

Serum ve Foliküler Sıvıdaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin Değerlerinin İcisi+Et ve Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

The Relationship of Coenzyme Q10, Myo Inositol, Astaxanthin and L-Arginine Values in Serum and Follicular Fluid with Icsi+Et and Pregnancy Outcomes

Yusuf Ziya KIZILDEMİR¹, Sibel SAK¹, İsmail KOYUNCU²,
Hacer UYANIKOĞLU¹, Mert Ulaş BARUT¹, Muhammed Erdal SAK¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, serumda ve oosit toplanması sırasında elde edilen folikül sıvısında Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin değerlerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik sonuçları üzerine etkilerini değerlendirmeyi, ayrıca eş zamanlı olarak serum ve foliküler sıvıdaki seviyeler ve diğer parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirmede önemli sonuçlar elde edilirse, yardımcı üreme teknolojisinin başarısını öngören uygun fiyatlı ve kolay erişilebilir bir test bulunacak, sağlıklı bir gebelikle sonuçlanan tedavi başarı oranları artacaktır.

Materyal ve metod: Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında kliniğimizde IVF protokolüne alınan 60 hastanın Gün-3 ile OPU günü alınan serumlarında ve toplanan foliküler sıvılarında Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin değerleri çalışıldı. Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin seviyelerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik sonuçları ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Matür oosit ve fertilize olan oosit sayıları ile serumdan ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Toplam gonadotropin dozları ile toplanan oosit, matür oosit ve fertilize oosit sayıları arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($p<0.05$). Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda, oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol ve L-arginin değerleri gebe kalan ve gebe kalmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan Asta ksantin değeri $\leq 0,3035$ olduğunda gebelik olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda, oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Asta ksantin ve L-arginin değerlerinde klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik geçirenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Oosit toplama günü serumda bakılan Myoinositol değeri $\geq 1,6555$ olduğunda biyokimyasal gebelik olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Araştırma hipotezimizin daha güçlü sonuçları için daha geniş hasta popülasyonları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Folikül sıvısı, Serum, İnfertilite, İVF, Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin, L-Arginin

Abstract

Background: The purpose of this study was to evaluate the effects of Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine levels in the follicular fluid obtained during serum and oocyte collection on oocyte maturation, fertilization, and pregnancy outcomes. Additionally, we aimed to assess the correlation between serum and follicular fluid levels and other parameters simultaneously. If significant results are obtained, an affordable and easily accessible test that predicts the success of assisted reproductive technology will be found, resulting in higher treatment success rates and healthier pregnancies.

Materials and Methods: We measured Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine values in the serum on Day-3 and OPU days, as well as the follicular fluids collected from 60 patients who underwent IVF protocol at our clinic between October 2021 and October 2022. We statistically evaluated the relationship between Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine levels with oocyte maturation, fertilization, and pregnancy outcomes.

Results: We found no correlation between the number of mature oocytes and fertilized oocytes and the values of Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine measured from serum and follicle ($p>0.05$). A negative correlation was observed between total gonadotropin doses and the number of collected oocytes, mature oocytes, and fertilized oocytes ($p<0.05$). There was no significant difference in the serum taken on the 3rd day of the follicular phase, in the serum on the day of oocyte retrieval, and in Coenzyme Q10, Myo-Inositol, and L-Arginine values measured from the follicle between pregnant and non-pregnant women ($p>0.05$). When the Astaxanthin value measured in the serum on the 3rd day of the follicular phase was ≤ 0.3035 , the probability of pregnancy was found to be higher. No significant difference was found between clinical pregnancy and biochemical pregnancy in Coenzyme Q10, Astaxanthin, and L-Arginine values measured in the serum taken on the 3rd day of the follicular phase, in the serum on the day of oocyte retrieval, and in the follicle ($p>0.05$). The possibility of biochemical pregnancy was found to be higher when the Myo-Inositol value measured in serum on the day of oocyte retrieval was ≥ 1.6555 .

Conclusions: For stronger results of our research hypothesis, studies with larger patient populations are needed.

Key Words: Follicle fluid, Serum, Infertility, IVF, Coenzyme Q10, Myoinositol, Asta Xanthine, L-Arginine

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yusuf Ziya KIZILDEMİR

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, TÜRKİYE

E-mail: yusufziyakizildemir@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.02.2023

Kabul tarihi / Accepted: 09.04.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1255531

“ Bu çalışma, Yusuf Ziya KIZILDEMİR’in Sibel SAK danışmanlığında Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi’nde hazırlanan “Serum ve Foliküler Sıvıdaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin Değerlerinin İcisi+Et ve Gebelik Sonuçları ile İlişkisi” Başlıklı Tıpta Uzmanlık tezinden üretilmiştir. ”

Giriş

İnfertilitenin patofizyolojisi üzerine yapılan son çalışmalar, oksidatif stresin (OS) kadın infertilitesinin nedensel faktörlerinden biri olabileceğini göstermiştir. Sağlıklı bir vücutta, ROS(reaktif oksijen türleri) ve antioksidanlar dengede kalır. Denge aşırı miktarda ROS'a doğru bozulduğunda, oksidatif stres (OS) meydana gelir. OS, bir kadının tüm üreme ömrünü ve hatta daha sonrasında(yani menopoz) etkiler (1). OS, prooksidanlar (serbest radikal türleri) ile vücudun süpürme kabiliyeti (antioksidanlar) arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Hücreler, hücre hasarını onarmak,ROS yapımını azaltmak ve durdurmak için farklı antioksidan sistemler barındırır (2).

