ağızdan uygulanan klomifen sitrat tedavisiyle serum FSH ve LH düzeyleri yükselir. Bu uygulamayla geç foliküler fazda serum FSH seviyeleri düşmekte ve böylece monofoliküler ovulasyona izin verilmektedir. Öte yandan, FSH ve LH düzeylerindeki yükseklik bazen geç foliküler fazda da devam etmektedir.

Konvansiyonel klomifen sitrat tedavisinde, doğal âdet veya progesteron çekilme kanamasının 3.-5. günlerinde başlanıp 5 gün boyunca günde 50 mg ilaç kullanılır. Bu uygulama ile yetersiz yanıt alındığında, klomifen sitrat dozu önce 100 mg/gün, sonra 150 mg/gün yapılabilir. Klomifen sitrat dozu en yüksek 250 mg/gün olabilse de olguların %50'sinin 50 mg/gün ve ek olarak %20'sinin 100 mg/gün dozuna yanıt verdiği ve pratik uygulamada 150 mg/gün üzerindeki doz uygulamalarının yarar sağlamadığı bilinmelidir. Ultrasonografi, foliküler gelişimi, ovulasyonu ve ilişki için zamanlamayı belirlemek için yardımcı olabilir. Ultrasonografi, aynı zamanda multifoliküler gelişimi, dolayısıyla çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu riskini öngörmek için kullanılabilir. Klomifen sitrat kullanan olgularda, menstrüel kanamanın 9. gününden bir hafta sonra, gün aşırı cinsel ilişkiye girilmesi tavsiye edilir (52-54).

Klinik sonuçlara göre, klomifen sitrat kullanan hastaların % 60–85 kadarında ovulasyon meydana gelirken %30–40 oranında da gebelik oluşur. İlk siklusta yanıt veren hastalardan % 85'inin diğer siklularda da yanıt vermeye devam ettiği düşünülür. Klomifen sitrat tedavisi ile 6-12 ay içinde ulaşılan gebelik oranı %70 civarındadır. Klomifen sitrat tedavisinin izlemi düzgün yapılırsa ve infertiliteye yol açabilecek bir başka etken yoksa tedavinin 12. ayına kadar kümülatif gebelik oranı

artar. Gebeliklerin %75'i ilk 3 siklusta oluşmaktadır. Ayrıca klomifen sitratın 12 aydan uzun süre kullanılması sonucu borderline ve malign over tümörü görülme riski artmaktadır. Bu nedenler göz önüne alındığında, genellikle 6-12 siklus sonrası klomifen sitrat tedavisi sonrası başka farmakolojik ajana geçilmesi önerilir (52-54).

İntrauterin inseminasyon planlanan hastalarda, folikül çapı 22-25 mm olduğunda, zamanlamayı kesinleştirmek açısından human koryonik gonadotropin (HCG) 10000 IU veya rekombinant HCG 250 µg subkutan yolla yapılır. Hafif erkek faktörü durumunda ve klomifen sitrat alımına bağlı olarak servikal mukus kalitesinin bozulduğu olgularda intrauterin inseminasyon planlanabilir. Bunun haricinde, ovulasyonu garantilemek amacıyla rutin HCG verilmesi gebelik oranlarını artırmamaktadır. Klinik takipte folikülün çatlamadığı görülürse, bunu HCG ile çatlatmak yerine, bir sonraki siklusta klomifen sitrat dozunu artırmak daha yararlı olabilir.

Klomifen sitrat tedavisi uygulanan hastalarda over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) nadiren görülür. Bu tedaviye aşırı yanıt veren hastalarda doz 25 mg/gün olarak değiştirilebilir. Anovulasyon saptanan olgulardan bazılarında neden klomifen sitrat tedavisine yanıt olarak folikül gelişmediği, bir başka ifadeyle klomifene dirençli oldukları tam anlaşılammıştır. Overin FSH salınımına verdiği yanıtta görev alan lokal intra-ovaryan otokrin ve parakrin faktörlerin, FSH reseptör ekspresyonunun veya reseptörlerdeki polimorfizmin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca birçok çalışmada, şişmanlık da klomifen sitrat direncine yol açan bir etken olarak ortaya çıkmaktadır (55).

Klomifen sitrat tedavisiyle ovulasyon meydana geldiği halde gebelik elde edilememesi durumunda tıbbi endikasyon, uygulanan doz ve infertiliteye yol açabilecek diğer etkenler değerlendirilmelidir. Sayılan etkenlerin yanı sıra, klomifen sitratın genital sisteme olan anti-östrojenik etkileri ve bu etkilere bağlı olarak tubal hareketliliğin yavaşlaması, servikal mukus miktarının azalması, servikal mukus kalitesinin bozulması ve endometrium proliferasyonunun baskılanması da dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, klomifen sitrat tedavisine östrojen eklenmesi durumunda gebelik oranlarının yükselmeyeceği de unutulmamalıdır. Dolayısıyla, klomifen sitrat tedavisiyle gebelik elde edilemediğinde infertiliteye neden olabilecek diğer etkenler gözden geçirilmeli ve gonadotropinler gibi diğer farmakolojik ajanlarla ovulasyon indüksiyonu düşünülmelidir (56).

Klomifen sitrat tedavisinin yan etkileri arasında bulantı, baş dönmesi, ateş basması, görme bozuklukları, abdominal distansiyon, over kistleri ve çoğul gebelik sayılabilir. Görme bozukluğu durumunda tedavi hemen kesilmelidir. Klomifen sitrat tedavisiyle çoğul gebelik riski %10 olarak bildirilmiştir (57, 58).

2.2.2. Metformin

Ovulasyon indüksiyonuna gereksinim duyan PKOS hastalarının çoğunda insülin direnci ve hiperinsülinemi mevcuttur. Bu hastaların kilo vermesi, insülin direncini düzelterek ovulasyon düzenini sağlayabilir. Buna karşılık, kilo veremeyen veya vücut ağırlığı normal olduğu halde insülin direnci saptanan kadınlarda insülin hassaslaştırıcı bir ajan olan metformin kullanılabilir. Metformin, ağız yoluyla alınan anti-diyabetik ilaçlardan biridir ve guanid grubuna aittir. Normoglisemik kişilerde hipoglisemiye yol açmayan metformin, insülin düzeyleriyle birlikte total ve serbest testosteron seviyelerini düşürür ve böylece klinik hiperandrojenemi bulgularında düzelmeye sağlar (59). Birçok çalışmada 1500-2000mg/gün dozunda kullanılan metforminin hiperandrojenemiye düzelttiği ve normal menstrüel düzeni sağladığı gösterilmiştir. Metformin tek başına veya klomifen sitrat ile kullanıldığında ovulasyonu da hızlandırmaktadır (60,61).

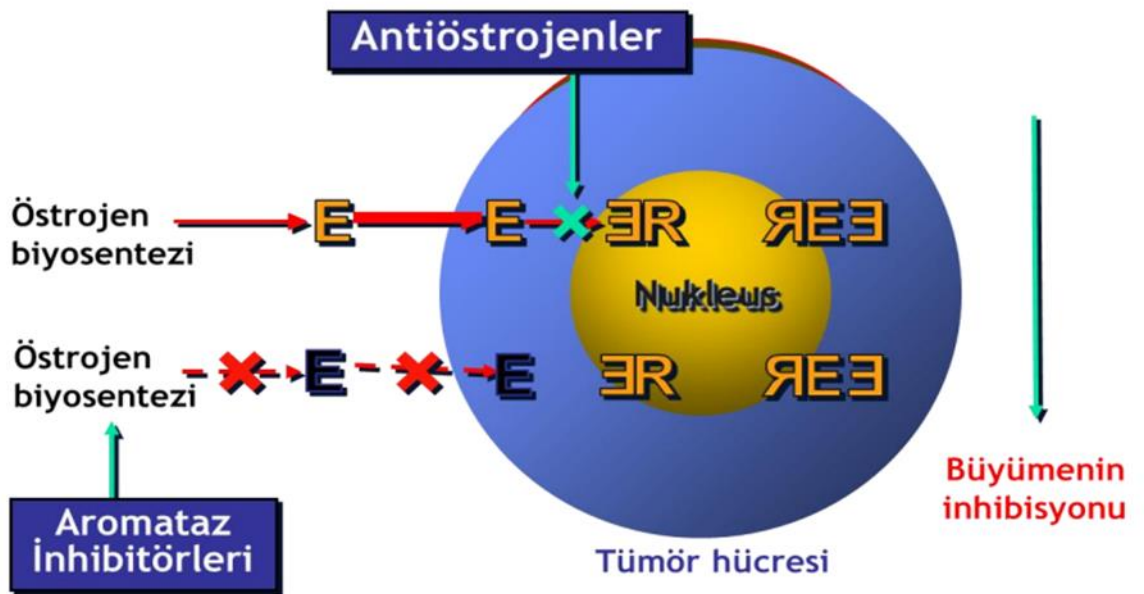
Metformin kullanan olguların %10 ila %25 kadarında bulantı ve kusma görülebilir. Bundan başka, bağırsak duvarında laktik asit birikimine bağlı olarak ishal ortaya çıkabilir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda meydana gelen laktik asidoz, nadiren görülen ama ciddi olan bir yan etkidir. Bu nedenle, metformin tedavisine düşük dozlarda başlanıp artan dozlarla devam edilmelidir ve doz azaltılmasına rağmen yan etkilerin gözlenmeye devam ettiği olgularda tedavi kesilmelidir. Metformin tedavisi, insülin direnci olan olgularda, uygun beslenme ve fiziksel etkinlik önerilerinin yerine geçmemelidir (62).

2.2.3. Aromataz inhibitörleri

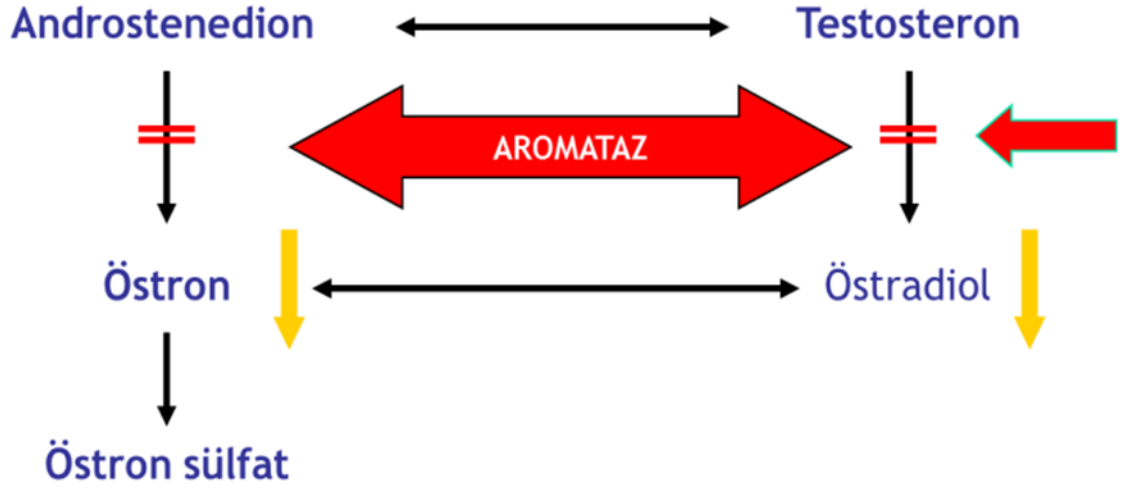
Aromataz inhibitörleri, androjenleri östrojenlere çeviren aromataz enzimini baskılar (Şekil 2.2). Aromataz enziminin baskılamasıyla östrojen yapımı azalır ve negatif geri bildirim mekanizması üzerinden gonadotropin salınımı artar. Gonadotropinlere kıyasla nispeten ucuz olan aromataz inhibitörleri ağızdan alınır ve

ciddi yan etkilere neden olmaz. Yaklaşık 45 saatlik yarı ömre sahip olan aromataz inhibitörleri vücuttan hızla temizlenir. Son zamanlarda geliştirilen üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinden biri olan letrozol, yalnızca overlerdeki aromataz enzimini baskılamaktadır. Günümüzde letrozol kullanımı için geçerli olan tek endikasyon, menopoz sonrası dönemde tanı konulan ve östrojen reseptörü pozitif meme kanseri olmasına rağmen tüm dünyada etkin şekilde ovulasyon indüksiyonu amacıyla reçete edilmektedir (63, 64).

(E: Östrojen, R: Reseptör)



Şekil 2.2. Aromataz inhibitörlerinin ve anti-östrojenik ajanların etki mekanizması



Şekil 2.3. Aromataz inhibitörlerinin etki mekanizması

Aromataz inhibitörleri, steroidogenez basamaklarından olan testosteronun östradiole ve androstenedionun östrona çevrilmesini baskılar (Şekil 2.3). Östrojenler, overlerdeki granüloza hücreleri tarafından sentezlenir ve androjenlerin östrojenlere aromatazasyonu baskılandığında dolaşımdaki östrojenlerin seviyesi düşer. Bu değişiklik, hipotalamus-hipofiz-over aksı üzerinde aşağıdaki etkileri meydana getirir (64–66):

- (1) Östrojenin negatif geri bildirim etkisinin kalkmasıyla FSH salınımı artar ve foliküller büyümeye başlar. Öncü folikülün büyümesiyle artan östradiol düzeyi negatif geri bildirim mekanizmasıyla FSH seviyesini düşürür ve küçük foliküllerde atreziye sebep olur. Dolayısıyla mono-ovulasyon meydana gelir. Aynı zamanda, FSH yanıtının sınırlanması, OHSS açısından koruyucu etki sağlar.
- (2) Over dokusu içindeki androjen düzeyleri artar. Bu değişiklik nedeniyle foliküllerin FSH'ya karşı duyarlılığı artar ve erken foliküler büyüme hızlanır.
- (3) Beyindeki östrojen reseptörlerini baskılanmadığı için merkezi geri bildirim mekanizması bozulmaz. Bu durum, hipotalamustaki östrojen reseptörlerini baskılayan klomifen sitratın etki mekanizmasıyla zıtlık gösterir.

