



T.C.
NUH NACİ YAZGAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
İNFERTİL HASTALARDA KOENZİM Q10
KULLANIMININ TÜP BEBEK TEDAVİSİ
SONUCUNA ETKİSİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Latife MUTLU

Danışman
Prof. Dr. Neriman İNANÇ

Şubat 2022
KAYSERİ

T.C.
NUH NACİ YAZGAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
İNFERTİL HASTALARDA KOENZİM Q10
KULLANIMININ TÜP BEBEK TEDAVİSİ
SONUCUNA ETKİSİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Latife MUTLU

Danışman
Prof. Dr. Neriman İNANÇ

Şubat 2022
KAYSERİ

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğim, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yaralandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Neriman İNANÇ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Latife MUTLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Neriman İNANÇ

“KABUL VE ONAY SAYFASI”

Prof. Dr. Neriman İNANÇ danışmanlığında **Latife MUTLU** tarafından hazırlanan **“Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Koenzim Q10 Kullanımının Tüp Bebek Tedavisi Sonucuna Etkisi”** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

11 / 03 / 2022

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Neriman İNANÇ
(Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CAFEROĞLU
(Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Neşe KAYA
(Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hülya UÇAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca sabırla desteğini benden hiç esirgemeyen, araştırmamın her aşamasında fikirleriyle çalışmama yön veren ve yol gösteren çok kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Neriman İnanç’a,

Yüksek lisans sürecimde mesleki deneyimlerini paylaşan, veri tabanı oluşturmamda yardımcı olan, her daim yanımda olup, beni cesaretlendiren, her konuda destek olan abim Dr. Ahmet Emin Mutlu’ya

Hayatımın her döneminde beni her konuda destekleyen, eğitimim için maddi ve manevi olarak yanımda olan, tecrübeleriyle ve hayat enerjileriyle yoluma ışık tutan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Latife MUTLU

İçindekiler

ETİK BEYAN	3
“KABUL VE ONAY SAYFASI”	4
TEŞEKKÜR	5
TABLolar LİSTESİ	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	9
KISALTMALAR	10
ÖZET	13
ABSTRACT	14
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Polikistik Over Sendromu	4
2.1.1. Tanım ve tarihçesi	4
2.1.2. Tanı	4
2.1.3. Prevalans	5
2.1.4. PKOS'ta Klinik ve Laboratuvar Bulguları	5
2.1.5. Patofizyolojisi	6
2.2. Polikistik Over Sendromu ve Obezite ilişkisi	7
2.3. Polikistik Over Sendromu ve insülin direnci	8
2.4. Polikistik Over Sendromu ve Tip 2 Diabetes Mellitus	9
2.5. Koenzim Q10	10
2.5.1. Koenzim Q10'in Tarihçesi	10
2.5.2. Koenzim Q10'un Yapısı	10
2.5.3. Koenzim Q10 Biyosentezi	11
2.5.4. Koenzim Q10 Fonksiyonu	12
2.5.4.1. Mitokondriyal işlevi	12
2.5.4.2. Antioksidan fonksiyonu	13
2.5.4.3. Antiinflamatuvar fonksiyonu	13
2.5.5. Koenzim Q10 Besinsel Kaynakları	13
2.5.6. Koenzim Q10 Vücutta Kullanımı	17
2.5.7. Koenzim Q10 Takviyelerinin Yan Etkisi	17
2.5.8. Koenzim Q10 Takviyesi Kullanımının Kontrendikasyonları ...	18
2.5.9. Koenzim Q10 Gereksinimi	18

2.5.10. Koenzim Q10 ile İlaç Etkileşimi.....	18
2.6. Polikistik Over Sendromu ve Koenzim Q10 ilişkisi	19
2.7. İnfertilite ve Koenzime Q10 ilişkisi.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı.....	22
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	22
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi	22
3.3.1. Araştırmanın Dâhil Edilme Kriterleri	23
3.3.2. Araştırmanın Dışlama Kriterleri	24
3.3. Araştırma Verileri.....	24
3.5. Verilerin Analizi.....	25
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR.....	52
8. EKLER	59

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Koenzim Q10 İçeriği Sınıflandırılması	14
Tablo 2.2: Koenzim Q10 Besinsel Kaynakları	14
Tablo 3.1: HbA1C Sınıflandırılması.....	24
Tablo 3.2: Beden Kütle İndeksi	25
Tablo 4.1: İnfertil PKOS hastalarının bazı özellikleri	26
Tablo 4.2: İnfertil PKOS hastalarının yaş ve antropometrik ölçümlerine göre dağılımları.....	27
Tablo 4.3: İnfertil PKOS hastalarının semptomları	28
Tablo 4.4: İnfertil PKOS hastalarının tedavi sürecindeki embriyolojik bulguları	29
Tablo 4.5: İnfertil PKOS hastalarının reproduktif sonuçları.....	29
Tablo 4.6: İnfertil PKOS gruplarının bazı özelliklerine göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.7: İnfertil PKOS'lu grupların yaş ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.8: İnfertil PKOS'lu grupların semptomlarına göre dağılımlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.9: İnfertil PKOS'lu grupların tedavi sürecindeki embriyolojik verilerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.10: İnfertil PKOS'lu grupların reproduktif sonuçlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.11: İnfertil PKOS hastalarının HbA1c düzeylerine göre embriyolojik verileri	34
Tablo 4.12: İnfertil PKOS'lu grupların HbA1c düzeylerine göre reproduktif sonuçlarının karşılaştırılması	35
Tablo 4.13: İnfertil PKOS'lu grupların ile HgA1c sınıflamasına göre karşılaştırılması ...	36
Tablo 4.14: İnfertil PKOS gruplarının BKİ'ne göre şişman grupları arasında retroduktif özelliklerinin karşılaştırılması.....	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Obezite ve PKOS ilişkisi.....	8
Şekil 2: Koenzim Q10'un kimyasal yapısı	10
Şekil 3: Koenzim Q10 okside ve indirgen formu	11



KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ADP	Adenozin Di Fosfat
AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS
AES	Androjen Excess Society
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbi Derneği
ATP	Adenozin Tri Fosfat
BKI	Beden Kütle İndeksi
CoQ 6	Koenzim Q6
CPR	Klinik Gebelik Oranı
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
E1	Östrojen
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FOH	Fonksiyonel Ovarian Hiperandrojenizm
FSH	Foliküler Stimülan Hormon
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GV	Germinal Vezikül
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
HSG	Histerosalpingografi
HPO	Hipotalamik hipofiz over aksı

ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IL-1A	İnterlökin 1A
IR	İnsülin Direnci
IVF	İn vitro Fertilizasyon
CoQ10	Koenzim Q10
LADPSG	Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Derneği
CDO	Canlı Doğum Oranı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
M 1	Metafaz 1
M II	Metefaz II
METC	Mitokondriyel elektron taşıma zinciri
DO	Düşük Oranı
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
N-KB1	Nükleer Faktör Kappa 1
PCOM	Polycystic Ovarian Morphology
PDSS	Prenil Difosfat Sentaz Subunit
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PN	Pronükleus
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
TAC	Total antioksidan kapasitesi

TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktör Alfa
USG	Ultrasonografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi



ÖZET

Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Koenzim Q10 Kullanımının Tüp Bebek Tedavisi Sonucuna Etkisinin Araştırılması

Latife MUTLU

Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi,

Kayseri, 2022. Danışman: Prof. Dr. Neriman İNANÇ

Retrospektif olarak planlanan bu araştırma; Kayseri’de özel bir kadın ve doğum hastanesinde yaşları $27,3 \pm 3,9$ yıl olan polikistik over sendromlu infertil 154 kadında Koenzim Q10 (IVF) sonuçlarına etkisinin araştırılması amacıyla yürütülmüştür. Bu çalışmanın verileri 2019-2021 tarihleri arasında Kayseri’de bulunan özel bir Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde IVF tedavisi almış olan PKOS’lu hasta dosyalarından, elde edilmiştir. Hastalar IVF tedavisi öncesi bir ay süre ile 100 mg Koenzim Q10 kullananlar (n= 75) ve kullanmayanlar (n=79) olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Hastaların BKİ, oosit kaliteleri, HbA1c düzeyleri, gebelik oluşumu ve canlı doğum gibi reproduktif bulguları kaydedilmiş ve elde edilen veriler Mann Whitney U, Kikare ve Fisher Exact testleri ile analiz edilmiştir. Koenzim Q 10 kullananlarda M2 oosit sayısı ($p<0,001$) ve fertilizasyon (2 PN) oranları ($p<0,05$), gebelik oluşumu ($p=0,001$), klinik gebelik ($p=0,001$) ve canlı doğum ($p=0,001$) gerçekleşme oranları, kullanmayanlardan yüksek bulunmuştur. PKOS’lu infertil şişman Koenzim Q10 kullanan hastaların klinik gebelik ($p=0,015$) ve canlı doğum ($p=0,046$) oranları arasında Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda her iki gruba da IVF uygulanmış olması nedeniyle Koenzim Q10 kullananlarda gebelik oluşumu ve canlı doğum oranlarının kullanmayanlardan yüksek olması nedeniyle Koenzim Q10 takviyesinin IVF sonuçlarını olumlu yönde etkilediği belirlenmiş, ancak, bu konuda daha uzun süreli ve daha fazla örneklem sayısı ile yapılmış çalışmalara gerek olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, İn Vitro Fertilizasyon, Koenzim Q10, Polikistik Over Sendromu

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Coenzyme Q10 Use on Infertility Patients with Polycystic Ovary Syndrome on the Outcome of IVF Treatment,

Latife MUTLU

Nuh Naci Yazgan University Health Sciences Institute,

Department of Nutrition and Dietetics Master Thesis,

Kayseri, 2022. Advisor: Prof. Dr. Neriman İNANÇ

This study was planned retrospectively and it was conducted to investigate the effect of Coenzyme Q10 use on in vitro fertilization results in 154 infertile women with polycystic ovary syndrome, aged 27.3 ± 3.9 years, in a private women's and maternity hospital in Kayseri. The data of this study were obtained from the files of patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) who received In Vitro Fertilization (IVF) treatment in a private Gynecology and Obstetrics Hospital in Kayseri between 2019 and 2021. The patients were examined in two groups, those who used 100 mg CoQ10 for one month before IVF treatment (n= 75) and those who did not (n=79). Reproductive findings of the patients such as oocyte quality, pregnancy formation and live birth were recorded and HbA1c levels, and, the obtained data were analyzed with Mann Whitney U, Chi-square and Fisher Exact tests. M2 oocytes count ($p < 0.001$) and fertilization (2 PN) rates ($p < 0.05$), pregnancy occurrence ($p = 0.001$), clinical pregnancy ($p = 0.001$) and live birth ($p = 0.001$) in coenzyme Q 10 users realization rates were higher than those who did not use it. The clinical pregnancy ($p = 0.015$) and live birth ($p = 0.046$) rates of infertile fat patients with PCOS using CoQ10 were found to be statistically higher than the patients who did not use CoQ10. As a result of the study, it was determined that CoQ10 supplementation had a positive effect on IVF results since that IVF was applied to both groups, pregnancy formation and live birth rates were higher in those who used CoQ10 than in those who did not have been considered.

Keywords: Infertility, In Vitro Fertilization, Coenzyme Q10, Polycystic Ovary Syndrome

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. İnsülin direnci, artmış serbest yağ asitleri ve artmış kardiyometabolik risk ile birlikte obezitenin görülmesi PKOS'lu kadınlarda metabolik disfonksiyona neden olan önemli faktörlerdir. Ovulatuvar disfonksiyon, biyokimyasal ve klinik androjen seviyelerinde artış ve görüntüleme yöntemlerinde polikistik over görüntüsü ile karakterizedir (Liu ve ark., 2020)

İnfertilite, yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen, %90-95 şikâyet prevalansı olan PKOS hastalarında oldukça sık karşılaşılan bir şikâyettir. Endonezya Kısırlık Mutabakatına göre, kısırlık, eşin en az 12 aylık düzenli ve korunma olmaksızın ilişkiye girmelerine rağmen hamile kalamaması (birincil kısırlık) veya bir kişinin çocuk sahibi olamaması veya hamileliğini sürdürememesi (ikincil kısırlık) olarak tanımlanır (Muharam ve ark, 2020).

PKOS'lu infertil hastalarda insülin direnci gelişmesi nedeniyle in vitro fertilizasyon (IVF) veya intra uterin inseminasyon (IUI) gibi tedavi yöntemleri uygulandığında hastalarda embriyonun tutunamaması veya daha sonraki aşamalarda düşük riski meydana gelmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda gebelik döneminde vasküler veya metabolik bozukluklara bağlı preeklampsia görülme sıklığının da arttığı bildirilmektedir (Muharam ve ark, 2020).

Sağlıklı beslenme, kişinin metabolik gereksinimlerinin karşılanması için ihtiyacı olan enerji ve besin öğelerinin yeterli ve dengeli miktarlarda sağlanmasıdır. Bilimin ışığında beslenme alanındaki son gelişmeler diyetin sadece sağlığı koruyucu ve geliştirici etkisinin olduğu değil, bazı hastalıkların riskini azaltmada da çok önemli bir role sahip olduğu göstermektedir. Son yıllarda insanların bilinçlenmesiyle beraber gıdaların sağlık üzerine etkisi ilgi odağı haline gelmeye başlamıştır. Artık tüketicilerin vücutta özel fizyolojik etki sağlayan, hastalıkların oluşum riskini azaltan, koruyucu, tedavi edici ve vücudun besin ögesi gereksinimlerini karşılayan fonksiyonel gıda, zenginleştirilmiş gıda ve gıda destek ürünlerine ilgileri artmıştır (Ercan, 2009).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olmamasına rağmen Amerika'da en

çok tüketilen üçüncü besin takviyesi olan ve küresel ölümün ilk 10 nedeni arasında yer alan çeşitli bulaşıcı olmayan hastalıkların tedavisi için potansiyel bir aday olan Koenzim Q10 (CoQ10), yıllar içinde ilgi odağı haline gelmiştir. (Arenas-Jal, Suñé-Negre ve García-Montoya, 2020). Koenzim Q10 aynı zamanda ubiquinone olarak da bilinmekte, vücuttaki çoğu hücrede, özellikle mitokondride doğal olarak oluşan, yağda çözünen, vitamin benzeri bir bileşiktir. Koenzim Q10, hücrelerin temel işlevi için gereklidir ve mitokondri için enerji kaynağıdır. Koenzim Q10, mitokondri içinde serbest radikal hasarına karşı koruma sağlayan, yağda çözünen bir antioksidan olarak işlev görür. Koenzim Q10, B6 vitamini ve tirozin adı verilen bir amino asit yardımıyla formüle edilmiştir, aynı zamanda etlerde (özellikle sakatat etlerinde), susam yağında, soya fasulyesinde, kuruyemişlerde ve fasulyede bulunur (Ercan ve El, 2010).

Kadın üreme kapasitesi, yaşa bağlı oosit kalitesi ve miktarındaki azalmanın bir sonucu olarak yaşamın dördüncü on yılında dramatik bir şekilde azalır. Bunun sebebinin, dişi germ hattının yaşlanması, azalmış oksidatif fosforilasyon ve azalmış Adenozin trifosfat (ATP) seviyesi ile ilişkili mitokondriyal işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Hem fare hem de insan yaşlı dişilerin oositlerinde CoQ üretiminden sorumlu enzimlerden prenil difosfat sentaz subunit 2 (Pdss2) ve Koenzim Q6 (CoQ6) ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Ancak yaşa bağlı olarak oosit kalitesi ve miktarındaki azalmanın, Koenzim Q10 kullanımıyla tersine çevrilebileceği öngörülmektedir (Ben-Meir ve ark., 2015).

Günümüzde infertil çiftlerde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır ve en sık kullanılan yöntemlerden biri IVF tedavisidir. IVF tedavisi, kadının overlerinden alınan oosit ile erkekten elde edilen sperm hücresinin laboratuvar ortamında fertilize edildikten sonra elde edilen embriyonun hastanın uterusuna yerleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Erdemoğlu, 2020).

İnfertilite, PKOS'lu kadınlarda sık görülen bir durumdur ve genellikle over disfonksiyonuna bağlı olarak gelişir. PKOS'un kadınların doğurganlık düzeylerini nasıl etkilediği tartışmalı bir konudur. İnfertiliteye sebep olabilen PKOS'un etkisinin birden fazla mekanizma ile etkisini gösterdiği bilinmektedir. Bunlar; kadınlarda merkezi sinir sistemine bağlı olarak (hipotalamus-hipofiz-over aksı) anovülasyon gelişmesi, oosit kalitesinin düşük olması ve buna bağlı olarak kalitesi embriyo gelişimi ve embriyo implantasyonunda başarısızlığın sonucunda tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olmasıdır (Bekhatroh ve Adel, 2019).