Oksidatif stres, hasarlı embriyo gelişimine neden olabilmektedir (3,4). Follikül sıvısındaki oksidatif stresin, fertilizasyona, oosit matürasyonuna ve gebelik başarılarına etkisi net anlaşılamamıştır (5). Oositi çevreleyen foliküler sıvı ortamı, dölleme, embriyo bölünmesi ve gebelik oranı gibi IVF sonuçlarını gösteren parametreleri etkileyerek, dölleme ve embriyo gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. İnsan foliküler sıvısı; hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi foliküler gelişimi ve olgunlaşmayı, yumurtlamayı ve folikül atrezisini etkileyen farklı parakrin ve otokrin maddeleri içerir.

Son yapılan çalışmalarda oksidatif stresin infertilitenin patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olduğu öne sürülmüştür. Yapılan birçok çalışmada bu markerlerin serum seviyelerinin foliküler sıvıdan daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara bakarak folikül sıvısının oositleri oksidatif hasardan etkilenmemesi için yüksek antioksidan seviyelerine sahip olabileceği öne sürülmüştür(6). Bu çalışmamızda, OPU sırasında elde edilen folikül sıvısında koenzim Q10, myoinositol, asta ksantin ve L-arginin değerlerinin oosit matürasyonu, embriyo gelişimi, fertilizasyon ve erken gebelik başarıları ile ilişkisi değerlendirilecektir. Ayrıca eş zamanlı olarak serumda koenzim Q10, myoinositol, asta ksantin ve L-arginin düzeylerine bakılarak bu değerlerin foliküler sıvıdaki seviyeleri, fertilizasyon, matür oosit sayısı ve gebelik sonuçları ile korelasyonu değerlendirilecektir. Bu araştırmada hipotezimize uygun anlamlı sonuçlar çıkarsa, tedavi öncesi yardımcı üreme tekniğinin sonucunu tahmin etmekte kullanılabilir ve ekonomik bir test bulunmuş olacak ve tedavinin sağlıklı bir gebelikle sonuçlanma oranı artırılacaktır.

Materyal ve Metod

Bu prospektif çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezinde Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında Ovulasyon indüksiyonunu takiben ICSI ve ET yapılması planlanan hastalardan, çalışmayı kabul edenlerin folikül sıvıları ve serum örnekleri ile gerçekleştirildi. Bu çalışmaya 60 hasta dahil edildi. Hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı. Standartizasyonu sağlamak açısından hastalar aynı doktor ve aynı tedavi protokolü kullanılarak takip edildi. Çalışma, ikinci Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak planlanmıştır

ve çalışma protokolünün gözden geçirilmesinin ardından üniversitemiz etik kurulunun Ekim 2021 tarih ve HRU/21.17.0 sayılı kararı ile yapılmıştır.

Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg) boy karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Hastalarda adet 2. veya 3. Günü FSH, LH, E2, Prolaktin ve TSH istendi. Over rezervi için AFC ve AMH değerlendirildi.

Tubal açıklığı değerlendirmek için mens bitiminden 2-3 gün sonra HSG çekildi. Erkek nedenli infertiliteyi dışlamak için ilişki sonrası 3. Gün spermyogram testi istendi. Yapılan testler sonucu intrauterin inseminasyona uygun olan hastalarda 2 kez IUI denendi. IUI sonucu başarısız ya da ilk değerlendirmede IVF adayı olan hastalar, düşük over rezervi saptanmış(amh<1, bilateral afc<3), bilateral tubal oklüzyonu olanlar ve spermyogramda total motil sperm sayısı 5 milyon/ml altında olan infertil hastalar IVF programına alındı. Tüm hastalara antagonist IVF protokolü uygulanı.

IVF sonuçlarını değerlendirirken embriyo transferi sonrası 14. Günde kanda HCG değerinin 50 mIU/ml üzerinde olması, tetkikten 48 saat sonra HCG kontrolünde değer ikiye katlamaması, kendiliğinden değer düşmesi biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Klinik gebelik tanısı ise embriyo transferi sonrası 6. haftada intrauterin yerleşimli gebelik kesesi içinde embrioda kalp atımlarının saptanmasıyla koyuldu. Olguların follikül sıvıları ve kandaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin seviyeleri ile klinik gebeliği ve biyokimyasal gebelik olanlar ile olmayanlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya 40 yaşın altında olan, ovuluar disfonksiyonu olan(hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik normogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm), endometriyozis-endometriyozis olan, tubal faktörü olan, erkek faktörü ve açıklanamayan infertil hastalar dahil edildi.

Çalışmadan Dışlama kriterleri

Konjenital uterin malformasyonu olanlar(uterin septum,t-shaped uterus,uterus didelphis, unicorn uterus, uterus bicornus vb.) intaruterin polip ve myomu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların önceden tedavi uygulanmış olması ya da olmaması ve infertilite süreleri, çalışmaya dışlanma ya da dahil edilme koşulu olarak kabul edilmedi.

Venöz kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrasında ön koldan saat 08:00 ila 10:00 arasında alındı. Kan serum örnekleri folliküler fazın 3. Günü, oosit toplama günü alınan rutin kanların 3-5 ml si kullanılarak çalışıldı, 3000 rpm olarak 10 dakika santrifüj edilip serumları -80 °C de saklandı. Çalışma boyunca folliküler fazın 3. gününde alınan, oosit toplama günü alınan kan örneklerinde Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin çalışıldı. Oosit toplama anında alınan follikül sıvı örneği, debris ve granuloza hücrelerini uzaklaştırmak için, 600xg olarak 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant -80°C'de analiz gününe kadar saklandı. Folliküler