Aromataz inhibitörlerinin ovulasyonu tetiklemedeki başarısı, endojen östrojenin gonadotropin salınımı üzerindeki negatif geri bildirim etkisinin yeterli

miktarda olmasına bağlıdır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından Grup II olarak sınıflandırılan hastalar, aromataz inhibitörlerinden en fazla faydayı görür.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Grup I olarak sınıflandırılan ve hipotalamik anovulasyonu olan kadınlar ve Grup III olarak sınıflandırılan ve over yetmezliği bulunan hastalar, gonadotropin salınımını baskılayacak miktarda östrojene sahip olmadıkları için aromataz inhibitörlerinden yarar görmezler. Aromataz inhibitörleri; OHSS veya tromboz riski yüksek olan hastalarda, endometriozis olgularında, uterus myomu olan kadınlarda, meme ve/veya endometrium kanseri gibi östrojen bağımlı malignite tanısı konulan olgularda ovulasyon indüksiyonu veya IVF uygulaması için kullanılabilir. Bu ajanlar kullanıldığında östrojen reseptörü sayısı azalmadığı için hedef dokularda yan etki oluşumu beklenmez. Hem mono-ovulasyon ile ilişkili olduğu hem daha az yan etkiye yol açtığı için, yakın gelecekte aromataz inhibitörleri, klomifen sitratın yerini alacak gibi görünmektedir (67).

2.2.4. Gonadotropinler

Anovulasyon nedeniyle gonadotropin tedavisine gereksinim duyan kadınların büyük çoğunluğu PKOS hastalarıdır ve bu hastalarda genellikle klomifen sitrat direnci olduğu için gonadotropin gerekir (68). Gonadotropinler glikoprotein yapıdadır ve bu hormonların glikolizasyon derecesi biyolojik etkinliklerini ve yarı ömürlerini etkiler.

Gonadotropinler geleneksel olarak idrardan elde edilir ve tek başına FSH formunda bulunabileceği gibi FSH ve LH kombinasyonu (human menopozal gonadotropin) şeklinde de olabilir. Günümüzde artık rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen FSH ve LH bulunmaktadır. Rekombinant FSH preparatlarının saflıkları ve homojeniteleri, idrardan elde edilen FSH preparatlarının saflıklarından ve homojenitelerinden çok daha iyidir. Buna ek olarak, idrardan elde edilen FSH ve FSH-LH preparatları intramuskuler yolla uygulanırken rekombinant preparatlar subkutan yolla verilebilir. Bu farklılık, hastaların rekombinant preparatları kendi başlarına uygulayabilmelerine olanak sağlar. Yapılan çalışmalara göre, IVF sikluslarında, üriner FSH kullanımına kıyasla rekombinant FSH kullanımının anlamlı olarak daha yüksek klinik gebelik oranlarıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (69, 70).

Ovulasyon indüksiyonu için belirlenen amaçlardan biri, tedavi rejimlerini basitleştirerek hastaların kliniğe başvuru sayılarının yanı sıra tedaviye bağlı ağrı ve gerginlik hislerini azaltmak ve böylece hasta uyumunu arttırmaktır (69, 70).

PKOS hastaları hormonal uyarılara çok hassas oldukları ve OHSS için yüksek risk taşıdıklarından gonadotropin tedavisini düşük dozda başlamak ve foliküler gelişimi ultrasonla yakından takip etmek gerekir. Geleneksel “step-up” yaklaşımında, siklusun 2-3. günü tedaviye başlanır ve her 5-7 günde bir ampul (50-75 IU) doz artışı yapılır. Bu rejimle 6 ay için kümülatif gebelik oranı %82 olsa da çoğul gebelik ve OHSS riski oldukça yüksektir (71). Bu nedenle, ovulasyon indüksiyon rejimlerinde gonadotropin doz artışı küçük miktarlarda yapılmaktadır. Örneğin “kronik low-dose step-up” yaklaşımında başlangıç dozu 37.5-75 IU kadardır. İki hafta sonra yeterli cevap alınamazsa, bir başka ifadeyle, 10 mm büyüklüğünde folikül yoksa, 37.5 IU doz artışı yapılır. Daha sonraki doz artışları da 7 günden önce yapılmaz ve foliküler gelişimi sağlayan doz HCG kriterleri oluşuncaya kadar devam eder. Bu protokolda tedavi süresi 28-35 güne uzamıştır. Öte yandan, 5-7 günde bir doz artışı yapan geleneksel “step-up” rejimlerine göre çoğul gebelik ve OHSS riski daha azdır. Bir başka seçenek olan “step-down” yaklaşımında ise başlangıçtaki 4-5 gün boyunca verilen günlük 150-225 IU ile folikül gelişimi sağlanır. Öncü folikül 10 mm çapa ulaştığında doz üç günde bir 37.5 IU düşürülür ve HCG enjeksiyonu zamanı 75 IU olması sağlanır. “Step-down” yaklaşımla yapılan ovulasyon indüksiyonunda monofoliküler gelişim şansı artarken kullanılan gonadotropin dozu azalır ve tedavi süresi kısalmıştır (72).

En geniş çaplı 18-19 mm olan en az bir folikül geliştiğinde, endometrium kalınlığı 8 mm’den fazla ölçüldüğünde ve trilaminar endometrium görünümü belirlendiğinde, ovulasyonu tetiklemek için 5.000-10.000 ünitelik tek bir HCG enjeksiyonu intramusküler yolla uygulanır. Aşırı uyarılmış sikluslarda HCG enjeksiyonu yapılmamalı ve hastanın cinsel ilişkiden kaçınması sağlanmalıdır (73).

Gonadotropinlerle gerçekleştirilen ovulasyon indüksiyonu, transvajinal ultrasonografi ile izlenmeli ve folikül büyüklüğüyle beraber endometrium kalınlığı ölçülmelidir. Folikül büyüklüğü ve endometrium kalınlığı, overlerden östrojen salınımının büyüklüğünü gösterir (73). Gonadotropin tedavisine başlanmadan önce bazal FSH ve LH ölçümü yapılmalıdır. Siklusun ortasında ve HCG günü FSH, LH ve östradiol ölçümlerinin yapılması geriye dönük değerlendirme için yarar sağlar ama elzem değildir. Ovulasyonun teyit edilmesi amacıyla HCG enjeksiyonundan yedi gün sonra transvajinal ultrasonografi yapılır ve midluteal progesteron seviyesi ölçülür.

2.3. D Vitamini

2.3.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler

Raşitizm, ilk kez 1645 yılında Whistler tarafından tanımlanmıştır (74). Sanayi Devrimi'yle birlikte insanların kırsal kesimden hava kirliliğinin yoğun olduğu şehirlere kitlesel göçü başlamış ve raşitizm bir halk sağlığı olarak yaygınlaşmıştır. Birleşik Krallık'tan Mellanby ve Amerika Birleşik Devletleri'nden McCollum raşitizm için hayvan modelleri geliştirmiş ve raşitizmin morina karaciğeri yağı ile tedavi edilebileceğini göstermiştir (75-77). McCollum, A vitamini içeriğini yok etmek için morina karaciğeri yağını ısıtmış, ısıtılmış morina karaciğeri yağının hâlâ raşitizm tedavisinde kullanılabileceğini saptamış ve bulduğu bu molekülü D vitamini olarak adlandırmıştır (77). Daha sonra, Steenbock ve Black, özellikle sabunlaştırılmayan lipidlerden zengin besinlerin ve ultraviyole ışınların raşitizmi tedavi edebileceğini göstermiştir (78). Yine bu dönemdeki klinik araştırmalar, güneş ışığına veya yapay ultraviyole ışığa maruz kalan çocuklarda raşitizmin önlenilebileceğini veya iyileştirilebileceğini ortaya koymuştur. Buna bağlı olarak, in vivo öncülerin ışınlanmasıyla D vitamini üretilebileceği fikri ortaya çıkmıştır. Araştırmalar daha da derinleştirildiğinde, ışınlanmış bitki sterolu olan ergosterolden öncül D vitamini olan ergokalsiferol izole edilmiştir. Daha sonra derideki 7-dehidrokolesterolün D vitaminine dönüştürüldüğü yolaklar tanımlanmıştır (79).

Keşfi yüzyıl önce yapılsa da D vitamini üzerine endokrinolojik araştırmalar son yıllarda daha popüler bir konu haline gelmiştir. D vitamini, kemik ve kalsiyum homeostazının korunmasında rol oynayan oldukça önemli bir steroid hormondur (80). Bu temel görevinin yanı sıra, D vitamini hücre büyümesini ve nöromüsküler işlevleri de düzenlemektedir. Çok sayıda çalışma, D vitamini eksikliğinin kanser oluşumunu hızlandırabildiğini, otoimmün ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırabildiğini göstermiştir (81). Ek olarak, D vitamini eksikliği, osteoporoz ve düşmeye bağlı kırıklar için bir risk etkeni olarak belirlenmiştir (82). D vitamini reseptörlerinin overlerde, Fallop tüplerinde, endometriumda, desiduada ve plasentada yer aldığı kanıtlanmış ve bu kanıta dayanılarak D vitamininin kadın üreme sisteminde önemli rol oynadığı düşüncesi ortaya atılmıştır (81).

2.3.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

İnsan vücudunda sentezlenen tek vitamin olan D vitamini, yağda çözünebilir. D vitamini etkisi gösteren on kadar farklı bileşik bilinmektedir. Bunlar arasında biyolojik ve kimyasal yönden en önemlileri olanlar, hayvansal kaynaklı D3 vitamini olan kolekalsiferol ve bitkisel kaynaklı D2 vitamini olan ergokalsiferoldür. D vitamininin %80-90'ı, deri altında bulunan 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışınlarla kolekalsiferole dönüşmesiyle sentezlenir. D vitamininin ikinci önemli formu olan D2 vitamini olarak da adlandırılan ergokalsiferol; balık, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi besinlerle alınır (83).

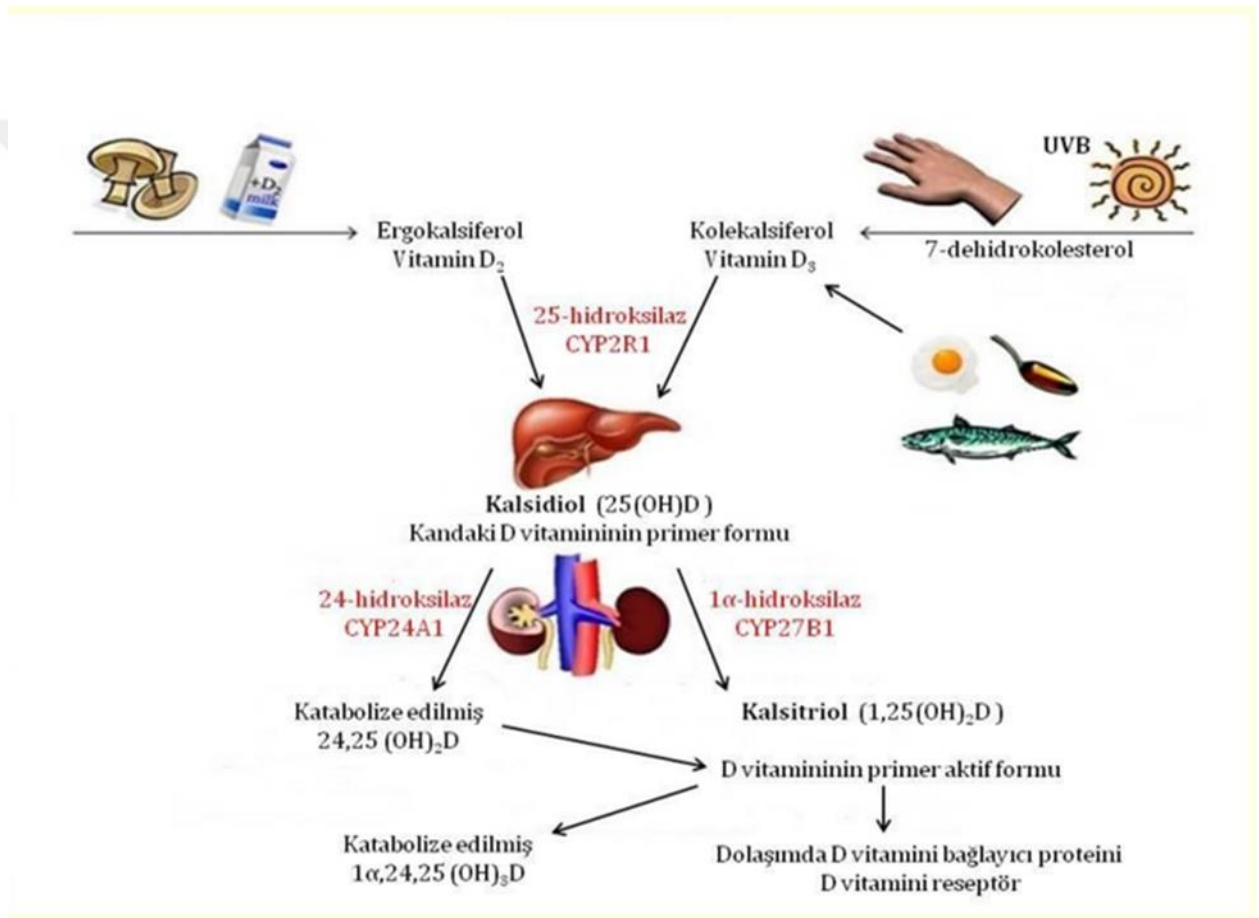
D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif olmadığından D vitamini bağlayıcı proteine ve albumine bağlanarak karaciğere taşınır. D vitamini metabolitlerinin tümü dolaşımda mevcuttur, ancak çok azı, dolaşımda serbest halde bulunur (3). Karaciğerdeki sitokrom p450 ailesinde yer alan *CYP2R1* tarafından kodlanan 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D3'e (25(OH)D) çevrilir. Bu öncül metabolit, daha sonra böbreklerde, sitokrom p450 ailesinde yer alan *CYP27B1* tarafından kodlanan 1 α hidroksilaz enzimi ile biyolojik aktif metabolit olan 1,25 dihidroksi vitamin D3'e (1,25(OH)₂ D) dönüştürülür. Bu aktif metabolit, kalsitriol olarak da isimlendirilir (84). Şekil 2.3'te D vitamini sentezi ve metabolizması özetlenmiştir.