Koenzim Q10, oksidatif strese karşı koyma ve mitokondriyal fonksiyon geliştirme

yoluyla oosit kalitesini iyileştirebilen, iyi tolere edilen bir besin takviyesidir. İnsanlarda, oral Koenzim Q10 takviyesi, olgun folikül gelişimi için daha uygun bir ortam yaratarak, özellikle foliküler düzeyde olumlu etkiler göstermektedir (Rodríguez-Varela ve Labarta, 2021).

Bu bağlamda bu çalışmada Polikistik Over Sendromlu infertil hastalarda Koenzim Q10 kullanımının IVF sonuçlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve tarihçesi

PKOS, etiolojisinde birçok genetik ve çevresel etmenlerin olduğu, en fazla üreme çağındaki kadınları etkileyen, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon ile karakterize en yaygın endokrinolojik bozukluklardan biridir (Toptaş & Aksu, 2021). PKOS'lu kadınlarda, menstrüel işlev bozukluğu ve androjen fazlalığı birçok semptomun ortaya çıkmasına sebep olur ve bu durum hastaların yaşam kalitelerini büyük ölçüde etkiler (El Hayek, Bitar, Hamdar, Mirza ve Daoud, 2016).

PKOS 1935'te Stein ve Leventhal tarafından bir veya her iki yumurtalıkta çapları 2 ila 9 mm arasında değişen, 10 küçük kistin bulunduğu veya en az bir yumurtalıktaki yumurtalık hacminin 10 ml'yi aşması olarak tanımlanmıştır (El Hayek ve ark., 2016).

2.1.2. Tanı

PKOS için bazı tanı kriterleri önerilmiştir: 1990'da tanımlanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) kriterleri ve sadece klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo/amenore anovülasyonunun varlığı bulunmaktadır. Daha sonra 2003 yılında Rotterdam Kriterleri, NIH'nin önceki iki kriterine eklenecek yeni bir kriter olarak ultrasonda polikistik over morfolojisini kullanmıştır. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbi Derneği Rotterdam konsensüsü (ESHRE/ASRM), PKOS tanısını geliştirmiş ve genişletmiştir. PKOS tanısı için kronik anovülasyon veya oligo-ovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik ultrasonda görülen yumurtalık morfolojisi (PCOM) kriterlerinden hastanın, bu üç özellikten ikisine sahip olması gerekir. Son olarak Androjen Excess Society (AES), PKOS'u yumurtalık disfonksiyonu veya polikistik yumurtalıklarla birlikte hiperandrojenizm olarak tanımlamıştır. Bu nedenle AES- PKOS gelişimi ve patogenezinde androjen fazlasının mevcut olması ve buna oligomenore veya PKOM veya her ikisinin eşlik etmesi gerektiğini belirlemiştir (Mohammed ve Seghinsara., 2017). Rotterdam kriterleri, PKOS teşhisi için en yaygın kullanılanlardır ve daha liberal AES-PKOS kriterleri gibi, bozukluğun farklı fenotipleri de mevcuttur. Rotterdam ve AES-PKOS kriterleri

kullanılarak elde edilen PKOS prevalans tahminleri, NIH kriterleri kullanılarak elde edilenin iki katına kadar çıkmıştır. NIH tanımlı PKOS en yaygın fenotiptir ve bu fenotipe sahip kadınlar en çok üreme ve metabolik anormallikler, özellikle tip 2 diyabet geliştirme riski altındadır. Hiperandrojenizmi olmayan Rotterdam PKOS fenotipi olan kadınlar, üreme ve metabolik anormallikler açısından en az risk altındadırlar (Havelock., 2018).

2.1.3. Prevalans

PKOS'un prevalansı, üzerinede çalışılan popülasyona ve tanı kriterlerine göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üreme çağındaki 18 ila 44 yaş arasındaki kadınlar %5 ila %10'unun PKOS'tan etkilendiği belirtilmektedir (Ndefo, Eaton ve Green, 2013). PKOS prevalansı dünya çapında farklı ülkeler arasında değişmektedir. İran, Çin ve ABD sırasıyla %3, %2,2 ve %4,7 prevalans bildirmiştir. Brezilya, Pekin, Sri Lanka, Filistin, Yunanistan, Birleşik Krallık ve İspanya %5-10 aralığında bir yaygınlık oranı bulmuştur. Danimarka, Türkiye ve Avustralya daha yüksek bir yaygınlık aralığı (%15-20) bildirmiştir (Türkiye'de PKOS prevalansı, Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerine göre %6,1, Rotterdam Kriterlerine göre %19,9 Androjen Excess and PCOS (AE-PCOS) kriterlerine göre %15,3 olarak bildirilmiştir (Mammadova, 2017).

2.1.4. PKOS'ta Klinik ve Laboratuvar Bulguları

PKOS; genellikle peripubertal dönemde başlayan adet düzensizlikleri, hipernadrogenizm bulguları (hirsutizm, sivilce, ciltte yağlanma gibi) ve infertilite ile birlikte görülmektedir. Obezite ile beraber ortaya çıkma oranının %40-60 olduğu bildirilmektedir. PKOS'lu kadınlarda sıklıkla adet düzensizliği görülmekle beraber, %20'lik bir oranla adet döngüleri düzenli hastalarda bildirilmektedir (Elgün, 2018). Polikistik over sendromu olan kadınlarda genellikle oligomenore (menstrasyonların yılda 9 kereden az olması) veya amenore ile görülen kronik anovulasyon vardır. Bu anovulatuvar döngüler kısa dönemde disfonksiyonel kanamalara ve infertiliteye, uzun dönemde ise, endometrium kanserine sebep olabilmektedir (Evliyaoğlu, 2011).

PKOS'lu kadınlarda karaciğer ve kas dokuları insüline olan duyarlılıkları azalabilir. İnsülin direncine bağlı olarak serum glukoz seviyesini dengelemek için kandaki insülin miktarı da artar. İnsülin artışı yumurtalıklarda androjen (testosteron) salgılamasına ve karaciğerde seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretiminde düşüşe sebep olur. SHBG hormonundaki bu azalma ile birlikte androjen düzeylerinde artış görülür (Aydos, Öztemur ve Gür- Dedeoğlu, 2016).

Fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm (FOH) gonadotropin veya human koryonik gonadotropin (HCG) uyarısına 17-hidroksiprogesteron cevabının artması ve glukokortikoid ile adrenal baskılanmaya rağmen serum testosteron düzeylerinin baskılanmaması ile tanımlanmaktadır. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) uyarının orta derecede 17 hidroksipregnenolon veya dehidroepiandrosteron (DHEA) yüksekliğidir. FAH'lı olguların yarısında FOH bulunur. PKOS'lu kadınlarda ergenlik dönemlerinde LH düzeyleri yüksektir ve genellikle insülin direnci vardır (Evliyaoğlu, 2011).

Polikistik over sendromunda;

1. Overler tarafından salgılanan androstenedion ve testosteron gibi en aktif androjenlerin serum düzeyleri artmıştır.
2. Olguların %50'sinde dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) gibi adrenal androjenler artmıştır.
3. Östrojen (E1) seviyesi E2 düzeyinden daha yüksektir ve E1/E2 oranı tersine dönmüştür.
4. Vakaların neredeyse tamamında foliküler stimülan hormon (FSH) baskılanmış, 2/3'ünde ise LH seviyelerinde artış gözlemlenmiştir.
5. Genellikle ovulasyon olmadığı zamanlarda progesteron hormonu düşüktür.
6. Serum insülin düzeylerinde belirgin yükseliş vardır.
7. Vakaların %25'inde prolaktin düzeylerinde artmıştır (Çeçil, 2009).

2.1.5. Patofizyolojisi

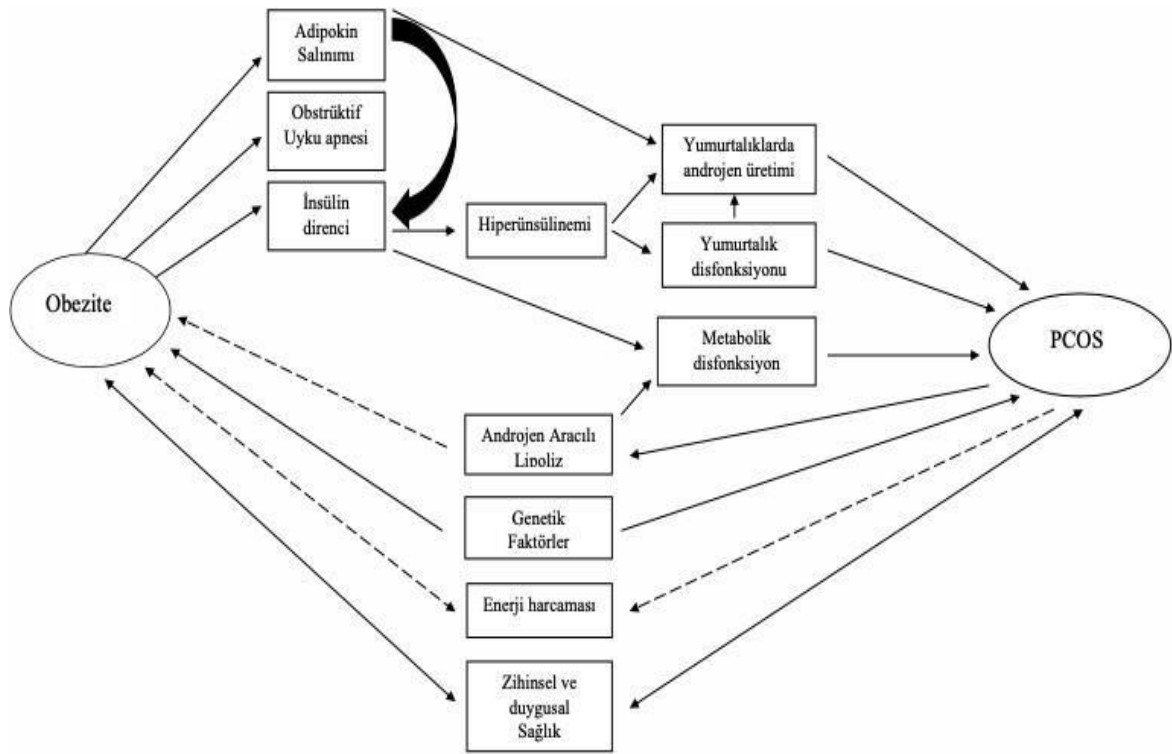
PKOS'un etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin etkileriyle ortaya çıkan karmaşık, heterojen bir metabolik hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisinde gonadotropin salgılanmasında farklılıklar, steroidogenez defektleri, insülin salgılanma ve etki bozuklukları ile birlikte genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. PKOS'un intrauterin hayatta oksidatif stres, artmış glukoz seviyeleri, testosteronun etkisiyle erişkin dönemde hastalarda ortaya çıkabileceği teorisi üzerinde durulmaktadır (Hortu ve Karadadaş., 2019). PKOS'un genetik geçen bir hastalık olduğuna dair bulgular gün geçtikçe artmaktadır. PKOS olan ailelerde insülin direnci daha sık görülmekte ve bu durumun polikistik over sendromu olan kadınların ailelerinde B-hücresinin az çalışmasının genetik geçişli olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PKOS ile ilgili olduğu düşünülen genler

sitokrom P450c-17 α enzimini kodlayan C P17A (sitokrom P450, aile 17, alta ile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan C P11A (sitokrom P450, aile 11, alta ile A) geni ve insülin genidir (Aydos ve ark., 2016).

2.2. Polikistik Over Sendromu ve Obezite İlişkisi

Genetik olarak PKOS gelişimine yatkın olan kadınlarda kilo artışı ve obezite görülmesi nedeniyle obezite ve PKOS arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Barber, Hanson, Weickert ve Franks, 2019). Obezite PKOS için bir tanı kriteri olmamasına rağmen hem obez hem de obez olmayan PKOS hastaları, PKOS'u olmayan kadınlara göre daha fazla visceral yağ dokusuna sahiptir (Zeng, Xie, Liu, Long ve Mo, 2019). PKOS'lu kadınların visceral yağ dokusu ve toplam androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Normal vücut ağırlığı olan PKOS hastalarıyla karşılaştırıldığında, aşırı kilolu PKOS hastalarının, serum testosteron ve serbest androjen seviyeleri önemli ölçüde daha yüksektir. Bu durum androjen seviyelerinin PKOS hastalarında obezite ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hiperandrojenizm ve obezite arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut veriler sınırlı ve tartışmalıdır (Zeng ve ark., 2019). Abdominal obezite, göreceli bir hiperandrojenizm durumudur. Androjenlerin abdominal yağ birikimini indüklediği ve artan lipid birikimi ve insülin direnci dahil olmak üzere adipoz doku disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (Zeng ve ark., 2019).

Yağ dokusundan insülin direnci üzerinde farklı etkileri olan çeşitli adipokinler salgılanır. Bunlardan bazıları, örneğin visfatin, insülin reseptörünü aktive edebilir ve insülin benzeri aktiviteye sahiptir, ancak adiponektin insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir. Adipositten salgılanan adiponektin, yüksek moleküler ağırlıklı (HMW), orta moleküler ağırlıklı ve düşük moleküler ağırlıklı oligomerler dahil olmak üzere multimerler halinde bulunan bir proteindir. Shirazi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adiponektin ve PKOS arasındaki ilişkiyi BKİ'den bağımsız olarak gösterse de bazıları adiponektin düzeylerinin BKİ ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu adipokinler, BKİ 'den bağımsız olarak PKOS hastalarında insülin direncinin belirteçleri olarak kabul edilebilmektedir (Shirazi, Khodamoradi ve Jeddi, 2021). Şekil 1'de obezite ve PKOS ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 1: Obezite ve PKOS ilişkisi

2.3. Polikistik Over Sendromu ve insülin direnci

Kadınların yumurtalıklarında kendilerine has insülin reseptörleri bulunmakta ve insülinin granüloza ve teka hücrelerinden steroid hormonların sentezinin uyarıldığı belirtilmektedir. İnsülinin over dokusunda teka hücre proliferasyonunu, Luteinizan hormon (LH) aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA seviyesini arttırdığı, luteinizan hormon reseptör ve insülin benzeri büyüme faktörü- reseptör düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (Yıldız ve ark., 2012). İnsülin direnci (İR), polikistik over sendromunun belirtilerinden biridir. Yumurtlama bozukluğuna ve kısırlığa yol açan endometriyal bozukluğun gelişmesine neden olur. Ayrıca, İR'nin PKOS'lu hastaların metabolizması üzerinde uzun vadeli ve zararlı etkileri vardır. İnsülin direncinden kaynaklanan hiperinsülinemi, over hiperandrojenizmini yöneten önemli bir düzenleyici mekanizmadır. Hiperandrojenik anovulatuvar kadınlarda hiperinsülinemi, LH sekresyonunu artırarak over hiperandrojenizmini güçlendirir (Saraç ve Bilgen, 2011).

İnsülin direncinin PKOS'lu hastalarda en yaygın endokrin belirteçlerden biri olarak gösterilse de PKOS için tanı kriterlerine dâhil edilmemiştir. Obeziteden bağımsız olarak, PKOS'lu hastaların %50'sinde İR vardır (He ve Li., 2020). Vakalarda insülin direncinin varlığını gösteren bulgular;

- Hastada obezite varlığı
- Bel/kalça oranının 0.85'ten fazla olması
- Subskapular deri kıvrım kalınlığının 50 mm'nin üzerinde olması
- Akantozis nigrikans
- Açlık insülin düzeyinin 30 mU/L'den yüksek olması
- Glukoz/insülin oranının 4.5'un altında olmasıdır. (Yıldız ve ark., 2012).

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci hem obez hem de obez olmayan kadınlarda oldukça sık görülmektedir. İnsülin direnci olan PKOS'lularda üreme ile ilgili problemler gözlemlenmekte olup hem yaşam tarzı değişikliği hem de medikal tedavi müdahaleleriyle insülin duyarlılığının artırılması bu sorunların çözülmesine yardımcı olabilmektedir (Kenger ve ark., 2020).