sıvıda da Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin çalışıldı. Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE Laboratuvarında kullanılan cihazları ile çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Veri analizi, SPSS 26.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-smirnov testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağıldığında Pearson'ın korelasyon katsayısı, normal dağılmadığında ise Spearman'ın korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. İki grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırmaları, veriler normal dağıldığında Student's t testi ve veriler normal olmadığında Mann-Whitney U-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İki grupta değişkenlerin karşılaştırmaları, veriler normal bir dağılımını izlediğinde ANOVA ve normal bir dağılımı izlemediğinde Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapılmıştır. Wilcoxon testi, bağımlı grupların ortalama değerlerini karşılaştırmak için kullanıldı. Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin düzeylerinin gebe ve gebe olmayan hastayı öngörmede tanı testi olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC eğrisi çizildi ve eğrinin altındaki alan hesaplandı. En uygun kesme noktasını bulmak için Youden indeksi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamız Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezine başvuran, gerekli uygulamalar tetkik ve testler sonrasında IVF kararı alınan ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve embryo transferi (ET) için kontrollü overyan hiperstimulasyon yapılacak olan 60 hastanın serum ve folliküler sıvılarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan 60 hastanın yaşları 22 ile 40 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.2 ± 4.7 (yıl) olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların BMI değerleri 18 ile 39 kg/m^2 arasındaki değerlerde değişmektedir, bu değerlerin ortalaması 27.8 ± 5.1 (kg/m^2) olarak hesaplanmıştır.(Tablo-1) Hastaların çoğunda (30/60; %50) infertilite sebebinin erkek faktörü olduğu belirlendi. İnfertilitenin diğer sebepleri şekil 1'de gösterilmiştir.

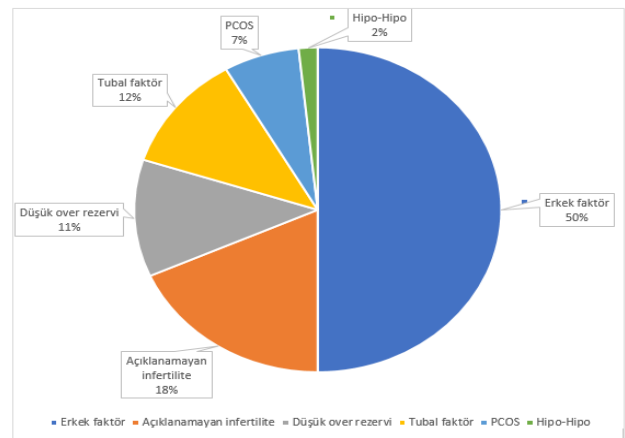
Hastalardan toplamda 0 ile 25 arasında oosit elde edilmiştir. Toplanan ortalama oosit sayısı 7.2 ± 5.2 'dir. Bu oositlerden ortalama 4.6 ± 3.8 'i matür (M II) olup, diğerleri matürasyonunu tamamlamamış oositlerdir(Şekil-2).

Hastaların 14(%23,3) tanesinde klinik gebelik, 3(%5) tanesinde biyokimyasal gebelik oluştu. 43(%71,7) tanesinde ise gebelik oluşmadı(Şekil-3).Erkek faktörü nedeniyle IVF yapılan hastalardan 30 tanesinin 7 sinde , açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF yapılan hastalardan 15 tensinden 3 ünde, tubal faktör nedeniyle IVF yapılan 5 hastadan 2 sinde, düşük over rezerv nedeniyle IVF yapılan 6 hastadan 1 inde, PCOS nedeniyle IVF yapılan 3 hastadan 1 ünde gebelik gerçekleşmiştir.

Hipo-hipo nedenli IVF yapılan 1 hastada da gebelik gerçekleşmemiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

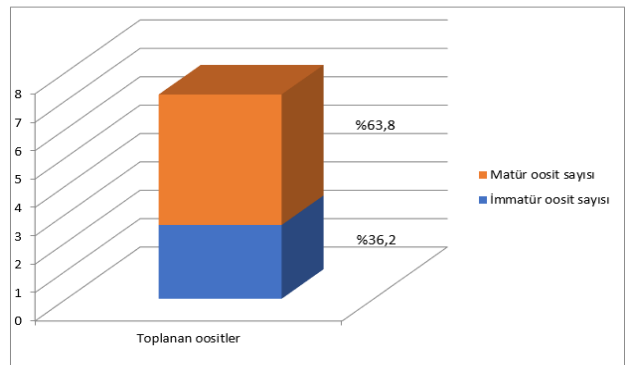
Özellikler	n	Min.	Max.	Mean \pm SD
Yaş (yıl)	60	22	40	30.2 \pm 4.7
BMI	60	18	39	27.8 \pm 5.1
Bazal FSH(mIU/mL)	60	0,9	25,7	7.8 \pm 3.8
Bazal LH(mIU/mL)	60	0,1	15,9	4.8 \pm 2.8
Bazal E2(pg/mL)	60	14,5	633,6	65.5 \pm 91.6
AMH(ng/ml)	60	0,1	15,4	2.9 \pm 2.9
Total motil sperm sayısı	60	0	97	44,82 \pm 0,28



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen 60 olgunun infertilite tipi ve oranı

Tablo 2. Hastaların infertilite sebeplerine göre gebelik oranları

İnfertilite sebebi	Sayısı	Gebelik sayısı	Yüzdesi
Erkek faktörü	30	7	%23,3
Açıklanamayan infertilite	15	3	%20
Tubal faktör	5	2	%40
DOR	6	1	%16,6
Pcos	3	1	%33,3
Hipo-hipo	1	0	%0



Şekil 2. Matür ve immatür oosit oranları

Spearman Korelasyon Katsayısı ile, Fertilize oosit sayısı ve

Matür oosit sayısı ile Foliküler fazın 3. Günü serumda, OPU günü serumda ve Foliküler sıvıda bakılan Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin değerleri arasındaki ilişki ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Matür oosit sayısı ve Fertilize oosit sayısı ile Foliküler fazın 3. Günü serumda, OPU günü serumda ve Foliküler sıvıda bakılan Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin değerleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo-3).