Hedef hücrelere ulaşan ve biyolojik etkinliği olan D3 vitamini, hücre çekirdekleri üzerinde bulunan özgül D vitamini reseptörlerine bağlanır. D3 vitamininin D vitamini reseptörlerine bağlanması hem *VDR* genleri hem bu reseptörlerin heterodimerik ko-reseptörleri olan retinoid X reseptörleri tarafından hızlandırılır (85).

Biyolojik olarak aktif metabolit olan 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün yarılanma ömrü çok kısa olduğu için D vitamini düzeyinin tespitinde verimli olarak kullanılan bir parametre değildir. D vitamininin biyolojik etkinliği olmayan tek metaboliti ve serumda en fazla bulunan metaboliti olan 25-hidroksivitamin D'nin yarılanma ömrü üç haftadır. Dolayısıyla kandaki 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu, D vitamini

yeterliliğini temsil eder ve bundan dolayı D vitamini düzeyini belirlemede en uygun gösterge olarak kullanılır (85, 86).

Osteoporozu önlemek için gereken 25-hidroksivitamin D düzeyleri için kesme değerler tanımlanmıştır. Buna göre, 25-hidroksivitamin D düzeyinin 30 ng/ml üstü olması yeterli, 20-29 ng/ml arası olması yetersiz, 20 ng/ml altı olması D vitamini eksikliği ve 10 ng/ml altı olması ise ciddi D vitamini eksikliği olarak kabul edilir. Genel olarak, serum 25-hidroksivitamin D seviyelerinin 150 ng/ml veya 120 nmol/l'den yüksek olması durumunda D vitamini intoksikasyonu (zehirlenmesi/hipervitaminozu) tanısı konulur (86).



Şekil 2.3: D vitamini sentezi ve metabolizması

D vitamini bağlayıcı proteinler ve albümin, karaciğer tarafından üretilir. Herhangi bir karaciğer hastalığı varlığında söz konusu proteinlerin ve albüminin üretimi azalır. Benzer biçimde, nefrotik sendrom veya protein kaybettirici enteropati durumunda, vücuttan D vitamini bağlayıcı protein ve albümin kaybı artar. Bu nedenle, karaciğer, böbrek ve bağırsak hastalığı olan bireylerde, serbest D vitamini

konsantrasyonları normal aralıkta ölçülebilse ve D vitamini eksikliği belirlenemese de D vitamini metabolitlerinin toplam seviyesi düşük bulunur.

D vitamini intoksikasyonu, bağırsaktan kalsiyum Emilimini ve kemiklerden kalsiyum rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olur (59). Hiperkalsemiye bağlı klinik bulgular; hipotoni, kaslarda güçsüzlük, aritmi, karın ağrısı, kusma, bulantı, poliüri, polidipsi, dehidratasyon, kabızlık, hipertansiyon, ağır olgularda bilinç bulanıklığı ve koma şeklindedir (60). Dolaşımdaki D vitamini konsantrasyonları, parathormon gibi hormonlar ve fosfat gibi metabolitler tarafından denetlenir (61).

Literatürde D vitaminiyle ilgili çok sayıda klinik araştırma ve laboratuvar çalışması olmasına rağmen üreme sağlığı için gereken optimal D vitamini düzeyi net olarak belirlenememiştir.

2.4. Foliküler Gelişimde D Vitamininin Etkisi

D vitamini, ağırlıklı olarak deride ultraviyole ışığa maruz kalındığında sentezlenen ve ayrıca beslenme yoluyla elde edilebilen bir sekosteroid hormondur. Biyolojik olarak aktif D vitamini metabolitleri, özgül D vitamini reseptörlerine bağlanır ve hücrel işlevleri denetleyen genlerin etkileşmesini sağlar. İlk olarak 1980'lerin başında yapılan ve tavuklar üzerinde yürütülen bir çalışmada D vitamininin overler üzerindeki potansiyel etkileri incelendi (87).

Son yıllarda yürütülen in vivo ve in vitro çalışmalar, D vitamininin kalsiyum metabolizması dışında da işlevlerinin olduğunu bildirmiştir. Buna koşut olarak, D vitamini eksikliğinin jinekolojik ve obstetrik hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Özellikle D vitamininin üreme sağlığı ve infertilite alanındaki etkileri incelenmiş; hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda D vitamininin folikül gelişiminde ve oosit olgunlaşmasında rolü olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ancak, D vitamini metabolizmasının karmaşıklığı ve D vitamininin üreme sistemiyle üreme sistemini denetleyen endokrin ve sinir sistemlerinde devam eden fizyolojik işlevlerin üzerindeki denetleyici etkinliği nedeniyle D vitamininin folikülleri nasıl doğrudan etkilediğini belirlemek güçleşmiştir. Öte yandan, D vitamininin overler üzerindeki etkinliğinin altyapısını oluşturan mekanizmaların araştırılması için hayvan modellerine gereksinim duyulmaktadır (86).

D vitamininin kadınlardaki üreme işlevleri üzerindeki etkilerine dair kanıtlarla gün geçtikçe daha çok karşılaşılır olmuştur. Son araştırmalar, biyolojik olarak aktif D vitamini formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün in vitro olarak over foliküllerinin gelişmesini ve sağkalımını etkilediğini göstermektedir (85). Kadınlarda üreme potansiyelini en yükseğe çıkarmak için D vitamini konsantrasyonunun fizyolojik seviyelerde olmasına dikkat edilmelidir (88). Doğurganlık çağında bulunan kadınlar için, serum 25-hidroksivitamin D3 düzeyinin 12–20 ng/ml arasında ölçülmesi D vitamini yetersizliği olarak tanımlanırken <12 ng/ml olarak ölçülmesi D vitamini eksikliği olarak adlandırılır (89). Son on yılda, D vitamini eksikliği ve yetersizliği, küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Cilt melanin pigmentasyonu artmış, doğrudan güneş ışınlarına maruz kalmaktan kaçınan ve şişman kadınların özellikle yüksek risk altında olduğu vurgulanmaktadır (90).

D vitamininin, karaciğerde bulunan 25-hidroksilaz ve böbreklerde bulunan 1 α -hidroksilaz enzimleri aracılığıyla sentezlediği bilinmektedir (90). Ancak, yapılan araştırmalar, D vitamini metabolizmasının overlerde de gerçekleşebileceğini göstermiştir. Bunun birincil kanıtı, 25-hidroksilaz enzimini kodlayan *CYP2R1* gene ait mRNA molekülünün gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak over dokusunda tespit edilmesidir (91). Benzer biçimde, 1 α -hidroksilaz enzimini kodlayan *CYP27B1* geniyle ilişkili mRNA molekülü ve protein ekspresyonu, RT-PCR ve Western blot yöntemlerinden yararlanılarak IVF tedavisi alan kadınların over dokusunda ve granüloza hücrelerinde saptanmıştır (92). Primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda da overlerdeki pre-antral ve antral foliküllerde hem *CYP2R1* hem *CYP27B1* genlerine ait etkinliğin meydana geldiği gösterilmiştir (93, 94). Örneğin Xu ve arkadaşlarının Rhesus macaque türü primatlar üzerinde yapılan çalışmasında, in vivo gelişen antral foliküllerle kıyaslandığında, D vitamini içermeyen in vitro ortamlarda geliştirilen antral foliküllerde *CYP2R1* mRNA seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (93). Potashnik ve meslektaşları tarafından ovulasyon indüksiyonu alan kadınlarda yürütülen çalışmada, D vitamini metabolitleri olan 25-hidroksivitamin D3'ün ve D3 vitamininin folikül sıvısında yer aldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada; folikül sıvısındaki D vitamini metabolitlerinin serumdaki D vitamini metabolitleriyle yakından ilişkili olduğu, folikül sıvısındaki ve dolaşımdaki biyokimyasal düzeylerin korele olduğu sonucuna varılmıştır (95). Dolayısıyla foliküllerde bulunan D vitamininin sistemik dolaşımdan ve over dokusundan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 2.4: Over Dokusundaki D Vitamini Metabolizması

RT-PCR: gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, IHC; immunohistokimya

Protein	Gen	Tür	Doku	Yöntem	mRNA	Protein	Atıf
25-hidroksilaz	<i>CYP2R1</i>	İnsan Rhesus macaque	Over İzole foliküller	RT-PCR RNA dizilemesi, RT-PCR	+	-	Bièche ve ark (2007) Xu ve ark (2016, 2018)
1 α -hidroksilaz	<i>CYP27B1</i>	İnsan Rhesus macaque	Over, granüloza hücreleri İzole foliküller	RT-PCR, Western blot RNA dizilemesi, RT-PCR	+	+	Fischer ve ark (2009) Xu ve ark (2016b, 2018)
D vitamini reseptörleri	<i>VDR</i>	Balık Tavuk Tavuk Sığan Keçi Domuz Rhesus macaque İnsan İnsan	In vivo Over İzole foliküller, granüloza hücreleri Over Over, granüloza hücreleri Granüloza hücreleri Over, izole foliküller Granüloza hücreleri Granüloza hücreleri	Otoradyografi Kromatografi, sukroz yoğunluklu gradient analizi doğunluk analizi RT-PCR, Western blot, IHC IHC RT-PCR, Western blot, IHC Western blot RT-PCR, IHC RT-PCR RT-PCR	- - +	+	Bidman ve ark (1997) Dokoh ve ark (1983) Wojtusik & Johnson (2012) Johnson ve ark (1996) Yao ve ark (2017) Herian ve ark (2018) Xu ve ark (2018) Parikh ve ark (2010) Thill ve ark (2009)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Çalışmanın Amacı

Bu prospektif çalışma; klomifen sitrat, letrozol ve gonadotropin verilerek ovulasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda, serum D vitamini düzeylerinin öncü folikül büyüklüğünün ve baskın folikül oluşumuna kadar geçen süre ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçlamıştır.

3.3. Çalışma Tasarımı

Ocak 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine infertilite nedeniyle başvuran ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan 101 çift çalışmaya alındı. İnfertilite; daha önce hiç gebeliği olmayan çiftler için en az bir yıl, daha önce en az bir gebeliği olan çiftler için en az altı ay korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlandı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; kadın yaşının 40 yıldan küçük olması, erkek yaşının 40 yıldan küçük olması ve ovulasyon indüksiyonu veya IUI için endikasyon bulunması olarak belirlendi. Ovulasyon indüksiyonu için endikasyonlar; anovulasyon, uterin faktör, tek taraflı tubal faktör ve hipogonadotropik hipogonadizm olarak kabul edildi. Açıklanamayan infertilite, servikal faktör ve hafif erkek faktörü ise IUI endikasyonları olarak sıralandı.

Kadın yaşının 40 yıl veya daha büyük olması, erkek yaşının 40 yıl veya daha büyük olması ve IVF için endikasyon bulunması, çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak saptandı. Kötü over rezervi, bilateral tubal tıkanıklık, endometriozis ve şiddetli erkek faktörü (azospermi veya şiddetli oligoastenoteratozoospermi) ise IVF endikasyonları olarak belirlendi. Açıklanamayan infertilite tanısı konulmuş ve daha önce en az üç kez IUI uygulanmış olgularda da IVF endikasyonu bulunduğu kabul edildi.

Çalışmaya alınan çiftler için kadın yaşı, erkek yaşı, evlilik süresi, infertilite süresi ve infertilite tipi (primer/sekonder) ile ilgili veriler kaydedildi. Bundan başka, eşlerin tıbbi ve cerrahi öyküleri, kadının obstetrik geçmişi (gravidite, parite, abortus ve küretaj) ve mevcutsa, daha önce uygulanan infertilite tedavileri sorgulandı. Kadınların boyları ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri aşağıdaki bağıntıya göre hesaplandı: Vücut kitle indeksi (kg/m²) = Vücut ağırlığı (kg) / Boy² (m²)

Çalışmaya alınan çiftlerde infertiliteye yol açan nedenler; anovulasyon, tubal faktör, uterus faktörü, erkek faktörü ve hipogonadotropik hipogonadizm olarak belirtildi. Bundan başka, ovulasyon indüksiyonu için uygulanan tedavi de (klomifen sitrat, letrozol veya gonadotropin) kaydedildi. Ek olarak, uygulanan tedavinin hangi ovulasyon siklusu olduğu not edildi.