2.4. Polikistik Over Sendromu ve Tip 2 Diabetes Mellitus

PKOS'lu kadınlar, PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek kardiyometabolik riske sahiptir. PKOS'lu kadınlarda disglisemi tipik olarak bozulmuş glukoz toleransından oluşur, prevalansı hem yetişkin kadınlarda hem de etkilenmiş ergenlerde yaklaşık %30'dur. Bu nedenle PKOS, tip 2 diyabet (T2D) için iki kat artmış risk ile ilişkilidir (Pani ve ark., 2020). Diyabet hastalığının gelişimi için çeşitli risk faktörleri bilinmektedir. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve PKOS gibi bazı risk faktörleri cinsiyete özgüdür. PKOS, hiperandrojenizm, kronik oligoanovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi gibi üreme özellikleri ile tanımlanır. PKOS, insülin direnci (IR) ve β - hücre disfonksiyonu dahil olmak üzere metabolik anormallikler ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi, PKOS'ta androjen fazlalığının patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Gerçekten de insülin, teka hücrelerinde luteinize edici hormon (LH) ile indüklenen androjen sentezini artırmak için bir gonadotropin görevi görür ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) aracılı gonadotropin salgılanmasını artırabilir. İnsülin ayrıca hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini azaltır, böylece biyolojik olarak kullanılabilir androjen seviyelerini artırır. PKOS'tan etkilenen kadınların kız çocuklarında, menarş öncesi pankreas β - hücre disfonksiyonu gözlemlenmiştir. Genetik analizler, obezite ve IR gibi metabolik anormalliklerin PKOS'un patogenezinde katkıda bulunduğunu göstermiştir.

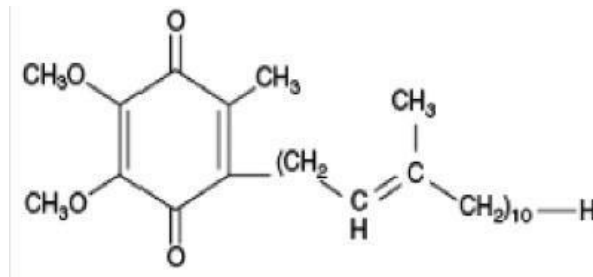
2.5. Koenzim Q10

2.5.1. Koenzim Q10'in Tarihçesi

Koenzim Q10 ilk olarak 1955 yılında Liverpool Üniversitesi'nde Profesör Morton başkanlığındaki bir araştırma grubu tarafından keşfedilmiş ve araştırmacılar tarafından Koenzim Q'un kimyasal yapısını tam olarak açıklanmıştır (Rodick ve ark., 2018). Profesör Morton Koenzim Q10'a ubiquitous quinon (her yerde hazır kinonlar) anlamına gelen Ubiquinon ismini vermiştir (Çoban, 2011). 1958 yılında Profesör Karl Olkers ve arkadaşları Koenzim Q10'un kimyasal yapısını (2,3-dimetoksi-5-metil-6- dekaprenil-1,4-benzokinon) bulmuşlar ve ilk kez fermentasyonla Koenzim Q10 sentezlemişlerdir. 1970 yıllarında Japonya'da klinik çalışmalarda kullanılmak üzere saf Koenzim Q10 üretilmiştir (Ercan, 2009). 1975 yılında Dr. Peter Mitchell, ATP sentezinin iç mitokondriyal membran boyunca bir elektrokimyasal gradyan tarafından yönlendirildiği teorisini geliştirmiş, Koenzim Q10'un gerekli olduğu biyolojik enerji transferinin bu karakterizasyonu, araştırmacıya 1978 yılında Nobel Ödülünü kazandırmıştır (Rodick ve ark., 2018).

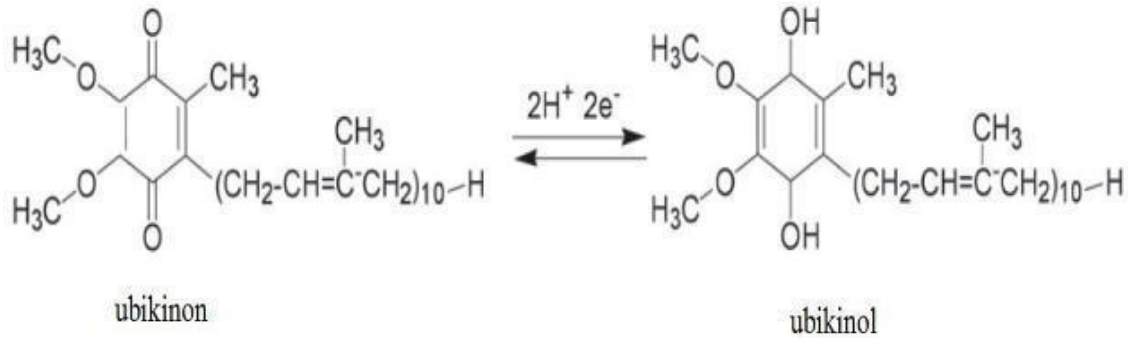
2.5.2. Koenzim Q10'un Yapısı

Koenzim Q'un moleküler ağırlığı 865 g/mol ve erime noktası 49 °C'dir. Işığa ve ısıya maruz kaldığında sarı rengi koyu altın sarısı rengine dönüşür. Çeşitli Koenzim Q türleri, sahip oldukları izoprenoid yan zincirlerin sayısı ile ayırt edilebilir. İnsan mitokondrilerindeki en yaygın Koenzim Q, Koenzim Q10'dur. 10, izopren tekrarlarının sayısını ifade eder. Koenzim Q10, seviyesi değişken olmasına rağmen insan dokularında her yerde bulunur. Koenzim Q10 seviyesi, enerji transfer molekülü olarak işlev gördüğü kalp, böbrek ve karaciğer gibi yüksek metabolizma oranlarına sahip organlarda en yüksektir (Saini, 2011). Ubiquinon olarak da bilinen Koenzim Q10, insan vücudunda tirozinden endojen olarak sentezlenen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir benzokinon bileşiğidir (Nelson ve Cox, 2017).



Şekil 2: Koenzim Q10'un kimyasal yapısı

Koenzim Q10'un hem okside (ubiquinon) hem de indirgenmiş (ubiquinol) formu bulunmaktadır (Rodick ve ark., 2018). Şekil 3'de Koenzim Q10 okside ve indirgen formu gösterilmiştir.



Şekil 3: Koenzim Q10 okside ve indirgen formu

Yüksek aerobik aktivite içeren dokular, indirgenmiş formdan daha fazla okside form olan ubiquinon içerir. Ancak kan dolaşımındaki Koenzim Q10'un yaklaşık %95'i ubiquinol formundadır (Rodick ve ark., 2018). Koenzim Q10'un tamamen indirgenmiş formu olan Ubiquinol, serbest radikallerin nötralizasyonu ve E vitamininin indirgenmiş formunun yenilenmesini sağlayan iyi bir lipofilik antioksidandır. Biyolojik zarlarda lipid peroksidasyonunu da inhibe edebilir ve mitokondriyal proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasardan koruyabilir. Koenzim Q10 hücreler tarafından de novo sentezlenebilen ve indirgenmiş formunu yeniden oluşturmak için enzimatik mekanizmalara sahip tek lipofilik antioksidandır (Brayfield, 2017).

2.5.3. Koenzim Q10 Biyosentezi

Koenzim Q10 biyosentezi 3 basamaktan oluşmaktadır. Öncelikle benzokinon yapısı, tirozin veya fenilalanin sentezinden oluşur. Daha sonra izoprenoid yan zinciri Asetil-CoA aracılığı ile mevalonat yolu ile oluşmakta ve son aşama olarak, bu yapıların golgi aygıtında poliprenil-transferaz enzimi ile birleşmesinden Koenzim Q10 sentezlenmektedir (Toprak ve Ayaz, 2019). Koenzim Q10, insanlarda Asetil-KoA ve tirozin amino asitinden kolesterol biyosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yoldan sentezlenir. Tirozinin Koenzim Q10 sentezini yapabilmesi için B6 (piridoksal-6 fosfat) vitaminine gereksinim duymaktadır (Ercan, 2009).

Koenzim Q10 sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve golgi aygıtında sonlanır ve buradan hücrenin diğer kısımlarına dağılır. Koenzim Q10 en çok iç mitokondriyal

membranda bulunur. Sınırlı miktardaki Koenzim Q10 fazlalığı plazma membranından kana geçer ve plazma lipoproteinlere bağlanır (Ercan, 2009). Koenzim Q10, özellikle mitokondri içinde ve ayrıca hücrenin başka yerlerinde bir dizi hücresel fonksiyona sahiptir. Mitokondri içinde Koenzim Q10, oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondriyal elektron taşıma zincirinde (METC) bir elektron taşıyıcısı olarak anahtar bir role sahiptir. Aynı zamanda (dihidroorotat dehidrogenaz enziminin bir kofaktörü olarak) pirimidinlerin, yağ asitlerinin ve mitokondriyal ayırıcı proteinlerin metabolizmasında ve mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneginin düzenlenmesinde rol oynar. Koenzim Q10 hem mitokondriyal hem de hücresel membranları koruyan önemli bir yağda çözünür antioksidan görevi görür (Hargreaves ve ark., 2020).

2.5.4. Koenzim Q10 Fonksiyonu

2.5.4.1. Mitokondriyal işlevi

Mitokondri, vücuttaki her hücrede bulunan ve hücrelerin hayatta kalması ve çoğalması için önemli olan enerji metabolizmasında rol oynayan önemli organellerdendir. Anahtar mitokondriyal fonksiyon, krista oluşturan birçok kıvrıma sahip olan iç zardaki elektron taşıma zincirinde meydana gelir. Bu, iç zarın yüzey alanını önemli ölçüde artırır, böylece hücresel solunumun üretkenliğini artırır. Elektron taşıma zinciri, kompleks I, II, III, IV ve V dahil olmak üzere beş kompleksten oluşur. Kompleks I, aynı zamanda ubikinon NADH dehidrogenaz olarak da adlandırılır, NADH'nin oksidasyonundan ve elektronları Koenzim Q10'un oksitlenmiş formu olan ubikinona transferinden sorumludur. Kompleks veya süksinat dehidrogenaz, süksinatı malata okside eder ve elektronları ubikinona aktarır ve komplekslerinde ubikinon elektronları alır ve elektronları komplekse (ubikinol-sitokrom c redüktaz) taşıyan ubikinole indirgenir. Bu işlem sırasında iki proton üretilir. Kompleks veya sitokrom C oksidaz, elektronların sitokrom C'den oksijene aktarılmasında rol oynar ve bu reaksiyon sonucu su ve iki proton daha üretilir. Protonlar matrinden zarlar arası boşluğa pompalandığında, bir elektrokimyasal gradyan yaratılır. Komplekste (ATP sentaz), proton gradyanı tarafından oluşturulan transmembran potansiyeli, adenosin di fosfat (ADP)'nin fosforilasyonundan ATP'nin sentezini kolaylaştırmak için kullanılır (Shen ve Pierce, 2015). Koenzim Q10, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kofaktör olarak temel bir role sahiptir ve bu nedenle ATP üretimi için gereklidir (Doğan ve Saraçoğlu, 2021). Çoğu hücresel işlev, yeterli bir Adenosin trifosfat (ATP) kaynağına bağlı olduğundan, Koenzim Q10,

neredeyse tüm insan doku ve organlarının sağlığı için gereklidir (Saini, 2011).

2.5.4.2.Antioksidan fonksiyonu

Koenzim Q10'un en önemli işlevlerinden biride vücutta antioksidan olarak görev yapmasıdır. Koenzim Q10 vücutta endojen olarak sentezlenebilen ve yağda çözünabilme özelliği olan tek antioksidandır. Koenzim Q10 membranlarda doymamış yağ zincirlerine yakın bulunduğu için, serbest radikallerin temizleyicisi olarak görev yapar. Aynı zamanda bazı antioksidan görev yapan vitaminlerle de etkileşim halindedir (Toprak & Ayaz, 2019). Koenzim Q'nun antioksidan işlevi, plazma membranında C ve E vitaminlerini azaltarak ve normal yaşlanma bağlamında önemli bir yaşam süresi düzenleyicisi olan seramid aracılı apoptozu önlemede önemlidir (Hernandez-Camacho, Bernier, López-Lluch ve Navas, 2018).

2.5.4.3.Antiinflamatuvar fonksiyonu

Koenzim Q10'un nükleer faktör-kappa B1 (NF- κ B) bağımlı genlerin ekspresyonunu inhibe ederek, anti inflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, TNF- α L-6 gibi sitokinlerin salınımını inhibe ettiği ve peroksisom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) bağlı anti-inflamatuvar yanıtı artırdığı gösterilmiştir (Toprak ve Ayaz, 2019). Koenzim Q10, inflamatuvar yolların deaktivasyonuna ek olarak transkripsiyonel yolların düzenlenmesi ile serbest radikal hasarını önleyebilen güçlü antioksidan etkiye sahiptir. Bu nedenle, Koenzim Q10 ile takviyenin, inflamatuvar belirteçlerin önemli ölçüde azalması ile ilişkili olarak bir dizi patojenik bozukluğun önlenmesi ve / veya tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Martelli, Testai, Colletti ve Cicero, 2020). Koenzim Q10'un arteriyal vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit oluşumunu uyaran endotel nitrik oksit sentaz enziminin aktivasyonunu etkinleştirerek endotelial fonksiyonları iyileştirdiği de bildirilmiştir (Toprak ve Ayaz, 2019).

2.5.5. Koenzim Q10 Besinsel Kaynakları

Koenzim Q10 doğada hem bitkiler hem de hayvanlarda bulunur. Hayvansal ürünler bitkisel kaynaklardan daha yüksek miktarlarda Koenzim Q10 içerirler. Kırmızı et, karaciğer, böbrek, kalp gibi sakatatlarda Koenzim Q10'dan zengindir. Bitkisel kaynakları ise brokoli, ıspanak, soya fasülyesi, kanola yağı, kuruyemişler ve kuru baklagillerdir. Diyet ile birlikte alınan Koenzim Q10 miktarı sınırlıdır. Bu miktarın günde

sadece 3-5 mg olduğu tahmin edilmektedir. Koenzim Q10'in vücuttaki deposunun 0.5-1 g, yarılanma ömrü aktiviteye bağlı olarak 35- 100 saat arasında değiştiği bildirilmektedir (Rodick ve ark., 2018).