Spearman Korelasyon Katsayısı ile, Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin'in Foliküler sıvı ile Oosit toplama günü ve Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan de-

ğerleri arasındaki korelasyon arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin'in Foliküler sıvı ile Oosit toplama günü ve Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan değerleri arasındaki korelasyon saptanmamıştır. Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan koenzim Q10 ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri arasında orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Fertilize oosit sayısı ve Matür oosit sayısı ile Foliküler fazın 3. Günü serumda, OPU günü serumda ve Foliküler sıvıda bakılan Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin değerleri arasındaki korelasyon

Değişkenler		Matür oosit sayısı	Fertilize oosit sayısı	
FOLİKÜLER FAZIN 3. GÜNÜ SERUMDA	Ko-Q10(ng/mL)	r p	-0,097 0,463	
	Myoinositol(ng/mL)	r p	-0,095 0,472	
	Astaksantin(ng/mL)	r p	0,169 0,198	
	L-Arginin(ng/mL)	r p	-0,182 0,163	
	OPU GÜNÜ SERUMDA	Ko-Q10(ng/mL)	r p	0,052 0,693
		Myoinositol(ng/mL)	r p	0,042 0,748
		Astaksantin(ng/mL)	r p	0,115 0,383
		L-Arginin(ng/mL)	r p	-0,110 0,403
FOLİKÜLER SIVIDA		Ko-Q10(ng/mL)	r p	0,093 0,478
	Myoinositol(ng/mL)	r p	0,077 0,561	
	Astaksantin(ng/mL)	r p	-0,031 0,814	
	L-Arginin(ng/mL)	r p	0,025 0,851	
			0,066 0,618	
			0,066 0,614	

*Spearman korelasyon testi, r:Spearman korelasyon katsayısı, p<0.05

Tablo 4. Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin'in Foliküler sıvı ile Serumda bakılan değerleri arasındaki korelasyon

Değişkenler		Foliküler fazın 3. günü serumdaki değeri	OPU günü serumdaki değeri
Foliküler sıvıda	Ko-Q10(ng/mL)	r	-0,2
		p	> 0,05
	Myoinositol(ng/mL)	r	-0,140
		p	> 0,05
	Astaksantin(ng/mL)	r	-0,206
		p	> 0,05
	L-Arginin(ng/mL)	r	-0,206
		p	> 0,05
			-0,408
			0,001
			-0,101
			> 0,05
		-0,184	
		> 0,05	
		0,205	
		> 0,05	

*Spearman korelasyon testi, r:Spearman korelasyon katsayısı, p<0.05

Foliküler fazın 3. günü serumda ve oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10, Myo-inositol, Asta ksantin ve L-arginine değerleri arasında ilişki Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Foliküler fazın 3. günü serumda ve oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10, Myo-inositol ve Asta ksantin değerleri arasında

anlamli derecede farklılık izlenmiştir. Foliküler fazın 3. günü serumda ve oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan L-arginine değerleri arasında anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Foliküler fazın 3. Günü Serumda ve foliküler sıvıdaki antioksidanların karşılaştırılması

	Foliküler fazın 3. Günü serumda		Foliküler Sıvıda	p
	Ortanca (Min-Max)			
Koenzim Q10(<i>ng/mL</i>)	9,8 (0,05-37,85)		20,72 (1,44-35,45)	0,000
Myo-inositol(<i>ng/mL</i>)	1,6 (0,85-2,95)		1,08 (0,51-2,08)	0,000
Asta ksantin(<i>ng/mL</i>)	0,31 (0,26-0,98)		0,28 (0,25-,75)	0,001
L-arginine(<i>ng/mL</i>)	57,44 (7-198,09)		65,61 (4,77-142,68)	0,848

* Whitney U testi, $p < 0,05$

Hastalara ovulasyon indüksiyonu amacıyla verilen toplam gonadotropin dozu ise 900 ile 7350 IU arasında değişmekte olup, verilen toplam doz ortalama 2436.2 ± 990.5 IU olarak hesaplanmıştır. Gonadotropinlerin Serum antioksidan seviyesini artırıcı etkisi olup olmadığını incelemek için Foliküler

fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10, L-arginine, Myo-inositol ve Asta ksantin değerleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası serumdaki tekrarlayan antioksidan ölçümleri arasındaki ilişki

	L-Arginin2.Serum- L-Arginin1. Serum	Myoinositol2. Serum – Myoinositol1. Serum	Koenzimq10.2. Serum - Koenzimq10.1. Serum	Astaksantin2. Serum – Astaksantin1. Serum
Z	-4,472	-4,778	-0,375	-1,215
p	0,000	0,000	0,707	0,224

* Whitney U testi, $p < 0,05$

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 ve Asta ksantin değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (Z: -0,375 $p > 0,05$, Z: -1,215 $p > 0,05$).

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan Myo-inositol değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede azalmıştır. (Z: -4,778 $p < 0,001$)

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan L-arginine değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede yükselmiştir. (Z: -4,472 $p < 0,001$) (Şekil-4) Toplam gonadotropin dozlarının tedavi sonrası folikül sıvısında bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Toplam gonadotropin dozları ile folikül sıvısında bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo-7)

Tablo 7. Toplam gonadotropin dozlarının Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin, L-arginin, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı (M2) ve döllenmiş oosit sayısı ile arasındaki korelasyon