3.4. Klinik Değerlendirme

Jinekolojik muayeneyi, ultrasonografi görüntülemesini ve laboratuvar çalışmalarını içeren klinik değerlendirme, amenoresi olan kadınlar haricinde, menstrüel döngünün erken foliküler döneminde gerçekleştirildi. Amenoresi olan kadınlarda ise progesteron çekilme kanamasının ilk üç günü içinde klinik değerlendirme tamamlandı. Çalışmaya alınan tüm kadınlarda dorsal litotomi pozisyonunda jinekolojik muayene uygulandı ve 3.5 ve 5 mHz frekansında transvajinal problara sahip ultrasonografi cihazı (Voluson 730 Expert, GE Healthcare, UK) kullanılarak görüntüleme yapıldı ve her iki over için antral folikül sayısı belirlendi.

Tüm olgularda, menstrüel siklusun ilk beş günü içinde, sekiz saat devam eden açlık sonrası, standart flebotomi tekniğiyle venöz kan örnekleri toplandı. Serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tiroksin düzeyleri otomatik elektrokemiluminesens sistemi (Elecsys 2010, Roche Sağlık Hizmetleri, Basel, İsviçre) kullanılarak ölçüldü. Serum prolaktin düzeyinin 25 ng/ml üzerinde bulunduğu olgulara hiperprolaktinemi tanısı konuldu.

Çalışmaya alınan kadınların eşlerinde 2 ila 4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan spermogram testi sonuçları incelendi. Bu inceleme sonrası sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi ile ilgili değerler kaydedildi.

Ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat (Klomen® tablet, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) başlanan kadınlarda beş gün boyunca 50-150 mg/gün dozunda tedavi uygulandı. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla letrozol (Femara® tablet, Novartis, Stein, İsviçre) başlanan kadınlarda ise beş gün boyunca 2.5-5 mg/gün dozunda ilaç verildi. Ovulasyon indüksiyonu için gonadotropin (Gonal-f 450 IU/0.75®, Merck Serono, Bari, İtalya) başlanan kadınlarda öncü folikül oluşana dek subkutan enjeksiyona devam edildi. Farmakolojik ajanın başlandığı günden öncü folikülün gözlemlendiği güne kadar geçen süre, öncü folikül oluşma süresi olarak kabul edildi.

Ovulasyon indüksiyonu takibinde en az 17 mm çapa ulaşmış antral folikül gözlemlendiğinde öncü folikülün oluştuğu kabul edildi ve ovulasyonu tetiklemek için HCG enjeksiyonu yapıldı. İnseminasyon endikasyonu olan çiftlerde ise HCG enjeksiyonundan 36 saat sonra IUI gerçekleştirilmesi planlandı.

Ovulasyonu tetiklemek için HCG enjeksiyonu yapılmadan önce iki venöz kan örneği alındı. Venöz kan örneklerinden ilki, otomatik elektrokemiluminesens sistemi kullanılarak serum östradiol seviyesini ölçmek amacıyla ayrıldı.

Venöz kan örneklerinden ikincisi, santrifüj edildikten sonra serum D vitamini düzeylerinin ölçüleceği güne dek -80°C'de muhafaza edildi. Serum D vitamini düzeylerinin ölçüleceği gün, dondurulan venöz kan örnekleri çözdürüldü ve ardından biyokimya laboratuvarında bulunan biyokimyasal otoanalizatöründe (Hitachi-Cobas 6000, Roche, Basel, İsviçre) analiz edildi. İntra-assay için değişkenlik katsayısı %1.8±0.7 olarak bildirilirken inter-assay değişkenlik katsayısı %1.3±0.6 olarak rapor edildi.

Klinik gebelik, transvajinal ultrasonografi kullanılarak uterus kavitesi içine yerleşmiş bir gebelik kesesi içinde kalp atımı olan bir embryonun görüntülenmesi olarak tanımlandı. Devam eden gebelik ise ilk üç ayını (trimesterini) canlı olarak tamamlamış gebelik olarak belirlendi. Gebeliğin ilk 12 haftası içinde meydana gelen ölüm veya düşük ise ilk trimester gebelik kaybı olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler, bilgisayar ortamında Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı sürüm 22.0 (SPSS, SPSS IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz

edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (aralık: minimum-maksimum) olarak ifade edilirken sürekli olmayan değişkenler, sayı veya yüzde olarak belirtildi. Veri dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi yardımıyla sınıandı. Karşılaştırmalar için bağımsız örneklem t testi, ki-kare testi ve Mann Whitney U testinden yararlandı. Değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson korelasyon testinden yararlandı. Klinik gebelik ve devam eden gebelik oluşumu için bağımsız göstergeleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı ve %95 güvenlik aralığında olasılık oranı (likelihood ratio) hesaplandı. Çift taraflı varsayımlarda p değerlerinin 0.05'ten küçük olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma tamamlandıktan sonra gerçekleştirilen post hoc güç analizi, çalışmanın kohort büyüklüğünün (n=101), 0.05 düzeyinde istatistiksel önemi belirlemek için %66.7 ge sahip olduğunu gösterdi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1’de çalışmaya alınan infertil çiftlerin demografik ve klinik özellikleri özetlenmiştir. Buna göre, değerlendirilen 101 çift için ortalama kadın yaşı 26.5 yılken ortalama erkek yaşı 29.4 yıl idi. Çiftlerin ortalama evlilik süresi 4.4 yıl olarak bulunurken ortalama infertilite süresi 2.6 yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan 101 kadının 38’inde (%37.6) vücut kitle indeksi 30 kg/m²’nin üzerindeydi.

Tablo 4.1: İnfertil Çiftlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

	Ortalama ± Standart sapma (Minimum-Maksimum)
Kadın yaşı (yıl)	26.5±5.4 (19-40)
Erkek yaşı (yıl)	29.4±5.1 (20-50)
Gravidite	0.77±0.61 (0-3)
Parite	0.59±0.28 (0-3)
Abortus	0.47±0.24 (0-2)
Dilatasyon ve küretaj	0.29±0.09 (0-1)
Ektopik gebelik	0.1±0.01 (0-1)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.52±4.39 (17-42.4)
Evlilik süresi (yıl)	4.4±3.1 (1-17)
İnfertilite süresi (yıl)	2.6±2.0 (0.5-11)
<u>Bazal hormon profili</u>	
Folikül stimulan hormon(mIU/ml)	6.72±3.88 (0.1-39.65)
Luteinizan hormon (mIU/ml)	7.14±4.3 (0.1-28.0)
Östradiol (ng/ml)	43.75±16.11 (5-125.4)
Tiroid stimulan hormon (mIU/ml)	2.22±1.05 (0-6)
Tiroidin (ng/dl)	1.26±0.29 (0.7-2.5)
Prolaktin (mg/l)	19.14±12.39 (0.8-81.26)

Tablo 4.2’den görüleceği üzere çalışmaya alınan 101 kadının 31’inde (%30.7) kronik hastalık bulunmaktaydı. İnfertil kadınları en sık etkileyen kronik hastalıklar; sırasıyla alerjik hastalıklar (n=8, %25.8), hipotiroidi (n=7, %22.6) ve diabetes mellitus (n=4, %12.9) olarak saptandı.

Tablo 4.3'ten anlaşılacağı üzere çalışmaya alınan 101 kadının 35'i (%34.7) daha önce cerrahi geçirmişti. İnfertil kadınların en sık geçirdiği cerrahi operasyonlar; sırasıyla sezaryen (n=9, %25.7), histeroskopi (n=6, %17.1), appendektomi (n=3, %8.6) ve diagnostik laparoskopi (n=3, %8.6) olarak belirlendi.

Tablo4.2: Kadın Hastaların Tıbbi Özgeçmişleri

Kronik hastalık	Sayı (%)
Alerjik hastalıklar	8 (%25.8)
Hipotiroidi	7 (%22.6)
Diabetes mellitus	4 (%12.9)
İnsulin direnci + Tiroid disfonksiyonu	3 (%9.7)
Kaygı bozukluğu	2 (%6.5)
Vertigo	1 (%3.2)
Skolyoz	1 (%3.2)
Bronşiektazi	1 (%3.2)
Tüberküloz	1 (%3.2)
Behçet hastalığı	1 (%3.2)
Mitral yetmezlik	1 (%3.2)
Von Willebrand faktör eksikliği	1 (%3.2)
Toplam	31 (%100.0)

Tablo 4.4, çalışmaya alınan çiftlerin klinik özelliklerini göstermektedir. Buna göre, 101 çiftin 56'sında (%55.4) primer infertilite mevcutken 45'inde (%44.6) sekonder infertilite tanımlanmıştı. En sık görülen infertilite nedenleri ise sırasıyla anovulasyon (n=64, %63.4), hiperprolaktinemi (n=21, %20.8), erkek faktörü (n=15, %14.9) ve uterus faktörü (n=14, %13.9) olarak belirlendi. İnfertil kadınların %47.5'inde antral folikül sayısı normalken %44.6'sında polikistik over bulunmaktaydı. İnfertil erkeklerin %80.2'sinde spermogram sonucu normal olarak değerlendirilirken %15.8'ine oligospermi tanısı konuldu.

Tablo4. 3: Kadın Hastaların Cerrahi Özgeçmişleri

Geçirilmiş cerrahi	Sayı (%)
Sezaryen	9 (%25.7)
Histeroskopi	6 (%17.1)
Appendektomi	3 (%8.6)
Diagnostik laparoskopi	3 (%8.6)
Sezaryen + Histeroskopi	3 (%8.6)
Kolesistektomi	2 (%5.7)
Rinoplasti	2 (%5.7)
Ortopedik cerrahi	2 (%5.7)
Myomektomi	1 (%2.9)
Lumpektomi	1 (%2.9)
Appendektomi+Tonsillektomi	1 (%2.9)
Laparoskopi+Histeroskopi	1 (%2.9)
Göz ameliyatı	1 (%2.9)
Toplam	35 (%100.0)

Tablo 4.5'te ovulasyon indüksiyonu siklusları ile ilgili özellikler listelenmiştir. Buna göre, infertil kadınların 63'üne (%62.4) daha önce ovulasyon indüksiyonu uygulandığı, 34 kadının (%33.7) klomifen sitrat ve 12 kadının (%11.9) klomifen sitratla birlikte letrozol aldığı saptanmıştır. Bu kadınlardan 20'sine (%19.9) 3 siklustan fazla ovulasyon indüksiyonu uygulandığı belirlenmiştir. Bu çalışma kapsamında, 41 kadında (%40.6) klomifen sitrat, 6 kadında (%5.9) letrozol ve 54 kadında (%53.5) gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Çiftlerin %48.5'inde (n=49) seçilen farmakolojik ajan ile ilk ovulasyon indüksiyonu gerçekleştirildiği görülmüştür.

Tablo 4.4: Çiftlerin İnfertilite ile İlgili Klinik Özellikleri

	Sayı (%)
<u>İnfertilite tipi</u>	
Primer infertilite	56 (%55.4)
Sekonder infertilite	45 (%44.6)
<u>İnfertilite nedeni</u>	
Anovulasyon	64 (%63.4)
Hiperprolaktinemi	21 (%20.8)
Erkek faktörü	15 (%14.9)
Uterus faktörü	14 (%13.9)
Tubal faktör	2 (%2.0)
Endometriozis	1 (%1.0)
Hipogonadotropik hipogonadizm	1 (%1.0)
<u>Antral folikül sayısı</u>	
Düşük	8 (%7.9)
Normal	48 (%47.5)
Polikistik over	45 (%44.6)
<u>Spermiogram</u>	
Normospermi	81 (%80.2)
Oligospermi	17 (%16.8)
Astenospermi	2 (%2.0)
Oligoastenospermi	1 (%1.0)

Tablo4. 5: Ovulasyon İndüksiyonu Siklusları ile İlgili Özellikler

	Sayı (%)
<u>Önceki ovulasyon indüksiyonu</u>	
Yok	38 (%37.6)
Klomifen sitrat	34 (%33.7)
Klomifen sitrat + Letrozol	12 (%11.9)
Gonadotropin	7 (%6.9)
Klomifen sitrat + Gonadotropin	6 (%5.9)
Letrozol	4 (%4.0)
<u>Önceki siklus sayısı</u>	
1	19 (%18.8)
2	18 (%17.8)
3	6 (%6.0)
>3	58 (%57.4)
<u>Güncel infertilite tedavisi</u>	
Klomifen sitrat	41 (%40.6)
Letrozol	6 (%5.9)
Gonadotropin	54 (%53.5)
İntrauterin inseminasyon	52 (%51.5)
<u>Güncel siklus sayısı</u>	
1	49 (%48.5)
2	21 (%20.8)
3	19 (%18.8)
>3	12 (%12.0)

İncelenen ovulasyon indüksiyonu siklusları için HCG günündeki ortalama östradiol seviyesi 513.0 ± 446.4 ng/ml (aralık: 58.7-3000 ng/ml) olarak belirlenirken HCG günündeki ortalama D vitamini düzeyi 13.52 ± 5.93 mg/l (aralık: 1.88-27.74 mg/l) olarak bulundu. Öncü folikül oluşumu için geçen ortalama süre ise 11.6 ± 3.1 gün (aralık: 6-24 gün) olarak hesaplandı.

Klomifen sitrat uygulanan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında kullanılan ortalama toplam doz 481.7±65.9 mg (aralık: 250-500 mg) iken letrozol uygulanan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında kullanılan ortalama toplam doz 25 mg ve gonadotropin uygulanan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında kullanılan ortalama toplam doz 911.5±349.1 ünite (aralık: 350-1975 ünite) olarak bulundu.