Tablo 2.1: Koenzim Q10 İçeriği Sınıflandırılması (Pravst ve ark., 2010)

Tanımı	Koenzim Q10 içeriği	Sınıfı
Çok zengin Koenzim Q10 kaynağı	50 mg/kg'dan fazla	A
Zengin Koenzim Q10 kaynağı	10-50 mg/kg	B
Orta Koenzim Q10 kaynağı	5-10 mg/kg	C
Fakir Koenzim Q10 kaynağı	1-5 mg/kg	D
Çok fakir Koenzim Q10 kaynağı	1 mg/kg'ın altında	E

Tablo 2.2: Koenzim Q10 Besinsel Kaynakları (Pravst ve ark., 2010)

Besinler	Koenzim Q10 içeriği (mg/kg)	Sınıflandırma
Sığır Eti		
-Ciğer	39.2-50.5	B
-But	30.3	B
-Bonfile	26.5	B
-Kalp	113.3	A
Tavuk		
-Ciğer	116.2-132.2	A
-But	24.2-25.0	B
- Göğüs	7.8-17.1	B
-Kanat	11	B
Tavuk Yumurtası	0.7-3.7	D
Yumurta Sarısı	5.2	C
Süt Ürünleri		
Tereyağı	7.1	C
Peynir		
Emmantel peyniri	1.3	D
Edam peyniri	1.2	D
İnek sütü		

Taze, %3,6 yağlı	1.9	D
UHT, %3,5 yağlı	1.7	D
UHT, %1,6 yağlı	1.2	D
UHT, %0,5 yağlı	0.5	D
Yoğurt		
%3,2 yağlı	0.7-1.1	D
%1,5-1.6 yağlı	0.7-1.4	D
Yağsız	Yaklaşık 0.1	D
Kefir		
%3,5 yağlı	0.9	E
%1,6 yağlı	0.7	E
Lor		
%35 yağlı	0.7	E
%13 yağlı	0.7	E
Deniz ürünleri		
İstavrit	3.6-130	B
Sardalya	5.1-64.3	B
Midye	9.5	B
Somon	4.3-7.6	C
Tuna (konserve)	14.9-15.9	B
Karides	1.7-2.8	C
Barbun	2.6	D
Levrek	-	E
Yağlar		
Soya yağı	221-279	A
Mısır yağı	113-139	A
Zeytinyağı	109	A
Fıstık yağı	77	A
Kolza yağı	63.5-73.4	A
Susam yağı	32.0	B
Ayçiçeği yağı	10-15	B
Hindistancevizi yağı	-	E
Yağlı Tohumlular		

Yer Fıstığı	26.7	B
Susam tohumları	17.6-23	B
Antep fıstığı	20.1	B
Ceviz (çiğ)	19	B
Fındık	16.7	B
Badem	5-13.8	B-C
Kestane (çiğ)	6.3	C
Tahıllar		
Mısır Tohumu	7	C
Buğday Tohumu	3.5-6.8	C-D
Pirinç Kepeği	4.9	D
Karabuğday	1.1	E
Arpa	-	E
Yulaf	-	-
Sebzeler		
Maydanoz	7.5-26.4	B
İspanak	0.4-10.2	C-D
Brokoli	5.9-8.6	C
Karnabahar	1.4-6.6	D-E
Kuzu Kulağı	3.6	D
Tatlı Patates	3-3.6	D
Sarımsak	2.7-3.5	D
Tatlı Biber	3.3	D
Lahana	1-3.1	D
Bezelye	2.3-2.7	D
Kuşkonmaz	2.2	D
Havuç	>2.2	D
Patlıcan	1-2.2	D
Fasulye	1.8	D
Patates	0.5-1.1	D
Meyveler		
Avokado	9.5	B
Çilek	1.4	D

Portakal	1-2.2	D
Greyfurt	1.3	D
Elma	1.1-1.3	D
Muz	0.8	E
Kivi	0.5	E
Trabzon Hurması	0.8	E

2.5.6. Koenzim Q10 Vücutta Kullanımı

Koenzim Q10'un yapısı lipofilik olduğundan emilimi gastrointestinal sistemdeki lipidlerinkine benzerdir ve yağlı bir yemekle birlikte alındığında emilimi artar. Pankreas ve safradan gelen salgıların yardımıyla ince bağırsakta emilir. Emilimi takiben, Koenzim Q10 ubikinole indirgenir ve karaciğere taşınır, burada çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)/LDL partiküllerine dahil edilir ve dolaşıma katılırlar. Koenzim Q10 takviyesinin oral alımından sonra, Koenzim Q10'un maksimum plazma konsantrasyonu 6 ila 8 saatte oluşur ve eliminasyon yarı ömrü 30 saatten fazladır. (Raizner, 2019).

Koenzim Q10 takviyeleri, yumuşak jel kapsüllerde tabletler, tozla doldurulmuş kapsüller ve yağ süspansiyonları olarak mevcuttur. Özellikle, ağızdan alınan Koenzim Q10'un etkinliği genellikle zayıftır, ancak hazırlanma biçimine bağlı olarak değişir. Koenzim Q10 takviyeleri, yumuşak jel kapsüllerde tabletler, toz dolu kapsüller ve yağ süspansiyonları olarak mevcuttur. Koenzim Q10'un indirgenmiş formunda (ubikinol) oksitlenmiş formundan (ubikuinon) daha üstün biyoyararlanıma sahip olduğu belirtilse de klinik çalışmalarda her ikisi formu da kullanılmaktadır (Raiznel, 2019). Ticari olarak Q-Gel, Q-Nol ve Kaneka QH dahil olmak üzere, artan stabilite ve yüksek biyoyararlanıma sahip daha yeni, ubikinol bazlı formülasyonlar mevcuttur. Dozajlar genellikle 15 ila 100 mg arasında değişmektedir (Rodick ve ark., 2018). Koenzim Q10 takviyesi kullanımında emilimini formülasyon, dozaj aralıkları, uygulanan doz miktarı etkilemektedir. Örneğin; dil altı olarak formüle edilmiş Koenzim Q10'un 30-50 mg'ı kan dolaşımına hızlı giriş sağlamaktadır (Peres, Foss ve Pereira, 2017).

2.5.7. Koenzim Q10 Takviyelerinin Yan Etkisi

Koenzim Q10 insan vücudunda sentezlenebildiği için, vücut tarafından iyi tolere edilir ve bu nedenle yan etkiler nadiren gözlemlenir. Bu yan etkiler, iştah azalması, diyare,

baş dönmesi, dispepsi, bulantı ve kusma olarak bilinse de bugüne kadar herhangi bir toksisite bildirilmemiştir (Raizer, 2019). Koenzim Q10 takviyesi ile ilgili yapılan hem insan hem de hayvan çalışmalarında minimum yan etki gözlemlenmiş ve kullanımı güvenli bulunmuştur. Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı deneylerinde görülen 600-1.200 mg aralığındaki dozlar, hiçbir yan etki göstermemiştir (Rodick ve ark., 2018). Shults ve arkadaşları tarafından yürütülen bir pilot çalışmada, Parkinson hastalarına verilen 3000 mg dozlu Koenzim Q10 takviyesi hastalar tarafından tolere edilmiş ve herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir (Shult ve ark., 2004).

2.5.8. Koenzim Q10 Takviyesi Kullanımının Kontrendikasyonları

Koenzim Q10 için mutlak kontrendikasyon bilinmemektedir, ancak hamile veya emziren annelerde veya küçük çocuklarda kullanımı hakkında güvenilir bilgi mevcut değildir (Bonakdar ve Guarneri, 2005)

2.5.9. Koenzim Q10 Gereksinimi

Koenzim Q10 için günlük gereksinim kesin olarak bilinmemekle birlikte, yaklaşık 500 mg/gün olduğu tahmin edilmektedir. Günlük diyetten az miktarda Koenzim Q10 (yaklaşık 5 mg) elde edilir ve günlük ihtiyacın çoğu vücutta sentezlenir. Koenzim Q10 birçok dokuda üretilir, özellikle böbrek, kalp, iskelet kası ve karaciğerde yüksek seviyelerde bulunur. Bununla birlikte, organ ağırlığı ile birlikte doku Koenzim Q10 seviyeleri ($\mu\text{g/g}$ doku) dikkate alındığında, karaciğer vücuttaki başlıca Koenzim Q10 biyosentez bölgesidir. Optimal üretim 25 yaş civarında gerçekleşir, bundan sonra üretim istikrarlı bir şekilde azalır ve 65 yaşındaki üretim seviyesi 25 yaşındaki üretim seviyesinin yaklaşık %50'si kadardır (Hargreaves ve ark., 2020).

2.5.10. Koenzim Q10 ile İlaç Etkileşimi

Statinler (lovastatin, pravastatin ve simvastatin) ve gemfibrozil gibi bazı lipit düşürücü ilaçlar ve ayrıca gliburid ve tolazamid gibi kan şekerini düşüren oral ajanlar serum Koenzim Q10 seviyelerinde düşüşe neden olur ve etkilerini azaltır. Kalp atış hızını yavaşlatan ve kan basıncını düşüren Beta blokerler Koenzim Q10'a bağlı enzim reaksiyonlarını inhibe edebilir. Koenzim Q10, antikoagülan varfarinin etkisi azaltabilir (NCI, 2020).

2.6. Polikistik Over Sendromu ve Koenzim Q10 ilişkisi

Diyet, egzersiz ve davranış gibi yaşam tarzı değişiklikleri PKOS'lu kadınların tedavi yönetiminin temel taşı olarak kabul edilmektedir. Yaşam tarzı müdahalesinin kilo kaybı ile sonuçlandığı sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirilmektedir. Son birkaç yılda, sağlığın teşviki ve geliştirilmesindeki rolleri nedeniyle diyet takviyelerine ilgi artmıştır.

Diyet takviyesi olarak kullanılan Koenzim Q10 hücrel ATP üretimi için mitokondriyal solunum zincirinde yer alan, yağda çözünür bir benzokinondur. Koenzim Q10'un sürekli oksidasyon azaltma döngülerini sürdürme yeteneği nedeniyle güçlü bir antioksidan olduğu kabul edilmektedir. Son zamanlarda, Koenzim Q10 takviyesinin PKOS'lu kadınlarda metabolik ve endokrin özellikleri, insülin direnci parametrelerini endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, kan basıncını düşürdüğü ve yumurtalık rezervini oksidatif hasara karşı koruyabildiği bildirilmiştir (İzadi ve ark., 2018).

Koenzim Q10, enerji üretmekten sorumlu elektron taşıma zincirinin bir bileşenidir. Başlangıçta kalp ve nörolojik sağlığa yararları ile bilinsede, son yıllarda oositler üzerindeki etkisine ve kadın doğurganlığını artırmaya ve özellikle PKOS'lu kadınlarda yumurtlamayı iyileştirmeye yönelik araştırmaların konusu olmuştur. Koenzim Q10'nun, bu etkiyi yumurtalık içindeki oksidatif stresi azaltabilmesi ve serbest radikal kaynaklı oksidatif hasardan DNA'yı korumasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (İbrahim, 2020).

Yaşlanmayla birlikte oositlerde azalan enerji üretimi, bir mikro besin maddesi olan Koenzim Q10 eksikliği ve Koenzim Q10'un doku alımının kapsamı, doku eksikliğinin derecesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, zamanla yumurtalar, serbest radikaller nedeniyle oksidatif strese maruz kalmaktadır. Bir antioksidan olarak Koenzim Q10, serbest radikalleri onararak yumurta kalitesini ve yumurtlamayı iyileştirebilmektedir (İbrahim, 2020).

Koenzim Q10, polikistik over sendromlu kadınlarda inflamatuvar süreçler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Düşük dereceli kronik inflamasyon ve pro- ve anti- inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik, ateroskleroz ve infertilite gelişimi gibi PKOS'un patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interleukin 1A (IL-1A), IL-1B, IL-6 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamasyonun ana araçlarıdır. Enflamasyon, Kupffer hücrelerinde proinflamatuvar, sitokinlerin üretimini indükleyerek serbest radikallerin aktivasyonu ile ilişkilidir, böylece karaciğer

hücrelerinin inflamasyonunu ve apoptozunu artırır. Koenzim Q10'un antioksidan etkisinin yakın ilişkisi, inflamatuvar kaskadını inhibe edebilir ve böylece inflamasyonu azaltabilir (Gouveia, Costa ve Lemos, 2018). Koenzim Q10 'un hayvanlarda mitokondriyal bozuklukların tedavisinde rol oynadığı gösterilmiştir (Bentov ve ark., 2013). Koenzim Q10 ile ön tedavinin, azalmış yumurtalık rezervlerini iyileştirmek için in vitro fertilizasyon prosedürü uygulanan genç kadınlarda gelişmiş yumurtalık tepkisi ve embriyo kalitesine yol açtığı öne sürülmüştür (Bentov ve ark., 2013). PKOS'lu hastalarda metabolik ve endokrin fonksiyon bozukluklarının Koenzim Q10'un idamesi ile insülin ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği için düzeldiği gözlemlenmiştir (Rodick ve ark., 2018). Ek olarak, Koenzim Q10 oksidatif stresi azaltmakta bu da trigliseritlerin artan lipoliziyle sonuçlanmakta böylece endotel metabolizmasına olumlu bir şekilde katkıda bulunmaktadır (Pekcan, Tokmak ve Özaksit, 2019).

2.7. İnfertilite ve Koenzime Q10 ilişkisi

İnfertilite (Kısırlık), 12 aydan daha uzun süre düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik elde edilememesi ile karakterizedir. İnfertil çiftler, hamile kalmak için giderek artan bir şekilde YÜT'e başvurmaktadır. YÜT, yumurtalık stimülasyonu, ovulasyon indüksiyonu, IVF tedavisi ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile ilgili olarak hem insan oositlerini hem de spermi ve/veya üreme için embriyoları işleyen tüm in vitro prosedürleri içermektedir. Kısırlık vakalarının tahminen %40-45'i kadınlardan kaynaklanmaktadır. Kadın infertilitesinin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Annenin yaşlanması ve azalmış yumurtalık rezervi en çok araştırılan patojenetik mekanizmalar arasındadır. Her ikisi de kadın kısırlığı üzerindeki etkisi belirsizliğini koruyan oksidatif stres ile ilgilidir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Fizyolojik durumlarda, ROS kadın üreme sisteminde önemli bir düzenleyici rol oynamasına rağmen, fazlalığında doğurganlık üzerinde olumsuz etkiler de gösterebilmektedir (Florou ve ark., 2020).

Antioksidanlar, endojen veya eksojen olarak sentezlenen, oksidatif stresi ve bunun üreme prosedürleri üzerindeki olumsuz etkisini azaltan, serbest radikal süpürücüler olarak hareket eden biyolojik ve kimyasal bileşiklerdir. Koenzim Q10, lipid peroksidasyonunu ve DNA oksidasyonunu önleyen etkili bir antioksidan görevi gören ve ayrıca adenosin trifosfat sentezi yoluyla vücudun enerji üretim döngüsünü güçlendiren biyoenerjetik bir molekül olarak görev yapan lipitte çözünür bir kinondur. Koenzim Q10

takviyesi, artan klinik gebelik oranı (KGO) ile ilişkili olarak infertilite sonuçlarını iyileştirmek için uzun süredir kullanılmaktadır, ancak kanıtlar hala yetersizdir. Ayrıca canlı doğum (CD) ve düşük oranı (DO) üzerindeki etkisinin yanı sıra YÜT klinik sonuçları üzerindeki etkisi hakkında da kanıta dayalı veri bulunmamaktadır (Florou, Anagnostis, Theocharis, Chourdakis ve Goulis, 2020).

Kadın doğurganlığı oksidatif fosforilasyon kapasitesinden etkilenir, çünkü bu, yüksek enerji oksijen tüketimi seviyeleri nedeniyle oosit ve embriyo gelişiminin erken aşamalarında kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, bu süreçteki herhangi bir değişiklik, enerji kullanılabilirliğinde bir azalmaya ve üreme sisteminde değişikliklere neden olur. Polikistik over sendromu ve endometriozis iki komplike kadın üreme patolojisidir. Diyabet, obezite, hiperandrojenizm ve hiperkolesterolemi gibi patolojilerle ilişkilidirler. Oksidatif stres ve ROS potansiyel olarak PKOS ve endometrioziste rol oynar. Yardımcı üreme teknikleri uygulanan endometriozisli kadınların foliküler sıvısının daha yüksek oksidatif stres seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Vaamond ve ark., 2020). Anöploid oosit ve embriyolar gibi farklı yumurtalık ve embriyonik değişiklikler gösteren doğurganlık sorunları 30 yaş civarındaki kadınlarda düşük Koenzim Q10 seviyeleri gözlenmiştir (Vaamond ve ark., 2020). Anöploid oosit ve embriyolar genç kadınlarda bile vakaların %62-65'inde bulunabilir. Ayrıca yaşlanmaya oosit mitokondriyal disfonksiyon, daha yüksek oosit ve embriyo anöploidi insidansı, azalmış oosit kalitesi, daha düşük yumurtalık stimülasyon yanıtı ve daha düşük implantasyon hızının eşlik ettiğini bildirilmiştir (Vaamond ve ark., 2020).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı

Retrospektif olarak planlanan bu araştırma; PKOS infertil hastalarda Koenzim Q10 kullanımının in vitro fertilizasyon sonuçlarına etkisinin araştırılması amacıyla yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmanın verileri 2019-2021 tarihleri arasında Kayseri Özel Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde IVF tedavisi almış olan PKOS'lu hasta dosyalarından, elde edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulundan 28.04.2021 tarih ve 2022/1736 karar numaralı onayı alınmıştır (EK: 1)

Kayseri Özel Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde 52 yatak kapasitesi bulunmaktadır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

- **Araştırmanın evreni;** 2019-2021 yılları arasında Kayseri Özel Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde IVF tedavisi için başvuran PKOS hastalarıdır. Hastalara PKOS tanısı hekim tarafından Rotterdam kriterlerine göre konulmuştur (Alataş, Kılıç ve Güler, 2018). İnferilite kriteri olarak hastaneye başvuran çiftlerin 12 ay boyunca düzenli cinsel ilişkiye girdiği ve korunma yöntemi uygulamadığı halde hamile kalamama durumları kabul edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen kadınların infertil kabul edilmesi için eşlerinin sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisinin normal olması şartı aranmıştır (WHO, 2020).
- **Araştırma örnekleme:** “Polikistik over sendromlu infertil hastalarda Koenzim Q10 kullanımının in vitro fertilizasyon sonuçlarına etkisi” isimli çalışmamızda parametrelerin ortalamalarında orta düzeyde etki büyüklüğünün Pekcan ve ark., 2019 yılında yaptığı “Effect of Short Term Supplementation of Coenzyme Q10 on Cumulative Pregnancy Rates in Young Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome” başlıklı çalışma referans alınarak hesaplanmıştır. Araştırmada kullanılacak örneklem hesaplaması G-Power-Version 3.1.9.2

programı kullanılarak %95 güven düzeyinde örneklem büyüklüğü etki büyüklüğü 0,30 fark kabul edilerek toplam 128 katılımcı olarak hesaplanmıştır. Hastane arşivinden alınan hasta bilgilerine göre dahil edilme kriterlerine uyan tüm PKOS'lu infertil IVF tedavisi görmüş Koenzim Q10 kullanan ve kullanmayan hastalar örneklem grubuna dahil edilmiş ve toplamda 154 katılımcı araştırma kapsamına alınmıştır. Koenzim Q10 kullanan infertil kadın (n=75) ve Koenzim Q10 kullanmayanlar (n=79) olarak elde edilmiştir.