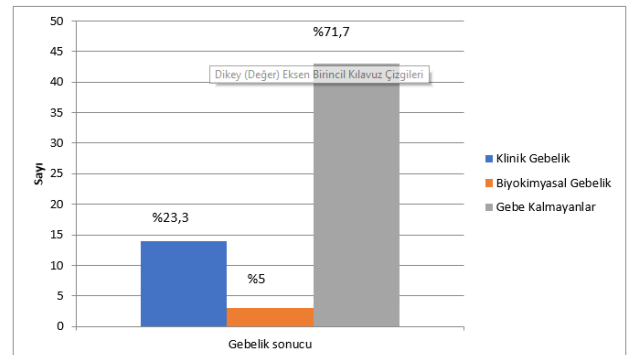
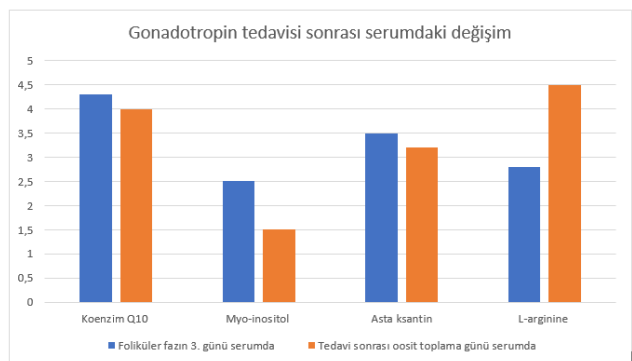
	Toplam Gonadotropin Dozu	
	r	p
Koenzim Q10(<i>ng/mL</i>)	-0,184	$> 0,05$
Myoinositol(<i>ng/mL</i>)	-0,25	$> 0,05$
Asta ksantin (<i>ng/mL</i>)	-0,206	$> 0,05$
L-arginin (<i>ng/mL</i>)	-0,1	$> 0,05$
Toplanan oosit sayısı	-0,473	$< 0,001$
Matür oosit sayısı(M2)	-0,376	0,003
Fertilize oosit sayısı	-0,289	0,025

*Spearman korelasyon testi, r:Spearman korelasyon katsayısı, $p < 0,05$

Toplam gonadotropin dozları ile matür oosit sayısı (M2), toplanan oosit sayısı ve döllenmiş oosit sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Toplam gonadotropin dozları ile toplanan oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir (r: -0,473; $p < 0,001$).

Toplam gonadotropin dozları ile matür oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir (r: -0,376; $p = 0,003$).

**Şekil 3.** Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik sonuçları**Şekil 4.** Gonadotropin tedavisi sonrası serumdaki koenzim Q10, L-arginine, Myo-inositol ve Asta ksantin değerlerindeki değişim

Toplam gonadotropin dozları ile döllenmiş oosit sayıları arasında düşük derecede negatif korelasyon izlenmiştir. ($r=-0,289$; $p=0,025$). (Tablo-7) Gebelik ile folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. (Tablo-8)

Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol ve L-arginin değerleri gebe kalan ve gebe kalmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

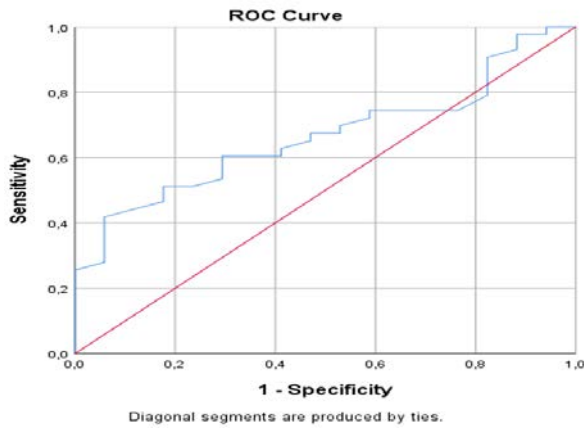
Oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Asta ksantin değerleride gebe kalan ve gebe kalmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda bakılan Asta ksantin değerleri gebe kalmayanlarda gebe kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P:0,047$).

Bu ilişki için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan da hesaplanmıştır (Şekil 5).

Asta ksantin Folliküler fazın 3. Günü serum değerleri $\leq 0,3035$ ng/mL olduğunda gebelik oranları daha iyi bulunmuştur (sensitivite: %60.5; spesivite: %41.2) (Tablo 9).

Klinik gebelik ve Biyokimyasal gebelik ile folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Tablo 10).



Şekil 5. Asta ksantin ROC eğrisi

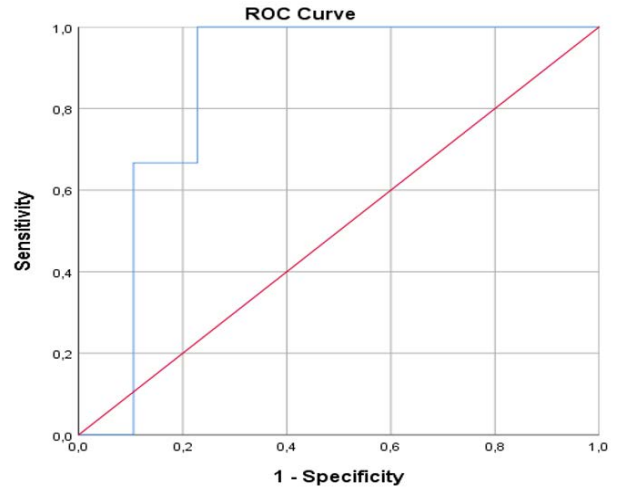
Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Asta ksantin ve L-arginin değerlerinde klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik geçirenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü folikülden bakılan Myoinositol değerlerinde klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik geçirenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Oosit toplama günü serumda bakılan Myoinositol değerlerinin biyokimyasal gebelik geçirenlerde klinik gebelik geçirenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p: 0,012$).

Bu ilişki için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan da hesaplanmıştır (Şekil 6).

Myoinositol Oosit toplama günü serum değerleri $\geq 1,6555$ ng/mL olduğunda biyokimyasal gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur (sensitivite: %66.7; spesivite: %77.2) (Tablo 11).