Tablo 4.6'da çalışma kapsamında incelenen ovulasyon indüksiyonu sikluslarının başarısı gösterilmiştir. Buna göre, ovulasyon indüksiyonu uygulanan 101 kadının 48'inde (%47.5) klinik gebelik meydana gelmiş, 33'ünde (%32.7) gebelik devam etmiş ve 6'sinde (%5.9) canlı doğum gerçekleşmiştir.

Tablo4. 6: Ovulasyon İndüksiyonu Sikluslarının Başarısı

	Sayı (%)
Klinik gebelik	48 (%47.5)
Devam eden gebelik	33 (%32.7)
Abortus	7 (%6.9)
Term canlı doğum	6 (%5.9)
Preterm canlı doğum	1 (%1.0)
Preterm doğum sonrası ölüm	1 (%1.0)

Ovulasyon indüksiyonu sonrası klinik gebelik elde edilip edilememesine göre infertil çiftlerin demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7). Ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde edilen çiftlerle kıyaslandığında, klinik gebelik elde edilemeyen çiftlerde, kadın yaşının anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.003$), erkek yaşının anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.012$), evlilik süresinin anlamlı olarak daha uzun ($p=0.036$), geçirilmiş cerrahi ($p=0.001$) ve geçirilmiş sezaryen ($p=0.003$) oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7: Klinik Gebelik Durumuna göre İnfertil Çiftlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

	Klinik gebelik var (n=48)	Klinik gebelik yok (n=53)	p
Kadın yaşı (yıl)	24.9±4.3	28.0±5.9	0.003*
Erkek yaşı (yıl)	28.0±3.9	30.5±5.7	0.012*
Gravidite	0.68±0.56	0.85±0.66	0.528
Parite	0.39±0.19	0.71±0.36	0.134
Abortus	0.48±0.25	0.47±0.23	0.803
Dilatasyon ve küretaj	0.31±0.10	0.27±0.08	0.617
Ektopik gebelik	0.14±0.02	0.01±0.001	0.322
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.03±4.15	26.96±4.6	0.290
Evlilik süresi (yıl)	3.7±2.1	5.0±3.8	0.036*
Kronik hastalık	15 (%31.3)	16 (%30.2)	0.908
Geçirilmiş cerrahi	7 (%14.6)	28 (%52.8)	0.001*
Geçirilmiş sezaryen	0 (%0.0)	9 (%17.0)	0.003*
<u>Bazal hormon profili</u>			
Folikül stimülan hormon (mIU/ml)	6.45±2.03	6.96±5.0	0.511
Luteinizan hormon (mIU/ml)	7.59±4.26	6.72±4.34	0.313
Östradiol (ng/ml)	42.84±17.54	44.58±14.83	0.591
Tiroid stimülan hormon (mIU/ml)	2.2±1.05	2.25±1.06	0.791
Tiroksin (ng/dl)	1.27±0.31	1.24±0.28	0.643
Prolaktin (mg/l)	18.90±10.36	19.36±14.07	0.851

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.8’de ovulasyon indüksiyonu sonrası klinik gebelik elde edilip edilememesine göre çiftlerin infertilite ile ilgili klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler arasında infertilite süresi, tipi ve nedeninin yanı sıra antral folikül sayısı ve spermogram sonucu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4. 8: Klinik Gebelik Durumuna göre Çiftlerin İnfertilite ile İlgili Klinik Özellikleri

	Klinik gebelik var (n=48)	Klinik gebelik yok (n=53)	p
İnfertilite süresi (yıl)	2.3±1.5	2.9±2.4	0.157
<u>İnfertilite tipi</u>			
Primer infertilite	27 (%56.2)	29 (%54.7)	0.877
Sekonder infertilite	21 (%43.8)	24 (%45.3)	0.875
<u>İnfertilite nedeni</u>			
Anovulasyon	30 (%62.5)	34 (%64.2)	0.863
Hiperprolaktinemi	11 (%22.9)	10 (%18.9)	0.617
Erkek faktörü	9 (%18.8)	6 (%11.3)	0.294
Uterus faktörü	5 (%10.4)	9 (%17.0)	0.340
Tubal faktör	2 (%4.2)	0 (%0.0)	0.133
Endometriozis	0 (%0.0)	1 (%1.9)	0.339
Hipogonadotropik hipogonadizm	0 (%0.0)	1 (%1.9)	0.339
<u>Antral folikül sayısı</u>			
Düşük	4 (%8.3)	4 (%7.5)	0.769
Normal	21 (%43.8)	27 (%50.9)	0.769
Polikistik over	23 (%47.9)	22 (%41.5)	0.653
<u>Spermiogram</u>			
Normospermi	36 (%75.0)	45 (%84.9)	0.594
Oligospermi	10 (%20.8)	7 (%13.2)	0.517
Astenospermi	1 (%2.1)	1 (%1.9)	0.241
Oligoastenospermi	1 (%2.1)	0 (%0.0)	0.238

Tablo 4.9’da ovulasyon indüksiyonu sonrası klinik gebelik elde edilip edilememesine göre indüksiyon sikluslarının özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.9: Klinik Gebelik Durumuna göre Ovulasyon İndüksiyonu Sikluslarının Özellikleri

	Klinik gebelik var (n=48)	Klinik gebelik yok (n=53)	p
<u>Önceki ovulasyon indüksiyonu</u>			
Yok	17 (%35.4)	21 (%39.6)	0.265
Klomifen sitrat	16 (%33.3)	18 (%34.0)	0.126
Klomifen sitrat + Letrozol	5 (%10.4)	7 (%13.2)	0.260
Gonadotropin	5 (%10.4)	2 (%3.8)	0.064
Klomifensitrat+Gonadotropin	5 (%10.4)	1 (%1.9)	0.056
Letrozol	0 (%0.0)	4 (%7.5)	0.062
<u>Önceki siklus sayısı</u>			
1	10 (%20.8)	9 (%17.0)	0.765
2	8 (%16.7)	10 (%18.9)	0.665
3	2 (%4.2)	4 (%7.5)	0.860
>3	28 (%58.3)	30 (%56.6)	0.788
<u>Güncel infertilite tedavisi</u>			
Klomifen sitrat	19 (%39.6)	22 (%41.5)	0.726
Letrozol	2 (%4.2)	4 (%7.5)	0.722
Gonadotropin	27 (%56.3)	27 (%50.9)	0.707
İntrauterin inseminasyon	26 (%54.2)	26 (%49.1)	0.608
<u>Güncel siklus sayısı</u>			
1	22 (%45.8)	27 (%50.9)	0.464
2	11 (%22.9)	10 (%18.9)	0.657
3	9 (%18.8)	10 (%18.9)	0.788
>3	6 (%12.5)	6 (%11.3)	0.722
<u>Uygulanan doz</u>			
Klomifen sitrat (mg)	460.5±21.5	500.0±0.0	0.863
Letrozol (mg)	25.0±0.0	25.0±0.0	0.888
Gonadotropin (ünite)	902.7±64.6	920.3±70.9	0.872
Öncü folikül oluşma süresi (gün)	11.6±2.9	11.7±3.3	0.854
HCG gününde D vitamini (mg/l)	13.9±6.0	13.2±5.9	0.584
HCG gününde östradiol (ng/ml)	632.9±516.2	383.3±368.0	0.194

Tablo 4.9'a göre ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler arasında önceki siklusta uygulanan farmakolojik ajan, önceki siklus sayısı, güncel siklusta uygulanan farmakolojik ajan, güncel siklus sayısı ve IUI bakımından anlamlı bir fark saptanamamıştır (hepsi için $p>0.05$). Benzer biçimde, ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler, uygulanan farmakolojik doz, öncü folikülün oluşma süresi, HCG gününde ölçülen östradiol ve D vitamini düzeyleri bakımından benzer bulunmuştur (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 4.10: Devam Eden Gebelik Durumuna göre İnfertil Çiftlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

	Devam eden gebelik var (n=33)	Devam eden gebelik yok (n=15)	p
Kadın yaşı (yıl)	25.4±4.5	28.0±5.9	0.261
Erkek yaşı (yıl)	28.0±4.2	28.2±3.3	0.852
Gravidite	0.71±0.55	0.63±0.60	0.800
Parite	0.36±0.15	0.46±0.27	0.354
Abortus	0.53±0.30	0.35±0.13	0.197
Dilatasyon ve küretaj	0.24±0.06	0.41±0.20	0.240
Ektopik gebelik	0.17±0.03	0.01±0.001	0.506
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.78±3.90	26.59±4.75	0.536
Evlilik süresi (yıl)	3.8±2.3	3.6±1.7	0.703
Kronik hastalık	10 (%30.3)	5 (%33.3)	0.834
Geçirilmiş cerrahi	3 (%9.1)	4 (%26.7)	0.110
<u>Bazal hormon profili</u>			
Folikül stimulan hormon (mIU/ml)	6.48±1.95	6.39±2.26	0.887
Luteinizan hormon (mIU/ml)	7.93±4.83	6.84±2.58	0.416
Östradiol (ng/ml)	42.52±13.15	43.56±25.23	0.851
Tiroid stimulan hormon (mIU/ml)	2.09±0.97	2.43±1.22	0.302
Tiroksin (ng/dl)	1.23±0.34	1.35±0.22	0.260
Prolaktin (mg/l)	17.51±8.45	21.94±13.52	0.257

Ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen gebeliklerin devam edip etmemesine göre infertil çiftlerin demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10). Buna göre; devam eden ve etmeyen gebelikler, kadın yaşı, erkek yaşı, gravidite, parite, abortus, küretaj ve ektopik gebelik bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Devam eden ve etmeyen gebelikler arasında evlilik süresi, kronik hastalık, geçirilmiş cerrahi ve bazal hormon profili bakımından da anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

Tablo 4. 11: Devam Eden Gebelik Durumuna göre Çiftlerin İnfertilite ile İlgili Klinik Özellikleri

	Devam eden gebelik var (n=33)	Devam eden gebelik yok (n=15)	p
İnfertilite süresi (yıl)	2.2±1.3	2.7±1.9	0.310
<u>İnfertilite tipi</u>			
Primer infertilite	20 (%60.6)	7 (%46.7)	0.367
Sekonder infertilite	13 (%39.4)	8 (%53.3)	0.556
<u>İnfertilite nedeni</u>			
Anovulasyon	20 (%60.6)	10 (%66.7)	0.688
Hiperprolaktinemi	7 (%21.2)	4 (%26.7)	0.677
Erkek faktörü	6 (%18.2)	3 (%20.0)	0.881
Uterus faktörü	2 (%6.1)	3 (%20.0)	0.143
Tubal faktör	2 (%6.1)	0 (%0.0)	0.330
<u>Antral folikül sayısı</u>			
Düşük	4 (%12.1)	0 (%0.0)	0.279
Normal	15 (%45.5)	6 (%40.0)	0.157
Polikistik over	14 (%42.4)	9 (%60.0)	0.139
<u>Spermiogram</u>			
Normospermi	25 (%75.8)	11 (%73.3)	0.196
Oligospermi	8 (%24.2)	2 (%13.3)	0.171
Astenospermi	0 (%0.0)	1 (%6.7)	0.728
Oligoastenospermi	0 (%0.0)	1 (%6.7)	0.728

Tablo 12: Devam Eden Gebelik Durumuna göre Ovulasyon İndüksiyonu Siklusları

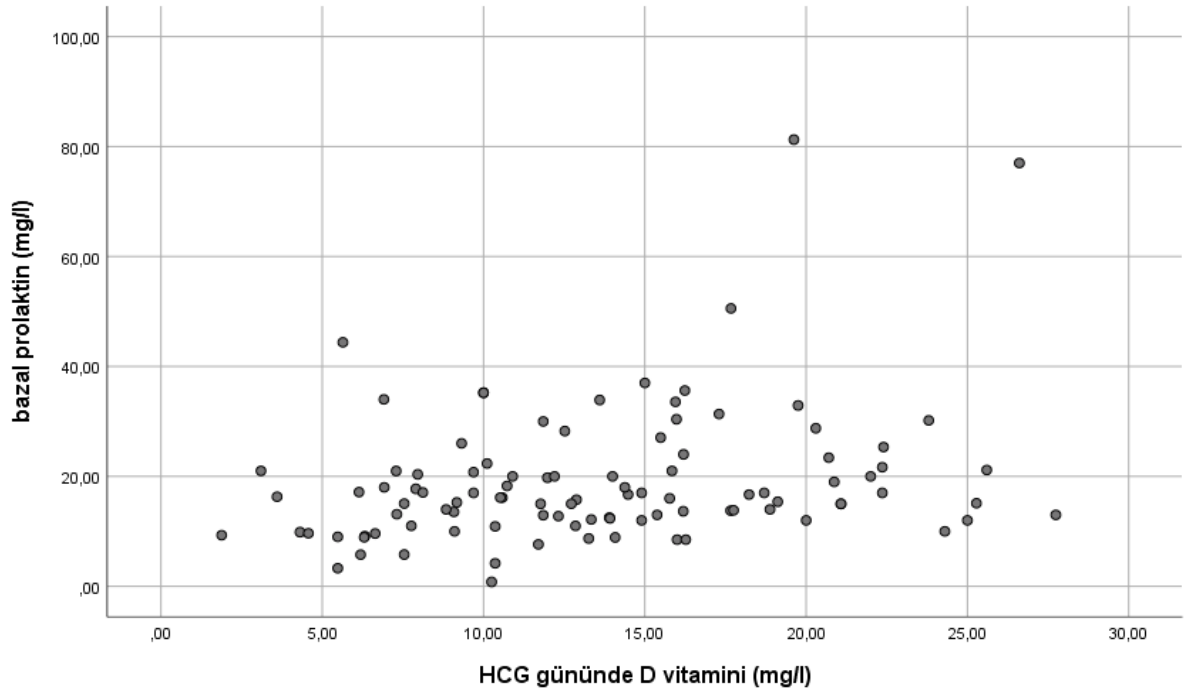
	Devam eden gebelik var (n=33)	Devam eden gebelik yok (n=15)	p
<u>Önceki ovulasyon indüksiyonu</u>			
Yok	13 (%39.4)	4 (%26.7)	0.212
Klomifen sitrat	8 (%24.2)	8 (%53.3)	0.128
Klomifen sitrat + Letrozol	4 (%12.1)	1 (%6.7)	0.309
Gonadotropin	3 (%9.1)	2 (%13.3)	0.133
Klomifen sitrat + Gonadotropin	5 (%15.2)	0 (%0.0)	0.368
<u>Önceki siklus sayısı</u>			
1	7 (%21.2)	3 (%20.0)	0.765
2	4 (%12.1)	4 (%26.7)	0.665
3	1 (%3.1)	1 (%6.7)	0.860
>3	21 (%63.6)	7 (%46.6)	0.788
<u>Güncel infertilite tedavisi</u>			
Klomifen sitrat	11 (%33.3)	8 (%53.3)	0.315
Letrozol	2 (%6.1)	0 (%0.0)	0.240
Gonadotropin	20 (%60.6)	7 (%46.7)	0.264
İntrauterin inseminasyon	19 (%57.6)	7 (%46.7)	0.482
<u>Güncel siklus sayısı</u>			
1	14 (%42.4)	8 (%53.3)	0.245
2	9 (%27.3)	2 (%13.3)	0.334
3	4 (%12.1)	5 (%33.4)	0.241
>3	6 (%18.2)	0 (%0.0)	0.122
<u>Uygulanan doz</u>			
Klomifen sitrat (mg)	431.8±116.8	500.0±0.0	0.271
Letrozol (mg)	25.0±0.0	-	-
Gonadotropin (ünite)	835.6±286.8	1094.6±412.0	0.310
Öncü folikül oluşma süresi (gün)	11.6±3.1	11.6±2.7	0.979
HCG gününde D vitamini (mg/l)	14.9±5.4	11.5±6.7	0.064
HCG gününde östradiol (ng/ml)	593.2±494.5	732.6±564.0	0.728