Koenzim Q10 kullanımı: Hekim tarafından infertil olan PKOS'lu kadınlara 1 ay boyunca günde 100 mg Koenzim Q 10 içeren besin takviyesi verilmiştir (Solgar, ABD). Ürünün içeriği aşağıda gösterilmiştir.



1 kutuda 30 yumuşak jelatin kapsül bulunmaktadır. Koenzim Q10 (ubikinon) bulunmaktadır. Kapsül içeriğinde, Pirinç kepeği yağı, kapsül (sığır jelatini, jelleştirici (gliserin), renklendiriciler (paprika ekstraktı, titanyum dioksit), emülgatör (soya lesitini) bulunmaktadır. Şeker, tuz, nişasta içermez. Maya, buğday, gluten ve süt ürünleri gibi potansiyel alerjenleri içermez. Yapay aroma, tatlandırıcı ve koruyucular kullanılmamıştır. Soya içerir.

IVF tedavisi görecektir olan PKOS'lu infertil üreme çağındaki kadınlardan tedavi öncesi 1 ay boyunca 100 mg Koenzim Q10 takviyesi almış ve almamış olan hastaların verileri Kayseri Özel Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinin arşiv bölümündeki dosyalardan alınmıştır. Çalışma kapsamına girecek tüm veriler kaydedilmiştir.

3.3.1. Araştırmanın Dâhil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- PKOS tanısı ve infertilite tedavisi almış olmak
- Koenzim Q10 kullanmış ve kullanmamış olmak

3.3.2. Araştırmanın Dışlama Kriterleri

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Başka bir takviye ürün kullanmış olmak.
- PKOS dışında başka bir kadın doğum hastalığına sahip olmak.

3.3. Araştırma Verileri

Hasta dosyalarından, hastanın yaşı, tedavi öncesi abort (düşük) sayısı, boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg), sigara kullanımları, adet düzenleri, infertilite süresi, ek hastalıklarının olup olmadığı, alerji, dismenore (adet sancısı), dispareni (cinsel ilişki sırasında ağrı oluşumu), galaktore (emzirme dışında memelerden süt gelme durumu), hirsutismus (tüylenme), tanısal histeroskopi operasyonu, IVF deneme sayısı, HbA1c düzeyleri, endometrium kalınlığı, Metformin (oral anti diyabetik) kullanımı, Histerosalpingografi (HSG) (rahim filmi) çekimi, folikül sayısı, M1 oosit sayısı, M2 oosit sayısı, GV, 2PN, 3. Gün embriyo sayısı, 5.Gün embriyo sayısı, gebelik oluşumu, klinik gebelik, abortus sayısı, çoğul gebelik, canlı doğum ile ilgili veriler alınmıştır. Hastaların PKOS'ta etkili olduğu düşünülen insülin direnci ile ilgili biyokimyasal bulgularından HbA1c düzeyleri kaydedilmiş ve HbA1c düzeyleri Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi baz alınarak sınıflandırılmıştır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2021, Tablo 3).

Tablo 3.1: HbA1C Sınıflandırılması (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2021)

HbA1c değerleri	Sınıflandırma
>%5,6	Yüksek
%4,7-5,6	Normal
<%4,7	Düşük

Hastaların vücut ağırlıkları ölçümleri hastanede bulunan (Türkiye menşeli Sinbo SBS 4445 model digital baskül) ile yapılmıştır. Boy uzunluğu ölçümleri ile ilgili bilgi kendi beyanları sonucu dosyalarına kaydedilmiştir. Araştırmamızda hastaların boy uzunluğu (cm) ve vücut ağırlığı (kg) ölçümlerinden beden kütle indeksi (BKI kg/m^2) hesaplanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün sınıflandırmasına göre

değerlendirilmiştir (WHO, 2022, Tablo 4).

Tablo 3.2: Beden Kütle İndeksi (WHO, 2022)

BKI değerleri (kg/m ²)	Sınıflandırma
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Hafif şişman
30,0-34,9	1. derece obez
35,0-39,9	II. derece obez
>40	III. derece obez

3.5. Verilerin Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca), minimum-maksimum ve 25.-75. persantil olarak belirlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında Ki- kare ve Fisher Exact testleri, parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi <0,05 olarak alındı.

4.BULGULAR

Tablo 4.1. İnfertil Polikistik Over Sendrom hastalarının bazı özellikleri (n=154)

Demografik özellikler	n	%
Nulliparite		
Var	46	29,9
Yok	108	70,1
Tamısal Histereskopi Operasyonu		
Var	56	36,4
Yok	98	63,6
Sigara kullanım durumu		
Kullanan	31	20,1
Kullanamayan	123	79,9
Ek hastalık		
Var	27	17,5
Yok	127	82,5
Metformin kullanım durumu		
Var	39	25,3
Yok	115	74,7
Hsg uygulama durumu		
Var	78	50,6
Yok	76	49,4
IVF deneme durumu		
Var	61	39,6
Yok	93	60,4
HbA1c		
Normal	123	79,9
Yüksek	31	20,1

Tablo 4.1. İnfertil Polikistik Over Sendrom hastalarının bazı özellikleri (Devamı)

	Ort $\pm$ SS
IVF Deneme sayısı	1,87 $\pm$ 1,2
İnfertilite süresi (yıl)	4,3 $\pm$ 2,6
% HbA1c	4,7 $\pm$ 1,0
Endometrial kalınlık (mm)	6,6 $\pm$ 2,3

Çalışmaya KoenzimQ10 kullanan 79, KoenzimQ10 kullanmayan 75 hasta olmak üzere toplam 154 hasta dahil edildi. Hastaların infertilite süresi ortalaması 4,3 $\pm$ 2,6 yıl olup, %29,9’unda (n=46) nulliparite olduğu ve %36,4’nün (n=56) tanısal histereskopi operasyonu geçirdiği belirlendi. Sigara içme oranı %20,1 (n=31) olarak tespit edildi ve hastaların %17,5’inde (n=27) ek hastalık varlığı belirlendi. Bu hastalıklar hipotiroidi, astımdır. Metformin kullanma oranı %25,3 (n=39), Hgs uygulanan hasta oranı ise %50,6(n=78) idi (Tablo4.1). Hastaların serum HbA1c düzeyi ortalamaları 4,7 $\pm$ 1,0 mmol/L idi ve yapılan sınıflama sonucunda ise %79,9’unun (n=123) HbA1c düzeylerinin normal, %20,1 (n=31) HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.1). Çalışmaya dâhil edilenlerin IVF denemesi oranı %39,6 (n= 61) ve IVF deneme sayısı ortalaması ise 1,87 $\pm$ 1,2 kez olarak saptandı. Katılımcıların endometrial kalınlık değerleri ortalama 6,6 $\pm$ 2,3 mm olarak bulundu (Tablo4.1.).

Tablo 4.2. İnfertil Polikistik Over Sendrom hastalarının yaş ve antropometrik ölçümlerine göre dağılımları

Antropometrik ölçümler	X	SS
Yaş (yıl)	27,3	3,9
Vücut ağırlığı (kg)	73,0	12,3
Boy uzunluğu (cm)	163,8	4,8
BKI (kg/m ²)	27,2	4,2
BKI’ye göre	Sayı	%
Zayıf (<18,5) (kg/m ²)	-	-
Normal (18,5-24,99)	59	38,3
Hafif şişman (>25)	53	34,4
1. Derece obez (30-34,99)	35	22,7
2. Derece obez (35-39,99)	6	3,9
3. Derece obez (>40)	1	0,6

Tablo 4.2’de infertil PKOS hastalarının yaş ve antropometrik ölçümlerine göre dağılımları gösterildi. Buna göre; hastaların yaş ortalamaları $27,3 \pm 3,9$ yıl olup, vücut ağırlığı ortalamaları $73,0 \pm 1,2$ kg, boy uzunlukları ortalamaları $163,8 \pm 4,8$ cm, BKİ değerleri ortalamalarının ise $27,2 \pm 4,2$ kg/m² olduğu saptandı. Hastaların %38,3 (n=59)’unun BKİ değeri normal; %34,4 (n=53)’i hafif şişman, %22,7 (n=35)’si 1. derece obez, %3,9 (n=6)’u 2. derece obez, %0,6 (n=1)’sı ise 3. derece obez oldukları tespit edildi.

Tablo 4.3. İnfertil Polikistik Over Sendrom hastalarının semptomları

Semptomlar	Sayı (n)	(%)
Disparoni		
Var	53	34,4
Yok	101	65,6
Dismenore		
Var	48	31,2
Yok	106	68,8
Galaktore		
Var	12	7,8
Yok	142	92,2
Hirşutismus		
Var	71	46,1
Yok	83	53,9
Alerji		
Var	15	9,7
Yok	139	90,3
Adet düzensizliği		
Var	30	19,5
Yok	124	80,5

Hastaların semptomları incelendiğinde; %34,4’de (n=53) disparoni, %31,2’de (n=48) dismenore, %7,8’de (n=12) galaktore, %46,1’de (n=71) hirşutismus, %9,7’de (n=15) alerji varlığı belirlendi ve %19,5’nun (n=30) adet düzenli olduğu tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. İnfertil Polikistik Over Sendrom hastalarının tedavi sürecindeki embriyolojik bulguları

Embriyolojik bulgular	X	SS
Usg'deki folikül sayısı	22,6	7,5
M2 oosit sayısı	15,4	5,7
M1 oosit sayısı	0,6	0,9
Gv sayısı	1,15	1,5
Fertilizasyon (2 PN)	13	5,5
3. gün embriyosu	N	%
Var	76	49,4
Yok	78	50,6
5. gün embriyosu	N	%
Var	78	50,6
Yok	76	49,4

İnfertil PKOS hastalarının tedavi sürecindeki embriyolojik verileri Tablo 4.4'de gösterildi. Hastaların Usg'deki folikül sayısı ortalaması $22,6 \pm 7,5$, M2 oosit sayısı ortalaması $15,4 \pm 5,7$, M1 oosit sayısı ortalaması $0,6 \pm 0,9$, Gv sayısı ortalaması $1,15 \pm 1,5$, fertilizasyonun (2 PN) ise $13 \pm 5,5$ olduğu saptandı. Hastaların %49,4'unda (n=76) 3. gün, %50,6'sında (n=78) 5. gün embriyosu varlığı tespit edildi.

Tablo 4.5. İnfertil Polikistik Over Sendromu hastalarının reproduktif sonuçları

Reproduktif sonuçlar	Sayı (n)	(%)
Gebelik oluşumu		
Oluştı	66	42,9
Oluşmadı	88	57,1
Çoğul gebelik		
Var	6	3,9
Yok	148	96,1
Biyokimyasal gebelik		
Var	18	11,7
Yok	136	88,3

Tablo 4.5. İnfertil PKOS Hastalarının Reprodüktif Sonuçları (Devamı)

Klinik gebelik		
Var	48	31,2
Yok	106	68,8
Abortus		
Var	14	9,1
Yok	140	90,9
Canlı doğum		
Var	28	18,2
Yok	126	81,8

Çalışmaya dahil edilen hastaların reprodüktif sonuçları Tablo 4.5’de incelendi. Buna göre hastaların %42,9’unda (n=66) gebelik oluşumu, %3,9’unda (n=6) çoğul gebelik, %11,7’inde (n=18) biyokimyasal gebelik, %31,2’nde (n=48) klinik gebelik, %18,2’nde (n=28) canlı doğum ve %9,1’nde (n=14) abortus gerçekleştiği ortaya kondu.

Tablo 4.6. İnfertil Polikistik Over Sendrom Gruplarının Bazı Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	KoenzimQ10 Kullananlar (n=75)		KoenzimQ10 Kullanmayanlar (n=79)		
Özellikler	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	P*
Nulliparite					0,833 ^a
Var	23	30,7	23	29,1	
Yok	52	69,3	56	70,9	
Tanışal Histereskopi Operasyonu					0,807 ^a
Var	28	37,3	28	35,4	
Yok	47	62,7	51	64,6	
Sigara kullanımı					0,717 ^a
Kullanan	16	21,3	15	19,0	
Kullanamayan	59	78,7	64	81,0	
Ek hastalık					0,626 ^a
Var	12	16,0	15	19,0	
Yok	6	84,0	64	81,0	

Tablo 4.6. İnfertil Polikistik Over Sendrom Gruplarının Bazı Özelliklerine Göre Karşılaştırılması (Devamı)

Metformin kullanımı					
Var	26	34,7	13	16,5	0,009 ^a
Yok	49	65,3	66	83,5	
Hsg uygulaması					
Var	56	74,7	22	27,8	<0,001 ** ^a
Yok	19	25,3	57	72,2	
IVF Deneme					
Var	29	38,7	32	40,5	0,816 ^a
Yok	46	61,3	47	59,5	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, a: ki-kare ve fisher exact test

Tablo 4.6’da İnfertil PKOS gruplarının bazı özelliklerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir. KoenzimQ10 kullanan hastalarda Hsg uygulama oranı ($p < 0,001$) KoenzimQ10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek iken, nulliparite, tanısal histeroskopi operasyonu, sigara kullanımı, ek hastalık durumu, metformin kullanımı ve IF denemesi ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. İnfertil Polikistik Over Sendromlu Grupların Yaş ve Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	KoenzimQ10 Kullananlar (n=75)		KoenzimQ10 Kullanmayanlar (n=79)		P*
	Med (Min-Max)		Med (Min-Max)		
Yaş (yıl)	27 (26-29)		27 (26-29)		0,892 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	74 (70-78)		68 (65-72,5)		0,029*
Boy uzunluğu (cm)	165 (164-165)		163 (161-165)		0,051 ^a
BKI (kg/m ²)	27,2 (25,1-28,5)		25,4 (24,5-27,4)		0,146 ^a
BKI’ne göre vücut ağırlığı	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Zayıf (<18,5)	-	-	-	-	0,146 ^a
Normal (18,5-24,99)	25	33,3	33	41,8	
Hafif şişman (25-29,99)	25	33,3	29	36,7	
Obez (30 ve üzeri)	25	33,4	17	21,5	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, a: Mann whitney u test, b: ki-kare ve fisher exact test,

KoenzimQ10 kullanan hastaların vücut ağırlığı, KoenzimQ10 kullanmayan hastalara göre daha yüksek iken ($p=0,029$), boy uzunluğu ($p=0,051$) ve BKİ değerleri ($p=0,146$) açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. İnfertil PKOS'lu Grupların Semptomlarına Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması

Semptomlar	Koenzim10 Kullananlar (n=75)		Koenzim10 Kullananlar (n=79)		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Disparoni					
Var	30	56,6	23	43,4	0,155 ^a
Yok	45	44,6	56	55,4	
Dismenore					
Var	26	54,2	22	45,8	0,361 ^a
Yok	49	46,2	57	53,8	
Galaktore					
Var	8	66,7	4	33,3	0,195 ^a
Yok	67	47,2	75	52,8	
Hirşutismus					
Var	42	59,2	29	40,8	0,016 ^{*,a}
Yok	33	39,6	50	60,4	
Alerji					
Var	11	73,3	4	26,7	0,045 ^{*,a}
Yok	64	46,0	75	54,0	
Adet düzensizliği					
Evet	16	53,3	14	46,7	0,572 ^a
Hayır	59	47,6	65	52,4	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: ki-kare ve fisher exact test

Koenzim Q10 Kullanan hastalarda hirşutismus ($p=0,016$) ve alerji ($p=0,045$) varlığının Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenirken; disparoni, dismenore, galaktore ve adet düzensizliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. İnfertil PKOS'lu Grupların Tedavi Sürecindeki Embriyolojik Verilerinin Karşılaştırılması