Şekil 6. Myoinositol ROC eğrisi

Tablo 8. Gebelik ile Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin ilişkisi

Değişkenler	Gebe kalanlar ve kalmayanlar		
		Z	p
Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-1,616	0,106
	Myoinositol(ng/mL)	-1,657	0,098
	Astaksantin(ng/mL)	-1,986	0,047
	L-arginin(ng/mL)	-0,517	0,605
Oosit toplama günü serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-0,574	0,566
	Myoinositol(ng/mL)	-0,861	0,389
	Astaksantin(ng/mL)	-0,862	0,389
	L-arginin(ng/mL)	-0,041	0,967
Folikül sıvısında	Ko-Q10(ng/mL)	-0,582	0,560
	Myoinositol(ng/mL)	-0,213	0,831
	Astaksantin (ng/mL)	-1,058	0,290
	L-arginin (ng/mL)	-0,025	0,980

* Whitney U testi , $p<0.05$

Tablo 9 .Asta ksantin ROC analizi

RİSK FAKTÖR	AUC(%95)	Cutt off	p	Sensitivity(%)	Specifity(%)
Asta ksantin(ng/mL)	0,666(0,528-0,803)	0,3035	0,047	60.5	41.2

Tablo 10. Klinik Gebelik ve Kimyasal Gebelik ile Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin ilişkisi

Değişkenler	Klinik gebelik-Kimyasal gebelik		
		Z	p
Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-1,512	0,131
	Myoinositol(ng/mL)	-1,260	0,208
	Astaksantin (ng/mL)	-1,387	0,166
	L-arginin (ng/mL)	-1,008	0,313
Oosit toplama günü serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-0,756	0,450
	Myoinositol(ng/mL)	-2,520	0,040
	Astaksantin (ng/mL)	-0,694	0,488
	L-arginin (ng/mL)	-0,882	0,378
Folikül sıvısında	Ko-Q10(ng/mL)	-0,126	0,900
	Myoinositol(ng/mL)	-1,261	0,207
	Astaksantin (ng/mL)	0,000	1,000
	L-arginin (ng/mL)	-0,126	0,900

* Whitney U testi , p<0.05

Tablo 11. Myoinositol ROC analizi

RİSK FAKTÖR	AUC(%95)	Cutt off	p	Sensitivity(%)	Specifity(%)
Myoinositol (ng/mL)	0,854(0,747-0,961)	1,6555	0,04	66.7	77.2

Tartışma

Son yıllarda, radikal türlerin patofizyolojik rolünün araştırılmasına yönelik ilgi bilim camiasında giderek artmıştır. Hem klinik hem de bilimsel açıdan, oksidatif stresin kadın fertilitesi üzerindeki etkilerinin analizi büyük ilgi görmektedir. Çok sayıda araştırma, foliküler sıvıdaki ROS'un folikül fonksiyonlarına ve dolayısıyla oosit kalitesi üzerine pozitif etkisini göstermiştir (7,8).

Biz de çalışmamızda bu konuya eğilerek kliniğimize infertilite nedeniyle başvurmuş ve ivf endikasyonu alan hastalarda serum ve foliküler sıvıdaki değişen ko-enzim Q10, myoinositol, L-arginine ve asta ksantin konsantrasyonlarının ivf başarısı ve gebelik üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Aynı zamanda infertil hastanın ilk başvuru anında herhangi bir tedavi almadan serumda, ivf tedavisine başladıktan sonra serumdaki değişimini ve foliküler sıvıdaki konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında yapılan IVF denemelerinde klinik gebelik oranı %23,3 olarak saptanmıştır. Baker VL ve arkadaşları(2009) IVF tedavilerindeki başarı oranlarını bildirdikleri makalelerinde ise klinik gebelik oranlarını ABD'nde % 43.4, Avrupa'da ise % 29.7 olarak bulmuştur (9).

Oosit olgunlaşması, kümülüs hücreleri ile oosit arasında çift yönlü iletişimin gerçekleştiği foliküler sıvıda (FF) sağlanır. Foliküler sıvıda yüksek seviyede oksijen radikalleri bulunması foliküler sıvıda aynı zamanda antioksidanların yüksek seviyelerde bulunması gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, FF özellikleri son oosit kalitesini belirlemede oldukça önem arz etmektedir(10). İlk kez 2011'de Turi'nin grubu, infertilite tedavisi gören kadınların FF'deki CoQ10 seviyelerini analiz

etmiştir. Folikül sıvısı CoQ10 düzeyleri dismorfik oositlere

karşı olgun oositlerde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlanmıştır (11). Akarsu ve ark.(2017) FF'de yaşları ne olursa olsun daha yüksek CoQ10 düzeyleri olan kadınlarda daha iyi embriyo morfolojik parametreleri ve daha yüksek gebelik oranları tanımlamıştır(12). C. Boots ve arkadaşları(2016) Obez ve normal-VKİ'ne sahip kadınlar arasında Serum CoQ10 düzeylerinin obez kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve VKİ ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Ek olarak, hem VKİ hem de serum CoQ10, alınan oosit sayısı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Canlı doğum yapan kadınlarla karşılaştırıldığında, hamile kalmayan kadınlarda CoQ10 düzeyleri daha yüksek, ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. CoQ10'un foliküler sıvı konsantrasyonları obez ve normal-VKİ kadınları arasında farklı değilmiş ve herhangi bir ART stimülasyon özelliği ile ilişkili olmadığına, Serumdaki CoQ10 konsantrasyonları ile foliküler sıvı arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ek takviyenin üreme sonuçları üzerine etkisini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir(13).

Alaa Abdulateef Mohammed ve arkadaşları(2021) foliküler sıvıdaki CoQ10 seviyelerinin gebe kalan ve kalmayan ivf tedavisi alan hastalar arasında anlamlı derecede farklı bulmuşlardır. Gebe kalan hastalarda foliküler sıvıdaki CoQ10 seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(14).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri ile matür oosit ,

fertilizasyon değerleri ve gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmadı.