Tablo 4.11’de ovulasyon indüksiyonu sonrası elde edilen gebeliklerin devam edip etmemesine göre çiftlerin infertilite ile ilgili klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre; devam eden ve etmeyen gebelikler, infertilite süresi, tipi ve nedeninin yanı sıra antral folikül sayısı ve spermogram bakımından istatistiksel olarak benzerdir.

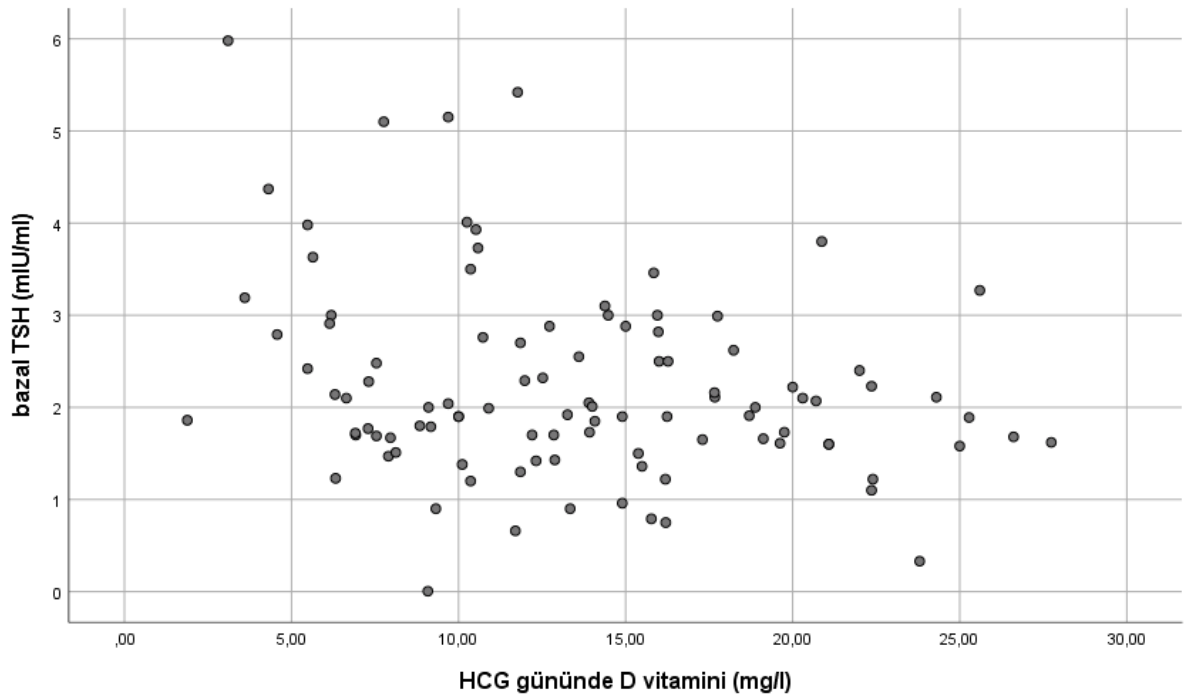
Tablo 4.12’de ovulasyon indüksiyonu sonrası elde edilen gebeliklerin devam edip etmemesine göre siklusların özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre; devam eden ve etmeyen gebelikler, önceki siklusta kullanılan farmakolojik ajan ve önceki siklus sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanamamıştır (hepsi için $p>0.05$). Tablo 4.12’de görüldüğü üzere, devam eden ve etmeyen gebelikler, uygulanan farmakolojik doz, öncü folikülün oluşma süresi, HCG gününde ölçülen östradiol ve D vitamini düzeyleri bakımından benzer bulunmuştur (hepsi için $p>0.05$).

Ovulasyon sikluslarında HCG gününde ölçülen D vitamini seviyesi ile kadın yaşı ($r=0.068$, $p=0.501$), erkek yaşı ($r=0.042$, $p=0.673$), gravidite ($r=0.044$, $p=0.662$), parite ($r=0.022$, $p=0.827$), abortus sayısı ($r=0.040$, $p=0.694$), ektopik gebelik sayısı ($r=0.183$, $p=0.067$), evlilik süresi ($r=0.007$, $p=0.948$), bazal FSH düzeyi ($r=0.036$, $p=0.720$) bazal LH düzeyi ($r=0.113$, $p=0.260$), bazal tiroksin ($r=0.085$, $p=0.417$), kullanılan farmakolojik ajan dozu ($r=0.012$, $p=0.909$) ve öncü folikül oluşma süresi ($r=0.004$, $p=0.970$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ovulasyon sikluslarında HCG gününde ölçülen D vitamini seviyesi ile dilatasyon ve küretaj sayısı ($r=-0.055$, $p=0.587$), vücut kitle indeksi ($r=-0.129$, $p=0.200$), infertilite süresi ($r=-0.077$, $p=0.446$), bazal östradiol düzeyi ($r=-0.055$, $p=0.583$) ve HCG gününde ölçülen östradiol düzeyi ($r=-0.034$, $p=0.732$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon belirlenmiştir.

Ovulasyon sikluslarında HCG gününde ölçülen D vitamini ve bazal prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.282$, $p=0.004$) (Şekil 4.1). Öte yandan, HCG gününde ölçülen D vitamini ve bazal TSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.263$, $p=0.008$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. HCG gününde D vitamini ve bazal prolaktin düzeyleri arasındaki anlamlı ve pozitif korelasyon



Şekil 4.2. HCG gününde D vitamini ve bazal TSH düzeyleri arasındaki anlamlı ve negatif korelasyon

Ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen klinik gebelikler ve klinik gebeliklerden devam edenler için lojistik regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 4.13). Bu analize göre; kadın yaşı, erkek yaşı, evlilik süresi ve geçirilmiş cerrahi, klinik gebeliğe ulaşmak için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (sırasıyla p=0.040, p=0.013, p=0.040 ve p=0.001). Bununla birlikte, HCG gününde ölçülen D vitamini düzeyi ne klinik gebelik ne devam eden gebelik için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir (sırasıyla p=0.580 ve p=0.335).

Tablo 13: Klinik Gebelik ve Devam Eden Gebelikler için Lojistik Regresyon Analizi

			Olasılık oranı (%95 güvenlik aralığı)	p
Klinik gebelik	Kadın yaşı	19-29 yıl	3.44 (1.35-3.76)	0.040*
		30-40 yıl	0.14 (0.07-0.44)	
	Erkek yaşı	20-30 yıl	2.65 (1.19-3.38)	0.013*
		31-40 yıl	0.48 (0.11-0.88)	
		41-50 yıl	0.36 (0.08-0.92)	
	Evlilik süresi	1-5 yıl	2.38 (1.12-3.45)	0.040*
		6-11 yıl	0.74 (0.48-0.96)	
		12-18 yıl	0.52 (0.19-0.78)	
	Geçirilmiş cerrahi	Var	3.22 (1.24-4.10)	0.001*
		Yok	0.45 (0.09-0.98)	
HCG günü D vitamini	1.88-14.81 mg/l	1.12 (0.64-1.72)	0.580	
	14.82-27.74 mg/l	1.18 (0.59-1.66)		
Devam eden gebelik	Kadın yaşı	19-29 yıl	1.23 (0.72-1.84)	0.084
		30-40 yıl	0.94 (0.45-1.39)	
	Erkek yaşı	20-30 yıl	1.17 (0.63-0.95)	0.086
		31-40 yıl	0.96 (0.32-1.48)	
		41-50 yıl	0.88 (0.27-1.44)	
	Evlilik süresi	1-5 yıl	1.06 (0.55-1.57)	0.510
		6-11 yıl	0.96 (0.63-1.29)	
		12-18 yıl	1.10 (0.69-1.48)	
	Geçirilmiş cerrahi	Var	1.23 (0.82-1.38)	0.257
		Yok	1.47 (0.84-1.79)	
HCG günü D vitamini	1.88-14.81 mg/l	1.09 (0.58-1.69)	0.335	
	14.82-27.74 mg/l	1.15 (0.56-1.62)		

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.TARTIŞMA

İnfertilite, daha önce hiç gebeliği olmayan çiftler için en az bir yıl, daha önce en az bir gebeliği olan çiftler için en az altı ay korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır.

Steroid hormon yapıda olan D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerine bilinen klasik etkileri dışında üreme sisteminde de etkileri olduğu bilinmektedir. D vitamini biyolojik fonksiyonlarını steroid nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan VDR üzerinden gerçekleştirir. VDR hem kadın hem de erkek üreme sistemindeki yapılarda gösterilmiştir(96). 1970'li yıllardan beri D vitamini eksikliğinin üreme fizyolojisindeki rolü araştırılmaya başlanmış, son yıllarda ise D vitamininin üreme fizyolojisi ve fertilitedeki rolüne ilgi giderek artmıştır

Günümüzde D vitamini seviyesi ile üreme sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma yayımlanmış olsa da elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Örneğin, yapılan bazı çalışmalarda, foliküler D vitamini konsantrasyonlarının daha yüksek olmasının daha iyi üreme sonuçlarına, bazı çalışmalarda ise daha kötü üreme sonuçlarına sebep olduğu gösterilmiştir(97,98).

Ott ve meslektaşları, 2012'de klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 91 PKOS hastasını dahil ettikleri prospektif kohort çalışmalarında kalsiyum metabolizması parametreleri olan serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve D vitamini değerlerinin foliküler gelişimdeki rolünü araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda düşük serum D vitamini seviyelerinin (<25 nmol/l) olumsuz folikül gelişim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla, serum D vitamini düzeylerinin foliküler gelişimde önemli bir rol oynadığı ilk olarak bu çalışmada ileri sürülmüştür(99).

Fabris ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan retrospektif çalışmada, GnRH agonisti ile antagonist protokol uygulanarak kontrollü over hiperstimülasyonu yapılan 851 döngüde serum D vitamini ve biyoaktif D vitamini seviyeleri ile yumurtalık rezervi, over yanıtı ve üreme sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, D vitamini düzeylerinin over rezervi ve hiperstimülasyon başarısı ile ilişkili

olmadığı gösterilmiş; gebelik şansının hiperstimülasyon uygulanan hastaların serum D vitamini düzeylerine göre farklılık göstermediği, serum AMH ve D vitamini arasında bir korelasyon gözlenmediği rapor edilmiştir. Bundan başka, biyoaktif D vitamini düzeyinin embryo transferi yapılan hastaların devam eden gebelik oranlarıyla da ilişkili olmadığı gösterilmiştir(100).

Yılmaz ve meslektaşlarının 2018’de yürüttüğü kesitsel vaka-kontrol çalışmasına klomifen sitrat ve gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanan 104 infertil hasta ve 103 fertil hasta alınmıştır. Bu çalışmada, D vitamininin IUI başarısına olan etkisi araştırılmıştır (101). Bu çalışmanın sonucu, infertil ve fertil hastaların serum D vitamini düzeylerinin benzer olduğu ve IUI sonrası gebe kalan ve kalamayan infertil hastalar arasında serum D vitamini ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı şeklinde raporlanmıştır.