Embriyolojik bulgular	Koenzim10 Kullananlar (n=75)		Koenzim10 Kullanmayanlar (n=79)		p*
	Medyan (%25-75)		Medyan (%25-75)		
Usg'deki folikül sayısı	21 (20-24)		21 (19-23)		0,537
M2 oosit sayısı	18 (14-19)		12 (11-13,5)		<0,001** ,a
M1 oosit sayısı	0 (0-0,5)		0 (0-1)		0,815
Gv sayısı	1 (0-1)		1 (1-1)		0,734
Fertilizasyon (2 PN)	15 (12-17)		10 (10-12)		<0,001** ,a
3. gün embriyosu	Sayı	%	Sayı	%	
Var	56	74,7	57	72,2	<0,001**, b
Yok	19	25,3	22	27,8	
5. gün embriyosu					
Var	56	74,7	22	27,8	<0,001**, b
Yok	19	25,3	57	72,2	

* $p<0,05$, * $p<0,001$, a: Mann whitney u test, b: ki-kare test

KoenzimQ10 kullanan hastaların M2 oosit sayısı ($p<0,001$) ve fertilizasyon (2 PN) oranları ($p<0,001$) KoenzimQ10 kullanmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken ($p<0,05$), usg'deki folikül sayısı, M1 oosit sayısı ve Gv sayısında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.9). KoenzimQ10 kullanan hastalarda 3. gün embriyosu kullanmayanlardan daha düşük ($p<0,001$) iken, 5. gün embriyosu oranının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. İnfertil PKOS'lu Grupların Reprodüktif Sonuçlarının Karşılaştırılması

Reprodüktif sonuçlar	KoenzimQ 10 Kullananlar (n=75)	KoenzimQ 10 Kullanmayanlar (n=79)	p*
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Gebelik oluşumu			
Oluştı	42 (56,0)	24 (30,4)	0,001* *
Oluşmadı	33 (44,0)	55 (69,6)	
Çoğul gebelik			
Var	3 (4,0)	3 (3,8)	0,948
Yok	72 (96,0)	76 (96,2)	

Tablo 4.10. İnfertil PKOS'lu Grupların Reprodüktif Sonuçlarının Karşılaştırılması
(Devamı)

Biyokimyasal gebelik			
Var	7 (9,3)	11 (13,9)	0,375
Yok	68 (90,7)	68 (86,1)	
Klinik gebelik			
Var	35 (46,7)	13 (16,5)	0,001*
Yok	40 (53,3)	66 (83,5)	
Abortus			
Var	8 (10,7)	6 (7,6)	0,507
Yok	67 (89,3)	73 (92,4)	
Canlı doğum			
Var	23 (30,7)	5 (6,3)	0,001*
Yok	52 (69,3)	74 (93,7)	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, ki-kare ve fisher exact test

KoenzimQ10 kullanan hastalarda gebelik oluşumu ($p=0,001$), klinik gebelik ($p=0,001$) ve canlı doğum ($p=0,001$) gerçekleşme oranı, KoenzimQ10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$); ancak gruplar arasında çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik ve abortus açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. İnfertil Polikistik Over Sendrom Hastalarının HbA1c Düzeylerine Göre Embriyolojik Verileri

Embriyolojik veriler	HbA1c (%)		p
	Normal (n=123)	Yüksek (>%5,6) (n=31)	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Usg'deki folikül sayısı	21 (10-45)	22 (10-41)	Z=0,108 P=0,914 ^b
M2 oosit sayısı	14 (8-37)	14 (8-33)	Z=0,273 P=0,785 ^b
M1 oosit sayısı	0 (0-6)	0 (0-2)	Z=0,281 P=0,778 ^b
Gv sayısı	1 (0-10)	1 (0-7)	Z=1,814 P=0,070 ^b
Fertilizasyon	12 (5-35)	12 (5-30)	Z=0,081 P=0,935 ^b
3. gün embriyosu	Sayı (%)	Sayı (%)	
Yok	63 (51,2)	15 (48,4)	0,778 ^c
Var	60 (48,8)	16 (51,6)	
5. gün embriyosu			
Yok	60 (48,8)	16 (51,6)	0,778 ^c
Var	63 (51,2)	15 (48,4)	

b: Mann whitney u test, c: ki-kare ve fisher exact test

HbA1c (%) değeri normal olan hastaların usg'deki folikül sayısı, M2 oosit sayısı, M1 oosit sayıları, GV sayısı ve fertilizasyon ile HbA1c (%) değeri yüksek gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. İnfertil Polikistik Over Sendromlu Grupların HbA1c Düzeylerine Göre Reprodüktif Sonuçlarının Karşılaştırılması

Reprodüktif sonuçlar	HbA1c (%)		p
	Normal (<%5,6) (n=123)	Yüksek (>%5,6)(n=31)	
Gebelik oluşumu	Sayı(%)	Sayı(%)	
Oluştı	56 (45,5)	10 (32,3)	0,182
Oluşmadı	67 (54,5)	21 (67,7)	
Çoğul gebelik			
Var	6 (4,9)	-	0,210
Yok	117 (95,1)	31 (100)	
Biyokimyasal gebelik			
Var	15 (12,2)	3 (9,7)	0,697
Yok	108 (87,8)	28 (90,3)	
Klinik gebelik			
Var	41 (33,3)	7 (22,6)	0,248
Yok	82 (66,7)	24 (77,4)	
Abortus			
Var	10 (8,1)	4 (12,9)	0,409
Yok	113 (91,9)	27 (87,1)	
Canlı doğum			
Var	26 (21,1)	2 (6,5)	0,058
Yok	97 (78,9)	29 (93,5)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, ki-kare ve fisher exact test

İnfertil PKOS'lu grupların HbA1c düzeylerine göre reprodüktif sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Buna göre; HbA1c düzeylerine göre infertil PKOS hastalarının gebelik oluşumu, çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum oranları arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$; Tablo 4.12).

Tablo 4.13. İnfertil Polikistik Over Sendromlu Grupların ile HgA1c Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

Gruplar	HgA1c Değerleri			
	Normal (<%5,6)		Yüksek (>%5,6)	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
KoenzimQ10 kullananlar	61	81,3	14	18,7
KoenzimQ10 kullanmayanlar	62	78,5	17	21,5
P=0,659		x2=0,195		

*p<0,05, **p<0,001, ki-kare ve fisher exact test

Tablo 4.13'te İnfertil PKOS'lu grupların HgA1c sınıflamasına göre karşılaştırılması yapılmıştır. Buna göre, HgA1c değerleri normal ve yüksek olması ile KoenzimQ10 kullanma ve kullanmama arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir (p=0,659).

Tablo 4.14. İnfertil Polikistik Over Sendrom gruplarının BKİ Şişman Gruba Göre Reprodüktif Özelliklerinin Karşılaştırılması

Gruplar	BKİ (kg/m2) Şişman Grupta					
	KoenzimQ10 kullananlar (n=25)			KoenzimQ10 kullanmayanlar (n=17)		
	n	%	p	n	%	p
Gebelik oluşumu						
Oluştı	16	64,0	0,10	4	23,5	0,738
Oluşmadı	9	36,0		13	76,5	
Çoğul Gebelik						
Var	2	8,0	0,353	1	5,9	0,876
Yok	23	92,0		16	94,1	
Biyokimyasal Gebelik						
Var	3	12,0	0,982	2	11,8	0,403
Yok	22	88,0		15	88,2	
Klinik Gebelik						
Var	13	52,0	0,015	2	11,8	0,617
Yok	12	48,0		15	88,2	

Tablo 4.14. İnfertil Polikistik Over Sendrom gruplarının BKİ Şişman Gruba Göre Reprodüktif Özelliklerinin Karşılaştırılması **(Devamı)**

Abortus						
Var	1	4,0	0,162	1	5,9	0,906
Yok	24	96,0		16	94,1	
Canlı Doğum						
Var	10	40,0	0,046	1	5,9	0,658
Yok	15	60,0		16	94,1	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, ki-kare ve fisher exact test

Tablo 4.14'te infertil PKOS şişman hastaların reprodüktif özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Buna göre şişman Koenzim Q10 kullanan hastaların klinik gebelik ($p=0,015$) ve canlı doğum ($p=0,046$) oranları arasında Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Gebelik oluşumu, çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik ve abortus açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.14).

5.TARTIŞMA

Günümüzde infertil çiftlerde YÜT kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Bunlardan en sık kullanılan yöntemlerden biri IVF tedavisidir. IVF tedavisi, kadının overlerinden alınan oosit ile erkekten elde edilen sperm hücresinin laboratuvar ortamında fertilize edildikten sonra elde edilen embriyonun hastanın uterusuna yerleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Erdemoğlu, 2020). İnfertilite, PKOS'lu kadınlarda sık görülen bir durumdur ve genellikle over disfonksiyonuna bağlı olarak gelişir. İnfertiliteye sebep olabilen PKOS'un birden fazla mekanizma ile etkisini gösterdiği bilinmektedir. Bunlar; kadınlarda merkezi sinir sistemine bağlı olarak (hipotalamus-hipofiz-over aksı) anovülasyon gelişmesi, oosit kalitesinin düşük olması ve buna bağlı olarak kalitesiz embriyo gelişimi ve embriyo implantasyonunda başarısızlığın sonucunda tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olmasıdır (Bekhatroh ve Adel, 2019). Koenzim Q10 oksidatif strese karşı koyma ve mitokondriyal fonksiyon geliştirme yoluyla oosit kalitesini iyileştirebilen güvenli, iyi tolere edilen bir besin takviyesidir. İnsanlarda, oral Koenzim Q10 takviyesi, olgun folikül gelişimi için daha uygun bir ortam yaratarak, özellikle foliküler düzeyde olumlu etkiler gösteriyor gibi görünmekle birlikte, çalışma sonuçları henüz netleşmemiştir (Rodríguez-Varela ve Labarta, 2021). Bu bağlamda bu çalışmada, polikistik over sendromlu infertil hastalarda Koenzim Q10 kullanımının IVF sonuçlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Koenzim Q 10 kullanan 75, Koenzim Q10 kullanmayan 79 hasta olmak üzere toplam 154 hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların infertilite süresinin $4,3\pm2,6$ yıl olduğu saptandı (Tablo 4.1). USG ile polikistik over sendromu tanısı konan hastalarla, polikistik over sendromuna sahip olmayan toplam 238 hasta (77 PKOS, 74 PKOS benzeri, 87 sağlıklı) ile yürütülen çalışmada; hastaların infertilite süresi ortalamasını $3,61\pm2,69$ yıl olarak bulmuştur (Bağcı, 2014). Bir başka çalışmada; 15 PKOS'lu hastanın tedavi protokollerine göre 5'er kişilik gruplara ayırmışlar ve infertilite sürelerini incelemişlerdir. Grup I'deki hastalara altı ay metformin tedavisinin ardından ek olarak 3-7. günlerde 2,5 mg letrozol, grup II'deki hastalara siklusun 3-7. günlerinde 2,5 mg/gün letrozol, grup 3'teki hastalara siklusun 3-7. günlerinde 100 mg/gün klomifen sitrat ile altı ay ovulasyon indüksiyonu uygulamışlardır. Grupların infertilite süreleri

incelendiğinde; grup 1' de infertilite süresi $2,3 \pm 0,9$, grup 2' de $5,8 \pm 3,1$ grup 3'te $4,2 \pm 3,3$ yıl olarak saptanmışlardır (Aygen, Güzel, Özgün, Atakul ve Şahin, 2006).

Sigara içimi ile ilgili önemli risklerden biri olan infertilite, kadın ve erkek üreme sağlığını olumsuz etkilemektedir. Sigara içen kadınlarda infertilite görülme oranı, içmeyenlere oranla on kat daha fazladır. Kadınların %13'ünde infertiliteye sigara içiminin neden olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak; sigara içen kadınlarda yumurtalık fonksiyonlarında azalma, menopoza daha erken yaşta girme, kendiliğinden düşük riskinde artma ve erken doğum riskinde artma olduğu belirtilmektedir. Sigara içen kadınlarda, sigara içmeyenlere göre doğurganlığın düşük, gebe kalma süresinin 3–12 ay arasında daha uzun olduğu da belirtilmektedir (Terzioğlu, Yücel ve Karatay, 2008). Her ne kadar çalışmamızda sigara içme ile infertilite ilişkisi ve Koenzim Q10 kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmese de infertil kadınlarda sigara içme oranının %20,1 bulunması literatür bilgilerini desteklemektedir (Tablo 4.1). Yapılan bir derlemede aktif sigara içiciliği spontan düşük, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, perinatal mortalite, konjenital malformasyonlar ve daha düşük implantasyon oranları ve IVF başarısında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Meeker ve Benedict., 2013).

Çalışmamızda Koenzim Q10 kullananların infertilite süresi, nulliparite oranı, opere edilme durumları, ek hastalık varlığı, endometrial kalınlık, IVF deneme sayısı açısından farklılık olmadığı belirlenmiştir. Koenzim Q10 kullanan hastaların daha yüksek oranda metformin kullandıkları saptanmıştır. Retrospektif olarak planladığımız çalışmamızda Koenzim Q10 kullanmayan grupta HbA1c düzeylerinin Koenzim Q10 kullananlardan farklı olmaması nedeniyle (Tablo 4.13), metformin kullanım oranlarındaki bu yüksekliğin her ne kadar verilerimizde böyle bir sonuç olmasa da muhtemelen hastaların PKOS süresi ve şiddetine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Koenzim Q10 kullananların Hsg uygulayanlarının oranının kullnamayanlardan yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.1). HSG uygulaması, tubal ve uterus patolojilerini belirleyebilmek için kullanılan radyolojik tanı yöntemlerinden biridir. HSG hem tanı hem de tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tüplerde herhangi bir yapışıklık söz konusu olduğu zaman HSG yöntemi uygulanmasıyla bu yapışıklıkların açılması sağlanmaktadır (Kütükcüler, 2021).

Obezite doğurganlığın azalması ve kısırlık riskinin artmasıyla ilişkilidir. Obez

kadınlar, gebe kalma şeklinden bağımsız olarak, kötü üreme sonuçları gösterirken; BKİ artması doğurganlık prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Polikistik over sendromu, infertilitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve PKOS'lu birçok kadın hafif şişman veya şişmandır. Obezite, esas olarak hipotalamik-hipofiz-yumurtalık (HPO) aksındaki bozulma, zayıf oosit kalitesi ve değişmiş endometriyal duyarlılık ile ilişkili olarak, doğurganlığın azalması ve kısırlık riskinin artmasından sorumludur (Cena, Chiovato ve Nappi, 2020). Balen ve arkadaşlarının ultrason taramasında polikistik overleri olan 1741 PKOS'lu kadın üzerinde obezite sıklığına yönelik yaptığı bir çalışmada; hastaların %38'inde obezite tespit etmişlerdir (Balen, Conway & Kaltsas, 1995). Yapılan bir çalışmada infertilite polikliniğine başvuran 59 PKOS'lu kadın ve 41 sağlıklı kadınla yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların yaş ortalamasını $23,0 \pm 4,6$ yıl, vücut ağırlığı ortalamasını $74 \pm 16,6$ kg, BKİ ortalamasını ise $27,6 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ olarak bulmuştur. PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çeğil, 2009).

Grodstein ve ark (1994); Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki yedi infertilite kliniğinde yumurtlama infertilitesi tanısı alan 597 kadında obez olanların ($\text{BKİ} \geq 27 \text{ kg/m}^2$), normal BKİ'ye sahip kadınlar ($\text{BKİ}=20-24,9 \text{ kg/m}^2$) ile karşılaştırıldığında ovulatuvar kısırlık riskini 3,1 kat daha fazla bulmuşlardır (Grodstein, Goldman, ve Cramer, 1994). Yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bilgilere dayanarak; kadınlarda BKİ' nin 27 kg/m^2 'nin üzerinde veya 17 kg/m^2 'nin altında olmasının infertilite riskini arttırdığı belirlenmiştir (Barbieri, 2001). PKOS prevalansı, $\text{BKİ} 25 \text{ kg/m}^2$ veya daha düşük olan kadınlarda %4,3 ve $\text{BKİ} 30 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olan kadınlarda %14'tür. Ayrıca PKOS'lu hastalarda obezite riskinin sağlıklı kontrollere göre dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Kim ve Lee, 2022). PKOS ve infertil kadınların hafif şişman ve obez oldukları gösterilmiş olması, bizim çalışmamıza katılan hastaların BKİ'lerine göre %35,1'nin hafif şişman ve %27,2'sinin obez olması ile uyumlu bulunmuştur.