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 değerleri tedavi sonrası anlamlı fark izlenmemiştir. Aynı zamanda Oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri arasında orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı koenzim Q10 düzeyleri de benzerlik göstermemiş olup foliküler sıvıdaki düzeyleri serum düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidanların farklı vücut sıvılarında farklı konstrasyonlarda olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır(15). Bizim bulduğumuz bu sonuç önceki çalışmaları desteklemektedir.

Tony T.Y. Chiu ve arkadaşları(2002) foliküler sıvıda yüksek myo-inositol seviyelerinin daha iyi oosit kalitesi ve fertilizasyon oranları ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır(16). Downes CP ve arkadaşları miyo-inositol, LH sekresyonunu etkileyen hiperinsülinemik durumu azaltan PKOS hastalarında üreme fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan myo-inositol değerleri ile matür oosit, fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmadı. Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan Myo-inositol değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede azalmıştır. Aynı zamanda serumlarda bakılan myo-inositol değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan myo-inositol değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı Myo-inositol düzeyleri de benzerlik göstermemiş olup serumdaki düzeyleri folikül sıvısı düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidanların farklı vücut sıvılarında farklı konstrasyonlarda olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (15). Bizim bulduğumuz bu sonuç önceki çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda Oosit toplama günü serumda bakılan Myoinositol değerlerinin biyokimyasal gebeliklerde klinik gebeliklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki için hastaların OPU günü alınacak olan bir serum örneğinde bakılan Myoinositol değeri $\geq 1,6555$ ng/mL olduğunda %66.7 sensitivite %77.2 spesivite ile biyokimyasal gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur.

Roghayeh Gharaei ve arkadaşları pksolu hastalarda astaksantin takviyesinin oksidatif stres (OS) yanıtı ve yardımcı üreme teknolojisi (ART) sonuçları üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada MII oosit ve yüksek kaliteli embriyo oranı, astaksantin grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Kimyasal ve klinik gebelik oranlarında gruplar arası anlamlı fark bulunamamışlardır(18). Madalitso Chelenga ve arkadaşlarının astaksantin varlığında kültüre edilmiş sığır oosit-kümüls- granüloza hücre komplekslerinin (OCGC'ler) in vitro gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirdiği çalışmada

astaksantin içinde kültüre edilen OCGC'ler, in vivo olarak gelişen oositlere benzeyen daha yüksek nükleer olgunlaşma oranlarını bulmuşlardır (19).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan astaksantin değerleri ile matür oosit ve fertilizasyon değerleri arasında ilişki saptanmadı.

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan astaksantin değerleri tedavi sonrası anlamlı fark izlenmemiştir. Aynı zamanda serumlarda bakılan astaksantin değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan astaksantin değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı astaksantin düzeyleri de benzerlik göstermemiş olup serumdaki düzeyleri folikül sıvısı düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidanların farklı vücut sıvılarında farklı konstrasyonlarda olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır(15). Bizim bulduğumuz bu sonuç önceki çalışmaları desteklemektedir.

Roghayeh Gharaei ve arkadaşları hastalara astaksantin sentetik bir formu verilmiş olup kontrol grubuyla karşılaştırılması ile klinik ve kimyasal gebelik oranlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(18).

Çalışmamızda hastaların ilk başvuruda folliküler fazın 3. Günü alınan serumda bakılan Asta ksantin değerleri gebe kalamayanlarda gebe kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki için hastaların ilk başvurularında alınacak olan bir serum örneğinde bakılan Asta ksantin değeri $\leq 0,3035$ ng/mL olduğunda %60.5 sensitivite ve %41.2 spesivite ile gebelik oranları daha iyi bulunmuştur. Bu sonuç antioksidanların iyileştirici etkisine ters bir sonuç olsa da; astaksantin olumsuz gebelik sonuçlarına ilişkin bir eşik değeri bulunmuş olabiliriz.

Cesare battaglia arkadaşları (2002) l-arginin takviyesinin, ivf siklusları sırasında embriyo kalitesi ve gebelik üzerine olumsuz etkileri olabileceği sonucuna varmışlardır(20). J. Bódis ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada foliküler sıvısında yüksek l-arginin ve metilarginin seviyelerinin, fertilize oosit ve embriyo sayısındaki azalmayı yansıttığından üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır (21).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan l-arginin değerleri ile matür oosit, fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmadı.

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan l-arginin değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede yükselmiştir. Aynı zamanda folliküler fazın 3. Günü alınan serumda ve oosit toplama günü serumda bakılan l-arginin değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan l-arginin değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı l-arginin düzeyleri benzerlik göstermiş olup serumdaki düzeyleri folikül sıvısı düzey-

leri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç diğer antioksidanların aksine farklı vücut sıvılarında benzerlik göstermiştir.

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine toplam gonadotropin dozları ile oosit toplama günü folikül sıvısında ve oosit toplama günü serumda bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Begüm Aydoğan Mathyk ve arkadaşları FF-TAC düzeylerinin gebelikle doğrudan ilişkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak total gonadotropin dozu ile pozitif korelasyon gözlemediği sonucuna varmışlardır (22).

Bizim çalışmamızda Toplam gonadotropin dozları ile toplanan oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir. Toplam gonadotropin dozları ile matür oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir. Toplam gonadotropin dozları ile döllenmiş oosit sayıları arasında düşük derecede negatif korelasyon izlenmiştir. Bu da doktorların zayıf yanıtı öngördüklerini ve yüksek bir başlangıç dozu seçtiklerini veya bu zayıf yanıtlayıcılarda uzun bir yumurtalık stimülasyonunun gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu parametrelerin ilişkili olması çalışmamızdan bağımsız olarak zaten beklenen durumdur.