Liu ve arkadaşları tarafından 2019’da gerçekleştirilen çalışmada 848 IVF döngüsü incelenmiş ve D vitamininin IVF başarısına olan etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, D vitamini için ortanca konsantrasyon 15.25 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Çalışmada en yüksek D vitamini grubunda yer alan hastaların, en düşük grupta yer alan hastalar ile kıyaslandığında, daha yüksek fertilizasyon oranına sahip olduğu, foliküler sıvıdaki D vitamini düzeyinin serum D vitamini düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği ($r=0.85$, $p<0.001$) ve foliküler sıvıdaki D vitamini düzeyinin serum D vitamin düzeyine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Buna karşılık, aynı çalışmada, D vitamini düzeyi klinik gebelik ve canlı doğum oranı ile ilişkili bulunmamıştır (102).

Rasheedy ve meslektaşlarının 2020’de yaptığı tek merkezli, paralel gruplu, çift kör ve plasebo kontrollü randomize çalışmada, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 186 PKOS hastası iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubuna, ovulasyon indüksiyonundan bir ay önce ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan üç ay boyunca olmak üzere toplam dört ay süresince haftada 2 kez 10000 IU D vitamini ve günde 2 kez 1250 mg kalsiyum takviyesi verilmiştir. Plasebo grubuna ise haftada 2 defa 1250 mg kalsiyum takviyesi uygulanmış; çalışma ve plasebo grupları, öncü folikül çapına, ovulasyona ve klinik gebelik oluşumuna göre karşılaştırılmıştır.

Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, D vitaminiyle beraber kalsiyum takviyesi alan çalışma grubunda öncü folikül çapının anlamlı olarak daha uzun olduğu (16.79 ± 3.00 mm vs 18.07 ± 1.37 mm, $p<0.001$), ovulasyon oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu (%78.5 vs %92.5, $p=0.007$), klinik gebelik oranının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla olduğu (%50.5 vs %61.3, $p=0.105$) ve biyokimyasal gebelik oranının anlamlı olmasa da daha yüksek seyrettiği (%39.8 vs %49.5, $p=0.141$) belirlenmiştir (103).

Kabukçu ve arkadaşları, 2020’de 135 infertil kadında gerçekleştirilen 212 ovulasyon indüksiyonu döngüsüne ait verileri değerlendirmiştir (104). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonunu takiben IUI yapılmıştır. Serum D vitamini seviyesine göre hastalar, D vitamini eksikliği saptanmayanlar (≥ 20 ng/ml) ve D vitamini eksikliği saptananlar (< 20 ng/ml) olarak kategorize edilmiştir. D vitamini eksikliği olmayan ve D vitamin eksikliği olan hastalar; yaş, infertilite süresi, vücut kitle indeksi, AMH değeri, bazal antral folikül sayısı, uygulanan siklus sayısı, indüksiyon süresi, kullanılan total gonadotropin dozu, endometrial kalınlık ölçümü bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (hepsi için $p<0.05$). Ek olarak, D vitamini eksikliği saptanan ve saptanmayan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında gebelik oranları açısından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (%16.4 vs %18.3, $p=0.742$). Devam eden gebelik ve abortus oranları incelendiğinde de D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.621$).

Sharbari ve meslektaşları, serum D vitamini düzeyi ile azalmış over rezervi arasında ilişki olup olmadığını araştırmıştır (105). Çalışmaya 20-34 yaş aralığında bulunan ve azalmış over rezervi olan 78 hasta ile aynı yaş aralığında bulunan ve over rezervi normal olan 78 hasta alınmıştır. D vitamin eksikliği için kesme değer ≤ 20 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Ortalama serum D vitamini seviyesi, azalmış over rezervi olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (15.27 ± 4.95 ng/ml vs 12.02 ± 6.88 ng/ml, $p=0.001$) bulunmuştur. Bundan başka, serum D vitamini seviyesi ile AMH arasında pozitif anlamlı korelasyon ($r=0.433$; $p=0.001$) ve benzer biçimde, serum D vitamin seviyesi ile antral folikül sayısı arasında da pozitif anlamlı korelasyon ($r=0.419$; $p=0.001$) olduğu gösterilmiştir.

Jennifer ve arkadaşlarının 2022’de yayımlanan retrospektif çalışmasında, 2012-2016 yılları arasında IVF uygulanan ve 34–38 yaş aralığında bulunan 1178 infertil kadın değerlendirilmiştir. Bahsi geçen çalışmada, GnRH antagonist ve agonist protokolü ile kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanmadan önce foliküler fazda serum D vitamini düzeyi ölçüldükten sonra D vitamini düzeyleriyle kümülatif canlı doğum oranları arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir (106). Aynı çalışmada, D vitamini eksikliği için kesme değer <50 nmol/l iken D vitamin yetersizliği için kesme değer >50 nmol/l ve <75 mmol/L arası olarak kabul edilmiş ve normal D vitamin düzeyi >75 nmol/l olarak tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, D vitamin eksikliği olan hastalarda ilk IVF sonrası kümülatif canlı doğum oranları anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%50.9, 325/639 vs %43.9, 208/474; p = 0.021). Bununla birlikte, D vitamin eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında klinik gebelik, devam eden gebelik, canlı doğum ve abortus oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Öte yandan, D vitamin eksikliği olmayan hastalarla kıyaslandığında D vitamini eksikliği olan kadınlarda kullanılan gonadotropinlerin toplam dozunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.018). Bu çalışmada aynı zamanda D vitamini düzeyi için kaydedilen mevsimsel değişiklikler de değerlendirilmiştir. İlkbahar ve kış aylarında IVF uygulanan kadınlarda yaz ve sonbahar mevsimlerinde IVF uygulanan kadınlara göre serum D vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0.05). Embryo transferinin yapıldığı mevsime göre canlı doğum oranları değerlendirildiğinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (ilkbahar, %40.5, yaz %37.0, sonbahar %35.1, kış, %30.1; p>0.05).

Sabry ve meslektaşlarının 2022’de yaptıkları çalışmada, açıklanamayan infertilite nedeniyle klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan 80 kadını incelenmiştir. Buna göre, serum D vitamin düzeyleri ile gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca açıklanamayan infertilite hastalarında gebeliği öngörmek amacıyla kullanılacak serum D vitamini düzeyi için en iyi kesme değer 32.5 ng/ml olduğu, bu kesme değer %28 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahip olduğu ve yeterli D vitamin düzeyinin kimyasal gebelik için bağımsız bir gösterge olduğu belirtilmiştir (107).

Yukarıda özetlenen literatür bilgisindeki çelişkili sonuçlar dikkate alınmış; ovulasyon indüksiyonu uygulanan infertil kadınlarda, serum D vitamini düzeyleri ile

öncü folikül büyüklüğü ve oluşma süresi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçlayan bu tez çalışması planlanmıştır. Çalışmaya ortalama yaşı 26.5 ± 5.4 yıl olan 101 infertil çift dahil edilmiştir. Bu hastaların %40.6'sına klomifen sitrat, %5.9'una letrozol ve %53.5'ine gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu uygulanmıştır. Ovulasyon indüksiyonu uygulaması sonucu 101 çiftin 48'inde (%47.5) klinik gebelik meydana gelmiş, 33'ünde (%32.7) gebelik devam etmiş ve 7'sinde (%6.9) canlı doğum gerçekleşmiştir. Bu infertil çiftlerin demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında klinik gebelik elde edilemeyen çiftlerde, klinik gebelik elde edilen çiftlere göre kadın yaşının anlamlı olarak daha yüksek (28.0 ± 5.9 yıl vs 24.9 ± 4.3 yıl; $p=0.003$), erkek yaşının anlamlı olarak daha yüksek (30.5 ± 5.7 yıl vs 28.0 ± 3.9 yıl; $p=0.012$), evlilik süresi anlamlı olarak daha uzun (5.0 ± 3.8 yıl vs 3.7 ± 2.1 yıl; $p=0.036$), geçirilmiş cerrahi ve geçirilmiş sezaryen oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.003$). İnfertilitenin ana nedenlerinden birinin ileri kadın yaşı olduğu bilinmektedir. Kadın yaşı 35'in üzerine çıktığında kendiliğinden gebelik oranları anlamlı olarak düşmektedir. Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmada da ovulasyon indüksiyonuyla gebelik elde edilemeyen çiftlerde kadın yaşı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İnfertiliye yol açan bir başka ana neden, kadınlarda cerrahi sonrası oluşan adezyonlardır. Özellikle pelvik cerrahi sonrası meydana gelen adezyonlar ile kadın infertilitesi arasında ileri derecede pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Literatüre benzer biçimde, bu çalışmada da ovulasyon indüksiyonuyla gebelik elde edilemeyen kadınlardaki geçirilmiş cerrahi oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (110).

Bu tez çalışmasında, serum D vitamini düzeyleriyle ilgili veriler analiz edildiğinde, ovulasyon indüksiyonu siklusları için HCG günündeki ortalama D vitamini düzeyi 13.52 ± 5.93 mg/l olarak hesaplanmıştır. Türk popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, serum D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının D vitamini eksikliği olarak kabul edildiği görülmüştür. Bu bilgidен hareketle, tez çalışmasındaki örnekleme D vitamin eksikliğinin olduğu belirlenmiştir. Bildiğimiz gibi obezite vitamin D eksikliği için risk faktörlerden biridir ve bizim çalışmamızda 101 hastadan %37.6'sında $BMI > 30$ olmasının da ortalama D vitamin düzeyini etkilediği düşünmekteyiz. Ovulasyon sikluslarında HCG gününde ölçülen D vitamini seviyesi ile kullanılan farmakolojik ajan dozu ($r=0.012$, $p=0.909$) ve öncü folikül oluşma süresi ($r=0.004$, $p=0.970$) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir

ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir. Öte yandan, HCG gününde ölçülen D vitamini ve bazal prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif korelasyon ($r=0.282$, $p=0.004$) ve D vitamini ve bazal TSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif korelasyon ($r=-0.263$, $p=0.008$) belirlenmiştir. Klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler arasında HCG gününde ölçülen D vitamini düzeyleri bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (13.9 ± 6.0 mg/l vs 13.2 ± 5.9 mg/l; $p=0.584$). HCG gününde ölçülen D vitamini düzeyi ne klinik gebelik ne devam eden gebelik için bağımsız risk faktörü olarak kaydedilmemiştir (sırasıyla $p=0.580$ ve $p=0.335$).

Bu çalışmada, serum D vitamini düzeyinin ovulasyon indüksiyonu sikluslarının başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Buna karşılık, literatür incelendiğinde, D vitamini eksikliğin doğurganlık ve üreme başarısı üzerinde olumsuz etki gösterdiğini bildiren çalışmalara rastlanmaktadır. Bu çelişkinin temel nedeni, literatürde yayımlanmış çalışmalarda incelenen örneklemelerin farklı demografik ve klinik özelliklere sahip olmasıdır. Literatüre bakıldığında, konuyla ilgili çalışmaların çoğunun Arap ülkelerinde gerçekleştirildiği görülmektedir. Arap ülkelerinin ekvatora yakın konumunun yanı sıra beslenme ve giyim alışkanlıklarındaki farklılıklar tezat sonuçlara yol açmış olabilir. Benzer biçimde, çalışmaların yürütüldüğü mevsimle ya da mevsimlerle ilgili veriler, araştırmaların çoğunda yer almamaktadır. Oysa D vitamini düzeylerinin mevsimlere göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bundan başka, ilgili çalışmaların bazılarında ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalar değerlendirilirken diğerlerinde kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanan olgular incelenmiştir. Benzer biçimde, bazı çalışmalar PKOS hastaları üzerinde yoğunlaşırken bazı çalışmalarda açıklanmayan infertilite olguları da değerlendirmeye alınmıştır. Yine, erkek faktörü nedeniyle IUI yapılan ve yapılmayan hastaların aynı örneklem içinde incelendiği çalışmaların sonuçları da D vitamininin doğurganlık mekanizmalarındaki rolü hakkında çelişkili bulgular elde edilmesine sebep olabilir.

Demografik ve klinik heterojenite yanında, çalışmaların örneklem büyüklüğündeki değişkenlik ve çalışma tasarımlarındaki farklılıklar da karşıt bulguların bildirilmesine neden olmuş olabilir. Çalışmaların retrospektif veya prospektif olarak yürütülmesi, vaka-kontrol veya kesitsel tasarıma sahip olması, D

vitamininin biyoaktif formunun da ölçülmesi, D vitamini düzeyinin yalnızca serumda veya hem serumda hem foliküler sıvıda ölçülmesi gibi farklılıklar da homojen sonuçlara ulaşılmasını ve bildirilen sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmiş olabilir. Doğurganlık ve üreme başarısı için farklı ölçütlerin kullanılmasının da çelişkili sonuçlar elde edilmesine sebep olacağı unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda öncü folikül çapı ve kullanılan ilaç dozu değerlendirilirken bazı çalışmalarda klinik gebelik ve/veya canlı doğum oranları incelenmiştir. Kısıtlı sayıda çalışmayı ilgilendiren bir başka etken ise uygulanan D vitamini ve kalsiyum desteğidir. Çalışma süresince uygulanacak vitamin ve mineral idame tedavisinin sonuçları anlamlı biçimde etkileyeceği aşıkardır.

Bu tez çalışmasında ulaşılan ilginç ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu olarak, HCG gününde ölçülen D vitamini ve bazal prolaktin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon ve D vitamini ile bazal TSH arasındaki negatif korelasyon üzerinde durmak gerekir. Literatür incelendiğinde, D vitamini ve prolaktin arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Bu çalışmalar, prolaktinin periferik dolaşımdaki D vitamini seviyesini iki yolla arttırdığını göstermektedir. İlk yolla, prolaktin renal 25-hidroksikolekalsiferol-1-hidroksilaz etkinliğini tetiklemektedir. Bu olumlu etki nedeniyle, böbreklerde 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüştürülmesi hızlanmakta ve hidroksilasyon aracılığıyla D vitamini daha fazla artmaktadır. İkinci yolla, prolaktin, fosfat ve D vitamini metabolizmasında ve düzenlemesinde rolü olan fibroblast büyüme faktörü 23'ün etkinliğini azaltmaktadır (108,109).