Hirsutizm, bir kadında yüz, göğüs, karın, üst uyluk ve areola üzerinde androjene bağımlı bölgelerde aşırı terminal kılların varlığı olarak tanımlanır. Bu alanlarda, tüylenme genellikle minimaldir veya yoktur. Hirsutizm, yumurtalıklardan/adrenal bezden salgılanan anormal derecede yüksek androjen seviyeleri veya kıl foliküllerinin normal androjen seviyelerine daha duyarlı olmasından kaynaklanabilir. Artmış tüylenme genellikle hiperandrojenizm ile karakterize endokrin bozuklukları olan hastalarda

gözlenir (Chabra, Gautam, Kushreshtha, Prasad ve Sharma, 2012).

Polikistik over sendromu, adolesan ve premenopozal kadınlarda en sık görülen hirsutizm nedenidir. Polikistik over sendromlu kadınlarda hirsutizm insidansı %60 ile %80 arasında değişmektedir. İlk adım, uygun klinik yargı ve laboratuvar analizleriyle androjen fazlalığı ve hirsutizme ilişkin diğer olası nedenlerin dışlanmasıdır. (Pasgualı ve Gambiner, 2013).

Koenzim Q10'un en önemli işlevlerinden biride vücutta antioksidan olarak görev yapmasıdır. Koenzim Q10 vücutta endojen olarak sentezlenebilen ve yağda çözünme özelliği olan tek antioksidandır. Koenzim Q10 membranlarda doymamış yağ asit zincirlerine yakın bulunduğu için, serbest radikallerin temizleyicisi olarak görev yapar. Aynı zamanda bazı antioksidan olarak görev yapan vitaminlerle de etkileşim halindedir (Toprak ve Ayaz, 2019)

Shokrpour ve Asemi'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu 60 kadın hastaya magnezyum ve E vitamini takviyesinin birlikte verilmesinin hormonal durum, inflamasyon ve oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Magnezyum ve E vitamininin birlikte takviye olarak verilmesi hirsutizmde ($p=0.02$) ve toplam antioksidan kapasitesi (TAC) seviyelerinde ($p<0.001$) artış gözlemlenmiştir. Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda magnezyum ve E vitamininin birlikte alınmasının hirsutizm ve TAC seviyelerinde fayda sağlayabileceği düşünülmüştür (Shokrpour ve Asemi, 2018). Bizim çalışmamızda hastaların %41,1'de hirsutizm varlığı saptanmıştır. Hastalar Koenzim Q10 kullanan ve kullanmayanlar olarak iki grupta incelendiğinde Koenzim Q10 kullanmayanlarda hirsutizm oranının daha yüksek olmasına rağmen Shokrpour ve ark. yaptığı çalışmadan PKOS'lu antioksidan kullanmayan grupta kullanan gruba göre hirsutizm görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın Shokrpour ve ark çalışmasında antioksidan olarak Koenzim Q10 yerine antioksidan vitaminlerin kullanılmasının etkili olabileceği düşünülmüştür (Tablo 4.8).

Dismenore, âdet kanamasının hemen öncesinde veya başlarında meydana gelen genellikle suprapubik bölgede meydana gelen ağrı ile karakterize jinekolojik bir şikâyettir. Doğum yapmayan kadınlarda daha sık görülmektedir. Dismenore, over kistleri, endometriozis ve pelvis bölgesindeki enfeksiyonlara bağlı patolojik durumlardan kaynaklanıyor olabilir (Kilci, Daşikan ve Muslu, 2019).

Yapılan bir çalışmada dismenore prevalansını belirlemek amacıyla 623 üniversite öğrencisi çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada dismenore prevalansını %72,7

olarak bulmuşlardır (Ünsal ve ark., 2010). Özerdoğan ve arkadaşları 2007 yılında Türk üniversite öğrencileri arasında dismenore prevalansını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmaya; 857 öğrenci dâhil etmişlerdir. Dismenore prevalansını ise %55,5 olarak bulunmuşlardır (Özerdoğan, Sayiner, Ayrancı, Ünsal ve Giray, 2009). Literatür incelendiğinde çalışmamızda bulunan dismenore, hirsutizm, galaktore, disparoni gibi PKOS semptomları prevelansı diğer çalışmalara göre çok düşük kalmaktadır. Bunun nedeni de çalışmamızın örneklem büyüklüğünün azlığı olabilir.

Oosit (yumurta, ova, yumurta) yumurtalık içinde birincil oosit (primordial folikül) olarak ilk mayoz bölünmesinin erken bir aşamasında engellenir. Ergenliğin ardından, her adet döngüsü sırasında, hipofiz bezinden gonadotropinler salgılanır, yumurtlamadan bir gün önce mayoz I'in tamamlanmasını uyarır. Olgunlaşmamış oositler (germinal vezikül (GV) veya metafaz I (MI) evresi) olarak sınıflandırılır. Metafaz I safasındaki oosite M1 oosit ve Metafaz II safasındaki oosite M2 oosit diye adlandırılır. Germinal vezikülün parçalanması, mayozun yeniden başladığını gösterir ve birinci polar gövdenin (1 PB) ekstrüzyonu, insan oositlerindeki ilk mayotik bölünmenin tamamlandığını gösterir. Salınan oosit kalın bir özel hücre dışı matris, zona pellucida ile çevrilidir ve bu da granüloza tabakası olan hücre katmanlarıyla kaplıdır. Yetişkin bir kadında, bir oosit içeren bir primordiyal folikülün preovulatuvar bir foliküle dönüşmesi 120 günden fazla sürer (Hill, 2021). olgunlaşmış ve bundan dolayı döllenebilecek kutup cisimciğine sahip olan oositler (MII), olgunlaşmamış, kutup cisimciğini atamamış oositler (MI) olarak değerlendirilir. Hem birinci polar cisimciği olmayan hem de germinal vezikülü olan olgunlaşmamış oositler germinal vezikül (GV) olarak tanımlanır. Germinal vezikül olan oositler YÜT işlemlerinde kullanılmaz. Metafaz II oositler YÜT işlemlerinde kullanılır. Metafaz I oositler ise gelişimlerinin incelenmesi için inkübasyona bırakılır (Özkarlıklı, 2018). İnfertilitesi olan kadınların over rezervlerinin değerlendirilip tedavi süreçlerinin buna göre planlanması IVF sonuçlarındaki başarıyı etkilemektedir. IVF tedavisi gören hastalardan alınan oosit sayısı tedavinin başarı şansını artıran en önemli faktörlerden biri olarak görülmektedir. (Düzok, 2019).

Bu çalışmada; Koenzim Q10 kullanan hastaların M2 oosit sayısı ($p<0,001$) ve fertilizasyon (2 PN) oranları Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanırken ($p<0,05$), diğer parametrelerde (Usg'deki folikül sayısı, M1 oosit sayısı, Gv oosit sayısı, fertilizasyon) ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Koenzim Q 10 kullanan hastalarda 5. Gün embriyosunun oranının ($p<0,001$) Koenzim Q 10 kullanmayan hastaların oranlarına göre anlamlı yüksek

olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Literatürde Koenzim Q10 mitokondriyal etki ile oosit kalitesini arttırdığı belirtilmektedir (Ben-Meir ve ark., 2015). Çalışma sonucumuzda Koenzim Q10 kullanan hastaların M2 oosit sayısı ($p<0,001$) ve fertilizasyon (2 PN) oranlarının Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre anlamlı daha yüksek olması literatürü destekler niteliktedir (Tablo 4.9). Ayrıca, bu çalışmada Koenzim Q10 kullanan hastaların tedavi süresince M2 oosit sayısı ve fertilizasyon sayısı 5. Gün embriyosu sayılarının kullanmayanlardan yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç; Koenzim Q10'ın M2 oosit, 5. Gün embriyo sayılarında artışa neden olarak yumurtalık kalitesi üzerine olumlu etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Ancak bu yorumun daha fazla sayıda örneklem ve daha uzun süre takiplerle desteklenmesine gerek olduğu düşünülmüştür.

IVF tedavisinin basit anlayışı, yumurtalığın yumurtalıktan çıkarılması ve daha sonra embriyo haline gelmesi için laboratuvaradaki sperm hücreleriyle entegre edilmesidir. Genel olarak embriyo transferi, embriyonun blastosist aşamasına girdiği 5. günde gerçekleştirilir. Tüp bebek süreci ne kadar uzun olursa, 5. güne kadar embriyonun üremesi o kadar zor olduğundan, o zaman implant oranı nispeten düşük olsa da embriyo transferi 3. günde gerçekleştirilir. Bir çalışma, 3.gün ve 5.gün embriyo transferi ile gebelik oranlarının ve yüksek implantasyonun sağlanabileceğini düşündürmektedir (Rifasky ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada 3. Gün erken olgunlaşan embriyo transferinin (3. gün ve 5. gün) gebelik ve canlı doğum oranlarına etkisi incelenmiştir. Toplam 400 infertil kadın hastanın IVF tedavisi sırasında transfer edilen 776 embriyosu değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaş, BKİ ve uygulanan tedavi protokolünün aynı olmasına rağmen 3. Gün erken olgunlaşan embriyo transfer edilen deney grubunda, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı ve fertilizasyon oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Gebelik oranlarının karşılaştırılmasında 3. gün transfer sonuçlarında deney grubunun anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.042$). Doğum oranlarına bakıldığında deney grubu daha yüksektir ve 3. Gün transferinde fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.026$). 5. Gün embriyo transferinde ise kontrol grubunun gebelik oranı (%79) deney grubunun (%77) oranına göre yüksek olmasına rağmen canlı doğum oranları deney grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir (Aslan Öztürk, 2021). Bunların yanı sıra tüm hastalardan toplam 4422 adet oosit toplamışlardır. Toplam oosit sayıları hasta bazında 4 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalama $11.06 \pm 4,75$ olarak saptamışlardır. Toplanan tüm oositlerden 3294 âdeti MII'ye ulaşabilmiş, bu sayı tüm oositlerin %74,49'u olarak saptanmıştır. MII yumurta

sayıları kişi bazında 2 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama 8.24 ± 3.58 olarak belirlenmiştir. Toplanan tüm oositlerden 2565 âdeti fertilize olabilmış bu sayının tüm oositlerin %58.01'i olduğu ve fertilizasyon sayılarının 1 ile 18 arasında değiştiği gösterilmiştir (Aslan Öztürk, 2021).

Glujovsky ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada 3.gün ve 5.gün blastokist aşamasında yapılan embriyo transferlerinin klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları karşılaştırılmış ve blastokist evresinde embriyo transferi yapılmasının anlamlı olarak yüksek sonuçlar verdiğini saptamışlardır (Glujovsky, Blake, Bardach ve Farquhar, 2012). Embriyo transfer günü ile ilgili yapılan iki çalışmada ise 5.gün blastokist transferi için, 3.gün bölünme evresinde en iyi morfolojiye sahip embriyo seçimi ile %50'ye varan gebelik oranları elde edilebileceğini savunmuşlardır (Schwarzler ve ark., 2004). Alp ve ark. 2017 yılında 55 kadın ile yaptığı çalışmada; embriyo transferi 3.gün yapılan olguların toplam oosit sayıları ortalama $31,20 \pm 13,79$; 5.gün yapılan olguların toplam oosit sayıları ortalama $26,56 \pm 9,93$ olarak bulmuştur. Embriyo transferi 3.gün yapılan grupta fertilizasyon ortalama $16,17 \pm 9,33$; 5.gün yapılan grupta fertilizasyon ortalama $14,84 \pm 6,60$ 'tır. Gruplar arasında toplam oosit sayılarında ve fertilizasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır ($p > 0,05$) (Alp, 2017).

Xu ve ark., 920 katılımcı ile yapılan randomize kontrollü çalışmada 186 azalmış yumurta rezervi olan katılımcılardan IVF ve ICSI tedavisi alan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki hastalara 60 gün boyunca günde üç kez 200 mg Koenzim Q10 takviyesi verilmiştir. Bunun sonucunda ortalama döllenmiş oosit sayısı ve döllenme oranı, Koenzim Q10 ile tedavi edilen kadınlarda kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Taze embriyo transfer döngüsü başına klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı, Koenzim Q10 ile tedavi edilen kadınlarda kontrollerden yüksek olduğu belirlenmiştir. Koenzim Q10 grubundaki kadınların daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olmalarına ve gebelik kaybının daha düşük gerçekleşmesine rağmen, tedavi ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Xu ve ark., 2018).

Oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Fizyolojik durumlarda, ROS kadın üreme sisteminde önemli bir düzenleyici rol oynamasına rağmen, aşırı bol olduğunda doğurganlık üzerinde olumsuz etkiler de gösterebilmektedir (Florou ve ark., 2020). Oksidatif fosforilasyon kadın

doğurganlığı kapasitesini etkilemektedir. Oosit ve embriyo gelişiminde mitokondrial aktivitenin artmasından dolayı artan enerji ihtiyacıyla oksijen tüketim seviyeleri artar. Bu nedenle, bu süreçteki herhangi bir değişiklik, enerji kullanılabilirliğinde bir azalmaya ve üreme sisteminde değişikliklere neden olur. Polikistik over sendromu ve endometriozis iki komplike kadın üreme patolojisidir. Diyabet, obezite, hiperandrojenizm ve hiperkolesterolemi gibi patolojilerle ilişkilidirler. Oksidatif stres ve ROS potansiyel olarak PKOS ve endometrioziste rol oynar. Yardımcı üreme teknikleri uygulanan endometriozisli kadınların foliküler sıvısının daha yüksek oksidatif stres seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Vaamond ve ark., 2020). Anöploid oosit ve embriyolar gibi farklı yumurtalık ve embriyolarla ilgili doğurganlık sorunları 30 yaş civarındaki kadınlarda düşük Koenzim Q10 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Antioksidanlar, endojen veya eksojen olarak sentezlenen, oksidatif stresi ve bunun üreme prosedürleri üzerindeki olumsuz etkisini azaltan, serbest radikal süpürücüler olarak hareket eden biyolojik ve kimyasal bileşiklerdir. Koenzim Q10, lipid peroksidasyonunu ve DNA oksidasyonunu önleyen etkili bir antioksidan görevi gören ve ayrıca adenosin trifosfat sentezi yoluyla vücudun enerji üretim döngüsünü güçlendiren biyoenerjetik bir molekül olarak görev yapan lipitte çözünür bir kinondur (Vaamond ve ark., 2020). Koenzim Q10 takviyesi, klinik gebelik oranı ile ilişkili olarak infertilite sonuçlarını iyileştirmek için uzun süredir kullanılmaktadır, ancak kanıtlar hala yetersizdir. Bu çalışmada polikistik over sendromlu infertil hastalarda Koenzim Q10 kullanımının in vitro fertilizasyon sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların serum Koenzim Q10 veya antioksidan düzeylerine bakılmamış olması araştırmamızın bir sınırlılığıdır. Çalışmamızda Koenzim Q10 kullananlarda gebelik oluşumu ($p=0,001$), klinik gebelik ($p=0,001$) ve canlı doğum ($p=0,001$) gerçekleşme oranını, koenzim Q 10 kullanmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 4.10). Her iki gruba da IVF yapılmış olması nedeniyle Koenzim Q10 gebelik oluşumu ve canlı doğum oranında etkili faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür.

Polikistik Over Sendromu'ndaki insülin direncinin etyolojisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Ancak insülin reseptör genlerindeki mutasyonların şiddetli hiperinsülineminin ve overian androjenizm ile ilişkisi kanıtlanmıştır (Sakumoto ve ark., 2010). Kadında over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler teka hücreleridir. Ayrıca, fazla miktarda üretilen androjen östrojene dönüşür. Dönüştürülmüş östrojen, GnRH yoluyla ve hipofiz bezi üzerinde doğrudan bir etki ile LH salgısını artırır.

İnsülin ayrıca küçük foliküllerin granüloza hücrelerine de etki eder ve LH'ye erken tepkiyi arttırır. Artan LH, küçük foliküllerde granüloza hücrelerinin terminal farklılaşmasına yol açar ve anovulasyon ile sonuçlanan foliküler büyümenin erken durdurulmasına neden olur (Sakumoto ve ark., 2010). Hiperinsülinemi iki tip hücreyi etkiler. Teka hücrelerinde hiperinsülinemi androjenlerin salgılanmasını arttırır ve virilizasyon ile sonuçlanır. Fazla miktarda androjen östrojene dönüşerek LH'nin yükselmesine neden olur. Hiperinsülinemi, erken evrede granüloza hücrelerinin LH'ye tepkisini başlatır ve granüloza hücrelerinin erken farklılaşmasına yol açar. Bu durum kadınlarda anovülasyon ile sonuçlanır (Sakumoto ve ark., 2010). Özellikle diyabet şüphesi olan hastalarda HbA1c takibi önemlidir. Diyabeti olan kişilerde proteinlerin glikasyonunda yükselme olduğu bilinmektedir. Glikolize proteinlerin içinde HbA1c genellikle glisemik kontrolün altın standart indeksi olarak kullanılır. Eritroistlerin ömrü 120 gün olduğu için HbA1c ölçümünden önceki yaklaşık 8-10 haftalık ortalama glukoz değerini yansıtır. Aynı zamanda günlük glukoz değişimlerinden de etkilenmez (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi [TEMĐ], 2019).