Sonuç

Bu çalışma, serum ve folikül sıvısındaki koenzim Q10, myoinositol, asta ksantin ve L-arginin seviyeleri ile oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının ve değerlendirilen embriyo sayısının fazla olması dikkate alındığında elde edilen farklı sonuçlar açıklanabilir. Çalışmamızda göz ardı edilen diğer bilinen veya bilinmeyen faktörler de önemli bir rol oynayabilir. Bulduğumuz sonuçların önceki çalışmalarla örtüşmediği göz önünde bulundurulduğunda çalıştığımız antioksidanların serum ve foliküler sıvı seviyelerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisinin antioksidan etkisinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Daha geniş hasta popülasyonlarında daha kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalar yapılmalıdır.

Etik onam: Çalışma Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 04.10.2021, Karar no: HRU/21.17.0).

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.Z.K. , S.S.

Literatür Tarama: Y.Z.K.

Tasarım: Y.Z.K. , S.S.

Veri toplama: Y.Z.K. , S.S. , H.U. , M.U.B.

Analiz ve yorum: Y.Z.K. , İ.K.

Makale yazımı: Y.Z.K.

Eleştirel incelenmesi: Y.Z.K. , S.S. , M.E.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü (HÜBAK) 22079 nolu projesi ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jul 14;3:28.
2. Pierce JD, Cackler AB, Arnett MG. Why should you care about free radicals? *RN.* 2004;67:38–42. quiz 43.
3. Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Baka S. Concentrations of angiogenic factors in follicular fluid and oocyte-cumulus complex culture medium from women undergoing in vitro fertilization. Association with oocyte maturity and fertilization. *Fertil Steril* 2001;76:98–101.
4. Onalan G, Selam B, Baran Y. Serum and follicular fluid levels of soluble Fas, soluble Fas ligand and apoptosis of luteinized granulosa cells in PCOS patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2005;20(9):2391–5
5. Guerin P, El Mouatassim S, Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update* 2001;7:175–89.
6. Sarandakou A, Malamitsi-Puchner A, Baka S, Rizos D, Hassiakos D, Creatas G. Apoptosis and proliferation factors in serum and follicular fluid from women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79:634–6
7. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Rouqi R, Al-Rajudi T, Eltabache C, Abduljabbar M, Al-Hassan S. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing *in vitro* fertilization treatment. *Reprod Fertil.* 2021 May 18;2(2):117-139. doi: 10.1530/RAF-20-0062.
8. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 27;8(8):CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4.
9. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, Grainger DA, Armstrong AY. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1410-1416. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.986. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19740463.
10. Romero S, Pella R, Zorrilla I, Berrío P, Escudero F, Pérez Y, García M, Gonzalez C, Orihuela P. Coenzyme Q10 improves the in vitro maturation of oocytes exposed to the intrafollicular environment of patients on fertility treatment. *JBRA Assist Reprod.* 2020 Jul 14;24(3):283-288.
11. Turi A, Giannubilo SR, Bruguè F, Principi F, Battistoni S, Santoni F, Tranquilli AL, Littarru G, Tiano L. Coenzyme Q10 content in follicular fluid and its relationship with oocyte fertilization and embryo grading. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Apr;285(4):1173-6.
12. Akarsu S, Gode F, Isik AZ, Dikmen ZG, Tekindal MA. The association between coenzyme Q10 concentrations in follicular fluid with embryo morphokinetics and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet.* 2017 May;34(5):599-605. doi: 10.1007/s10815-017-0882-x. Epub 2017 Feb 9. Erratum in: *J Assist Reprod Genet.* 2017 May;34(5):607.
13. Boots CE, Boudoures A, Zhang W, Drury A, Moley KH. Obesity-induced oocyte mitochondrial defects are partially prevented and rescued by supplementation with co-enzyme Q10 in a mouse model. *Hum Reprod.* 2016 Sep;31(9):2090-7. doi: 10.1093/humrep/dew181. Epub 2016 Jul 17.
14. Alaa Abdulateef Mohammed , Zainab Hassan Al-Khafajy. Ass. Prof Dr. Wasan Adnan Abdullhameed. Coenzyme Q10 in the

- Follicular Fluid and Its Relation to Oocyte Maturity, Fertilization Rate, Embryo Grading, and Pregnancy Rate. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, January-March 2021, Vol. 15, No. 1 753
15. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*. 2001 May;54(5):356-61.
 16. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Britton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1591-6.
 17. Downes CP. Twenty-fifth Colworth medal lecture. The cellular functions of myo-inositol. *Biochem Soc Trans*. 1989 Apr;17(2):259-68.
 18. Gharaei R, Alyasin A, Mahdavinezhad F, Samadian E, Ashrafnezhad Z, Amidi F. Randomized controlled trial of astaxanthin impacts on antioxidant status and assisted reproductive technology outcomes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Apr;39(4):995-1008.
 19. Chelenga M, Sakaguchi K, Kawano K, Furukawa E, Yanagawa Y, Katagiri S, Nagano M. Low oxygen environment and astaxanthin supplementation promote the developmental competence of bovine oocytes derived from early antral follicles during 8 days of in vitro growth in a gas-permeable culture device. *Theriogenology*. 2022 Jan 1;177:116-126.
 20. Battaglia C, Regnani G, Marsella T, Facchinetti F, Volpe A, Venturoli S, Flamigni C. Adjuvant L-arginine treatment in controlled ovarian hyperstimulation: a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*. 2002 Mar;17(3):659-65.
 21. Bodis J, Farkas B, Nagy B, Kovacs K, Sulyok E. The Role of L-Arginine-NO System in Female Reproduction: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 28;23(23):14908.
 22. Aydogan Mathyk B, Aslan Cetin B, Vardagli D, Zengin E, Sofiyeva N, Irez T, Ocal P. Comparison of antagonist mild and long agonist protocols in terms of follicular fluid total antioxidant capacity. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(2):194-199,