Serum D vitamini düzeyleri ile tiroid hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalar incelendiğinde sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Tiroid hastalıklarında tiroid hormonları bağırsaklardan D vitamininin emilim hızını ve D vitamini aktivasyonunu etkiler ve dolayısıyla periferik dolaşımdaki D vitamini düzeyini değiştirebilir. Öte yandan hem D vitamini hem TSH, steroid hormon reseptörü ailesinde yer alan benzer reseptörlere bağlanır. Güncel literatürde D vitamininin güçlü bir immünomodülatör olduğuna ve D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur. Aynı doğrultuda, D vitamin eksikliği ile otoimmün tiroid

hastalıkları veya VDR gen polimorfizmleri ile farklı otoimmün hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündüren araştırmalar yayımlanmıştır (111).

6. SONUÇ

Bu tez çalışması, serum D vitamini düzeyinin ovulasyon indüksiyonu sikluslarının başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak bu sonuç, klinik uygulamalarda kendine yer bulmadan önce dikkatle değerlendirilmeli; benzer örnekleme ve tasarıma sahip çalışmalara tarafından da teyit edilmelidir. Bu önerinin en önemli nedeni, çalışmanın gücünü kısıtlayan faktörlerin bulunmasıdır. Çalışmanın nispeten küçük ölçekli olması, bu nedenle ROC eğrisi analizi yapılamamış olması ve uzun dönem verilerin incelenmemiş olması; aynı zamanda D vitamini mevsimsel değişikliklerinin de değerlendirilmemiş olması bu faktörlere örnek olarak verilebilir. Ovulasyon indüksiyonu için farklı farmakolojik ajanların kullanıldığı tüm olguların ve hem IUI uygulanan hem uygulanmayan katılımcıların hepsinin çalışmaya dâhil edilmesi, elde edilen bulgularda heterojeniteye sebep olabilir. Ovulasyon indüksiyonu uygulanan infertil kadınlarda, D vitamini düzeylerinin gebelik ve canlı doğum oranları üzerindeki etkilerini öngörmek amacıyla iyi planlanmış ve standardize edilmiş, geniş ölçekli prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol* 2019; 133(6): e377-e384.
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA* 2021; 326(1): 65-76.
3. Dhont M. WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. *Int Congr Ser* 2005; 1279: 3-9.
4. Xu J, Lawson MS, Xu F, Du Y, Tkachenko OY, Bishop CV, Pejovic-Nezhat L, Seifer DB, Hennebold JD. Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary. *Front Physiol* 2018; 9: 1600.
5. Fertility problems: assessment and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Sep. PMID: 32134604.
6. Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021; 116(5): 1255-65.
7. Passet-Wittig J, Greil AL. Factors associated with medical help-seeking for infertility in developed countries: A narrative review of recent literature. *Soc Sci Med* 2021; 277: 113782.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021; 116(5): 1266-85.
9. Clarivet B, Picot E, Marchandin H, Tribout V, Rachedi N, Schwartzenruber E, Ledésert B, Dereure O, Guillot B, Picot MC. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic patients under 30 years of age screened in a French sexually transmitted infections clinic. *Eur J Dermatol* 2014; 24(5): 611-6.

10. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online* 2012; 24(6): 591-602.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(4): 611-8.
12. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1992; 820: 1-111.
13. Cunningham J. Infertility: A primer for primary care providers. *JAAPA* 2017; 30(9): 19-25.
14. Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt JK. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(4): 1105-9.
15. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30(5): 465-93.
16. Honoré GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71(5): 785-95.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021; 115(5): 1143-50.
18. Lim CP, Hasafa Z, Bhattacharya S, Maheshwari A. Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum Reprod* 2011; 26(5): 967-71.
19. Veenemans LMW, van der Linden PJQ. The value of Chlamydia trachomatis antibody testing in predicting tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2002; 17(3): 695–8.
20. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17(6): 761-71.

21. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7(2): 161-74.
22. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(6): 665–83.
23. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 1–14.
24. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1244–8.
25. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl): S125-30.
26. Kodaman PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28(3): 184-90.
27. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(8): 992–1002.
28. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151(2): 117–21.
29. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982; 37(5): 593–610.
30. Cogendez E, Dolgun ZN, Sanverdi I, Turgut A, Eren S. Post-abortion hysteroscopy: A method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(1): 101–4.
31. Farhi J, Bar-Hava I, Homburg R, Dicker D, Ben-Rafael Z. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. *Hum Reprod* 1993; 8(7): 1143-4.

32. AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24(5): 695–705.
33. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril* 1995; 63(3): 612–24.
34. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39(4): 535-49.
35. Mol BW, Hart RJ. Unexplained Infertility. *Semin Reprod Med* 2020; 38(1): 1-2.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103(3): e18-25.
37. Kliesch S. „Praktisches Spermogramm“– Ejakulatdiagnostik gemäß WHO [“Practical spermogram”-semen analysis according to WHO recommendations]. *Urologe A* 2021; 60(5): 647-56.
38. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77(5): 873-82.
39. Mawhinney M, Mariotti A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontol 2000* 2013; 61(1): 232-51.
40. Spratt DI, Carr DB, Merriam GR, Scully RE, Rao PN, Crowley WF Jr. The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(2): 283-91.
41. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(4): 192-204.

42. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 423-50.
43. Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: A retrospective study. *Hum Reprod* 2011; 26(12): 3215–21.
44. Talwar P, Hayatnagarkar S. Sperm function test. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8(2): 61-9.
45. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 534-9.
46. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, Wilson RK, Silber S, Oates R, Rozen S, Page DC. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet* 2001; 29(3): 279-86.
47. de Kretser DM, Burger HG. The Y chromosome and spermatogenesis. *N Engl J Med*. 1997; 336(8): 576-8.
48. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol* 2021; 80(3): 333-57.
49. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42(1): 27-37.
50. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update*. 2002; 8(5): 449-62.
51. Bützow TL, Kettel LM, Yen SS. Clomiphene citrate reduces serum insulin-like growth factor I and increases sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63(6): 1200-3.

52. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7): 2361-5.
53. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996; 2(6): 483-506.
54. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997; 3(4): 359-65.
55. Vause TDR, Cheung AP; REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(5): 495-502.
56. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97(10): 1162-7.
57. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982; 37(2): 161-7.
58. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril* 2016; 106(7): 1617-26.
59. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79(1): 1-13.
60. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361(9372): 1894-901.
61. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327(7421): 951-3.
62. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for

- women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 May 16;(5):CD003053.
63. Klement AH, Casper RF. The use of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27(3): 206-9.
 64. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 1742-7.
 65. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7): 2479-85.
 66. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 760-71.
 67. Tourgeman DE. Ovulation induction is not the same as superovulation: the effect of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1333-4; discussion 1339.
 68. Balen A. Induction of ovulation. *Curr Obstet Gynaecol* 2001; 11(4): 233-8.
 69. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002810.
 70. van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003; 18(6): 1143-9.
 71. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002; 8(4): 333-43.
 72. Macklon NS, Fauser BCJM. Gonadotropin therapy for the treatment of anovulation and for ovarian hyperstimulation for IVF. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186(2): 159-61.
 73. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril* 1994; 62(4): 815-22.

74. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. 2021 Dec 31. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905172.
75. Paton DN, Watson A. The Etiology of Rickets: An Experimental Investigation. *Br Med J* 1921; 1(3147): 594.
76. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. 1919. *Nutrition* 1989; 5(2): 81-6; discussion 87.
77. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm* 2016; 100: 1-20.
78. Innes JR, Nicolaysen R. The assimilation of the Steenbock-Black diet in normal and vitamin-D deficient rats with and without caecum. *Biochem J* 1937; 31(1): 101-4.
79. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res* 2016; 36(3): 1345-56.
80. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6573.
81. Buggio L, Roncella E, Somigliana E, Vercellini P. Vitamin D and benign gynaecological diseases: a critical analysis of the current evidence. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(4): 259-63.
82. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2): 153-65.
83. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5): 765-78.
84. Zhao G, Ford ES, Tsai J, Li C, Croft JB. Factors Associated with Vitamin D Deficiency and Inadequacy among Women of Childbearing Age in the United States. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 691486.

85. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7): 720-55.
86. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
87. Dokoh S, Donaldson CA, Marion SL, Pike JW, Haussler MR. The ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1983; 112(1): 200-6.
88. Xu J, Lawson MS, Xu F, Du Y, Tkachenko OY, Bishop CV, Pejovic-Nezhat L, Seifer DB, Hennebold JD. Vitamin D₃ Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary. *Front Physiol* 2018 Nov 14; 9: 1600.
89. Xu F, Wolf S, Green O, Xu J. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation. *Reproduction* 2021; 161(6): R129-R137.
90. Franasiak JM, Lara EE, Pellicer A. Vitamin D in human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29(4): 189-94.
91. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 543-59.
92. Bièche I, Narjoz C, Asselah T, Vacher S, Marcellin P, Lidereau R, Beaune P, de Waziers I. Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP)1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(9): 731-42.
93. Fischer D, Seifert M, Becker S, Ludders D, Cordes T, Reichrath J, Friedrich M. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase splice variants in breast cell lines MCF-7 and MCF-10. *Cancer Genomics Proteomics* 2007; 4(4): 295-300.
94. Xu J, Hennebold JD, Seifer DB. Direct vitamin D₃ actions on rhesus macaque follicles in three-dimensional culture: assessment of follicle survival, growth, steroid, and antimüllerian hormone production. *Fertil Steril* 2016; 106(7): 1815-1820.e1.
95. Potashnik G, Lunenfeld E, Levitas E, Itskovitz J, Albutiano S, Yankowitz N, Sonin Y, Levy J, Glezerman M, Shany S. The

- relationship between endogenous oestradiol and vitamin D3 metabolites in serum and follicular fluid during ovarian stimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1992; 7(10): 1357-60.
96. Dokoh S, Donaldson CA, Marion SL, Pike JW, Haussler MR. The ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 1983 Jan;112(1):200-6.
 97. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1314-1319.
 98. Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, Adeyemi O, Holman S, Anastos K, Golub ET, Young M, Karim R, Greenblatt R, Minkoff H. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril*. 2012 Jul;98(1):228-34.
 99. Ott J, Wattar L, Kurz C, Seemann R, Huber JC, Mayerhofer K, Vytiska-Binstorfer E. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2012 May;166(5):897-902.
 100. Fabris AM, Cruz M, Iglesias C, Pacheco A, Patel A, Patel J, Fatemi H, García-Velasco JA. Impact of vitamin D levels on ovarian reserve and ovarian response to ovarian stimulation in oocyte donors. *Reprod Biomed Online*. 2017 Aug;35(2):139-144.
 101. Yilmaz N, Ersoy E, Tokmak A, Sargin A, Ozgu-Erdinc AS, Erkaya S, Ibrahim Yakut H. Do Serum Vitamin D Levels Have Any Effect on Intrauterine Insemination Success? *Int J Fertil Steril*. 2018 Jul;12(2):164-168.
 102. Liu X, Zhang W, Xu Y, Chu Y, Wang X, Li Q, Ma Z, Liu Z, Wan Y. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jul 18;17(1):59.
 103. Rasheedy R, Sammour H, Elkholy A, Salim Y. The efficacy of vitamin D combined with clomiphene citrate in ovulation induction in

- overweight women with polycystic ovary syndrome: a double blind, randomized clinical trial. *Endocrine*. 2020 Aug;69(2):393-401.
104. KABUKÇU C, ÇABUŞ Ü. İntrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda serum vitamin D seviyesinin gebelik ile ilişkisi. *Pamukkale Medical Journal*. 2020 Dec 10.
105. Sharbari Dey, Sukriti Das, Parveen Fatima. Impact of Serum Vitamin D Level in Infertile Women with Diminished Ovarian Reserve. *British Journal of Medical & Health Sciences*. Vol. 2 Issue 4, April – 2020.
106. Ko JKY, Shi J, Li RHW, Yeung WSB, Ng EHY. 100 YEARS OF VITAMIN D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis. *Endocr Connect*. 2022 Feb 14;11.
107. Sayed Hassan S, Abd-Elhameed Abd-Elhafeez M, Mohamed Abd El Hamed A, Mohamed Mokhtar Abu Gleda I. The Relation Between Vitamin D Level and Pregnancy Outcome in Women with Unexplained Infertility Undergoing Induction of Ovulation. 2022.
108. Qazzaz ME, Abed MN, Alassaf FA, Jasim MHM, Alfahad M. Insights into the perspective correlation between vitamin D and regulation of hormones: Sex hormones and prolactin. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021 Dec 1;34(4):192–200.
109. Saki F, Sadeghian F, Kasae SR, Koohpeyma F, Ranjbar Omrani GH. Effect of prolactin and estrogen on the serum level of 1,25-dihydroxy vitamin D and FGF23 in female rats. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jul;302(1):265-271.
110. Ayşe Gürbüz, Cem Fıçıcıoğlu, Bülent Faka. İnfertil olgularda laparoskopide pelvik adezyongörülme insidansı, etyolojik nedenler ve yaklaşım. *End-Lap. Ve Minimal İnvaziv cerrahi* 1995;2:152-154.
111. Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2013 Nov;7(3):267-75.