Tip 2 diyabet, doğurganlık çağındaki kadınlar da dahil olmak üzere genç erişkinlerde giderek daha yaygın hale gelmekte ve bu durum diyabetli hamile kadınların sayısında potansiyel bir artışa yol açmaktadır. Bu kadınların olumsuz gebelik sonuçlarını önlemek için glukoz takiplerinin yakından izlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG) tarama yapılmasını önermektedir. Örneğin, doğum öncesi HbA1c değeri bakılan tüm veya yüksek riskli kadınlarda diyabet riski için %6,5 veya üzeri HbA1c değerlerine sahip kadınlar hemen tedavi edilmelidir (Chen ve ark., 2019). Yoo ve Yum'un yaptıkları tek merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışmada, bir antioksidan olan Koenzim Q10 uygulamasının prediyabetli hastalarda insülin direncini iyileştirip iyileştirmediğini incelemeyi amaçlanmıştır. Katılımcılar rastgele ya deneysel ya da plasebo grubuna atanmış, deney grubu, 8 hafta boyunca Koenzim Q10 (200 mg/gün) almışlardır. 8 haftalık tedavi periyodundan sonra, Koenzim Q10 grubu HOMA-IR'de önemli bir düşüş göstermiş, ($P < 0,001$) serbest oksijen radikali ve Koenzim Q10 konsantrasyonları arasındaki korelasyonun önemli olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Bununla birlikte, her iki grupta da açlık kan şekeri, insülin ve HbA1c düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiş ve herhangi bir yan etki meydana gelmemiştir (Yoo ve Yum,

2018). Biz de çalışmamızda insülin direncinin infertilite üzerindeki etkisini ortaya koyabilmek amacı ile hastalarımızı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi sınıflamasına göre HbA1c düzeylerini normal, düşük ve yüksek olarak gruplandırdık. Ancak infertil PKOS hastalarının HbA1c düzeylerine göre reproduktif sonuçları (gebelik oluşumu, çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve abortus) arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığını belirledik ($p>0,05$; Tablo 4.12) ve bu sonucun HbA1c düzeyine göre sınıflama yapıldığında gruplardaki örneklem sayısının yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Çalışmaya dahil edilen infertil PKOS şişman hastaların reproduktif özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir (Tablo 4.14). Buna göre şişman Koenzim Q10 kullanan hastaların klinik gebelik ($p=0,015$) ve canlı doğum ($p=0,046$) oranları arasında Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Gebelik oluşumu, çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik ve abortus açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.14). Yapılan bir retrospektif çalışmada ($n = 16$), PKOS'lu zayıf hastaların daha az gonadotropin ampulüne ihtiyaç duymalarına rağmen, PKOS'lu obez hastalara göre daha az oosit alınmış, buna karşılık implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları, muhtemelen az sayıda hasta nedeniyle iki grup arasında farklılık göstermemiştir (McCormick ve ark., 2008). Daha geniş çaplı bir retrospektif çalışmada ($n = 72$), PKOS ve $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda IVF sonrası klinik gebelik oranları PKOS'lu ve düşük BKİ'li hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuş (%32'ye karşı %72, sırasıyla) ve iki grup arasında transfer edilen embriyo sayısı ve implantasyon oranlarında farklılık olmamasına rağmen daha düşük canlı doğum oranları saptanmıştır (sırasıyla %32'ye karşı %60) (Jungheim ve ark., 2009). Yapılan bir başka çalışmada PKOS'lu hastaların BKİ'lerinin IVF sonucuna etkisi incelenmiştir. Yüz kişinin dâhil edildiği bu çalışma $BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda, $BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalara kıyasla fertilizasyon oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,005$). En yüksek gebelik oranına sahip olan hastaların GnRH- agonisti kullanılarak yumurtalık stimülasyonu uygulanan zayıf ve normal kilolu PKOS'lu hastalar ($BKİ<25$) olduğu ortaya konmuştur (Ovrieto ve ark., 2009).

Pekcan ve ark., (2019) yaptığı bir prospektif çalışmaya, PKOS tanısı konan toplam 130 nullipar infertil hasta dahil edilmiş, çalışma grubuna ($n= 66$), bir ay boyunca günde iki kez 100 mg Koenzim Q10 tedavisi verilmiştir Çalışma öncesinde her iki grupta kısırlık için benzer tıbbi tedaviler alan hastalarda, gruplar arasında yaş, BKİ ve infertilite tipi

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma ve kontrol grubunda kümülatif gebelik oranları sırasıyla 18 (%27,3) ve 21 (%32,8) olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, kısa süreli Koenzim Q10 takviyesinin, IUI ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan PKOS'lu genç infertil kadınlarda kümülatif gebelik oranları için etkili bir adjuvan tedavi olmadığı belirlenmiştir (Pekcan ve ark., 2019).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kayseri’’de özel bir kadın ve doğum hastanesinde yaşları $27,3\pm 3,9$ yıl olan polikistik over sendromlu infertil 154 kadında Koenzim Q10 kullanımının in vitro fertilizasyon sonuçlarına etkisinin incelendiği retrospektif bu çalışma sonucunda;

1. Hastaların %48,7 (n=75) Koenzim Q10 takviyesi yapılmış %51,3 (n=79) hasta Koenzim Q10 takviyesi almamıştı.
2. Hastaların infertilite süresi ortalaması $4,3\pm 2,6$ yıl olup, %29,9’unda (n=46) nulliparite olduğu ve %36,4’nün (n=56) tanısal histereskopi operasyonu geçirdiği belirlendi.
3. Sigara içme oranı %20,1 (n=31) olarak tespit edildi ve hastaların %17,5’inde (n=27) ek hastalık (astım, hipotiroidi) varlığı belirlendi.
4. Metformin kullanma oranı %25,3 (n=39), Hgs uygulanan hasta oranı ise %50,6 (n=78) idi. Hastaların serum HgA1c düzeyi ortalamaları $4,7\pm 1,0$ mmol/L idi ve yapılan sınıflama sonucunda ise HbA1c düzeyi normal olanlar %79,9 , yüksek olanlar ise %20,1 olarak tespit edildi.
5. Çalışmaya dâhil edilenlerin IVF denemesi oranının %39,6 (n= 61) ve IVF deneme sayısı ortalaması ise $1,87\pm 1,2$ kez olarak saptandı. Katılımcıların endometrial kalınlık değerleri ortalama $6,6\pm 2,3$ mm olarak bulundu.
6. Hastaların vücut ağırlığı ortalamaları $73,0\pm 1,2$ kg, boy uzunlukları ortalamaları $163,8\pm 4,8$ cm, BKİ değerleri ortalamaları ise $27,2\pm 4,2$ kg/m² olduğu saptandı.
7. Hastaların %38,3 (n=59)’ünün BKİ değeri normal; %34,4 (n=53)’i hafif şişman, %22,7 (n=35)’si 1. derece obez, %3,9 (n=6)’u 2. derece obez, %0,6 (n=1)’si ise 3. derece obez oldukları tespit edildi.
8. Hastaların %34,4’de (n=53) dispareni, %31,2’de (n=48) dismenore, %7,8’de (n=12) galaktore, %46,1’de (n=71) hirsutismus, %9,7’de (n=15) alerji varlığı belirlendi ve %19,5’nun (n=30) adet düzenliği olduğu tespit edildi.
9. Hastaların Usg’deki folikül sayısı ortalaması $22,6\pm 7,5$, M2 oosit sayısı ortalaması $15,4\pm 5,7$, M1 oosit sayısı ortalaması $0,6\pm 0,9$, Gv sayısı ortalaması $1,15\pm 1,5$, fertilizasyonun (2 PN) ise $x=13\pm 5,5$ olduğu saptandı. Hastaların %49,4’unda (n=76)’ 3. gün, %50,6’sında (n=78) 5. gün embriyosu

varlığı tespit edildi.

10. Hastaların reproduktif sonuçlarına göre %42,9'unda (n=66) gebelik oluşumu, %3,9'unda (n=6) çoğul gebelik, %11,7'inde (n=18) biyokimyasal gebelik, %31,2'nde (n=48) klinik gebelik, %18,2'nde (n=28) canlı doğum ve %9,1'nde (n=14) abortus gerçekleştiği ortaya kondu.
11. Koenzim Q10 kullanan hastalarda metformin kullanımı (p=0,009) ve Hsg uygulama oranı (p<0,001) Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek iken, nulliparite, tanısal histeroskopi operasyonu, sigara kullanımı, ek hastalık durumu ve IVF denemesi ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).
12. Koenzim Q10 kullanan hastaların vücut ağırlığı, Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre daha yüksek iken (p=0,029), boy uzunluğu (p=0,051) ve BKİ değerleri (p=0,641) açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.
13. Koenzim Q10 Kullanan hastalarda hirsutizm (p=0,016) ve alerji (p=0,045) varlığının Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenirken; dispareni, dismenore, galaktore ve adet düzensizliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (p>0,05).
14. Koenzim Q10 kullanan hastalarda 3. gün embriyosu ve 5. Gün embriyosu oranının kullanmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek (p<0,001), olduğu tespit edildi. (P<0,05).
15. Koenzim Q10 kullanan hastaların M2 oosit sayısı (p<0,001) ve fertilizasyon (2 PN) oranları (p<0,001) Koenzim Q10 kullanmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken (p<0,05), usg'deki folikül sayısı, M1 oosit sayısı ve Gv sayısında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).
16. Koenzim Q10 kullanan hastalarda gebelik oluşumu (p=0,001), klinik gebelik (p=0,001) ve canlı doğum (p=0,001) gerçekleşme oranı, Koenzim Q10 kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05); ancak gruplar arasında çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik ve abortus açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (p>0,05).
17. İnfertil PKOS'lu grupların HgA1c sınıflamasına göre HgA1c değerleri düşük, normal ve yüksek olması ile Koenzim Q10 kullanma ve kullanmama arasında

anlamli bir iliskinin olmadigi belirlendi ($p=0,735$).

18. Koenzim Q10 kullanan grupta BKİ değeri hafif şişman olan hastalarda gebelik oluşumu ($p=0,011$), klinik gebelik ($p=0,015$) ve canlı doğum ($p=0,046$) varliğı, normal vücut ağırlığı ile şişman grupta yer alan hastaların oranlarına göre anlamli olarak daha yüksek saptanırken ($p<0,05$), Koenzim Q10 kullanmayan grupta anlamli farklılık olmadigi belirlendi.
19. BKİ sınıflamasına göre Koenzim Q10 kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik ve abortus varliğı açısından anlamli bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Bu sonuçlar doğrultusunda öneriler:

- In Vitro Fertilizasyon tedavisi uygulanan Pollikistik Over Sendromlu infertil hastaların vücut ağırlıklarının normal olması sağlanmalıdır.
- Tütün kullanımının infertilite üzerine olumsuz etkileri nedeniyle bu hastalar sigara bırakma konusunda teşvik edilmelidir.
- Yaş ile beraber dokulardaki antioksidan seviyelerinin azalması nedeniyle özellikle mitokondriyal aktivitenin azalmasından kaynaklı over rezervlerinin korunması açısından infertil hastaların beslenmelerinin antioksidanlardan zengin olması konusunda bilgilendirilmelidir.
- Çalışmamızda Koenzim Q10 kullanımının yumurtalık aktivitesini ve infertil kadınlarda embriyo kalitesini ve doğurganlığı artırabileceğine yönelik sonuçlar çıktığı için özellikle IVF tedavisi öncesi Koenzim Q10 takviyesi kullanımının tedavi başarısını artıracağını düşünmekteyiz.
- Ancak Koenzim Q10 kullanımının rehberlerde yer alması için daha büyük örneklem grubu olan, uzun süreli, uygun dozun ve uygun formunun kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Alataş, E., KILIÇ, D., & Güler, T. 2018 Uluslararası kanıta dayalı polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanındaki ‘yeniler’ ve ‘yineler’. Pamukkale Tıp Dergisi, 12(3), 595-602.

Alp, S. (2017). 3. gün tüm embriyoları dondurulmuş (total freezing) polikistik over sendromlu infertil hasta gruplarında, çözme sonrası 3. gün ve 5. gün (blastosist) embriyo transferi yapılanların gebelik oranlarının karşılaştırılması (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Altuntaş, M. (2007). Polikistik over sendromlu hastalarda vücut kompozisyon karakteristiklerinin metabolik parametreler ile ilişkisinin incelenmesi.

Arenas-Jal, M., Suñé-Negre, J. M., & García-Montoya, E. (2020). Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(2), 574-594.

Aslan Öztürk, S. (2021). IVF hastalarında, 3. gün erken kompakt olan/olmayan embriyoların 3. veya 5. gün transferleri ile gebelik ve canlı doğum oranlarının karşılaştırılması (Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü).

Aydos, A., Öztemur, Y., & GÜR-DEDEOĞLU, B. (2016). Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(1), 81-88.

Aygen, E. M., Güzel, Z., Özgün, T., Atakul, T., & Şahin, Y. (2007). Polikistik over sendromlu infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda letrozolün kullanımı. *Erciyes Tıp Dergisi*, 29(3), 195-200.

Bağcı, M. (2014). Ultrasonografi ile polikistik over görünümü olan hastaların değerlendirilmesi.

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G. Polycystic ovary syndrome, the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reprod* 1995; 10:2107-11.

Bani Mohammad, M., & Majdi Seghinsara, A. (2017). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(1), 17–21. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>

Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O., & Franks, S. (2019). Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clinical medicine insights. Reproductive health*, 13, 1179558119874042. <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>

Barbieri, R.L., The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2001. 185(5): p. 1168-1173.

Bekhatroh, R. A., & Adel, I. N. (2019). How Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Affects the Fertility Potential of Reproductive Age Women? *International Journal of Caring Sciences*, 12(3).

Ben-Meir, A., Burstein, E., Borrego-Alvarez, A., Chong, J., Wong, E., Yavorska, T., ... & Jurisicova, A. (2015). Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging cell*, 14(5), 887-895.

Bentov, Y., & Casper, R. F. (2013). The aging oocyte—can mitochondrial function be improved?. *Fertility and sterility*, 99(1), 18-22.

Bonakdar, R. A., & Guarneri, E. (2005). Coenzyme Q10. *American family physician*, 72(6), 1065–1070.

Brayfield, A. (Ed.). (2017). Ubidecarenone. In *Martindale: The complete drug reference* (39th ed.). London: Pharmaceutical Press. Retrieved from <https://www.medicinescomplete.com>

Cena, H., Chiovato, L., & Nappi, R. E. (2020). Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(8), e2695–e2709. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>

Chen, L., Pocobelli, G., Yu, O., Shortreed, S. M., Osmundson, S. S., Fuller, S., ... & Dublin, S. (2019). Early pregnancy hemoglobin A1C and pregnancy outcomes: a population-based study. *American journal of perinatology*, 36(10), 1045-1053.

Chhabra, S., Gautam, R. K., Kulshreshtha, B., Prasad, A., & Sharma, N. (2012). Hirsutism: a clinico-investigative study. *International journal of trichology*, 4(4), 246.

Çeğil, Y. (2009). Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılması.

Çoban, O. (2011). Güreşçilere Uygulanan Koenzim Q10 Takviyesinin Kas Hasarı ile Eser Elementler Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yahya Polat, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Ana Bilim Dalı.

Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. S. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of human reproductive sciences*, 13(4), 261–271. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18

TURKDIAB Diyabet Tanı Tedavi Rehberi 2021/<https://www.turkdiab.org/>
Doğan, Z. E. Y. N. E. P., & Saraçoğlu, İ. C. L. A. L. (2021). Koenzim Q10

Düzok, N. (2019). Düşük over rezervi tanılı hastalarda büyüme hormon düzeyleri ve diğer parametrelerle ilişkilerinin araştırılması.

El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L. H., Mirza, F. G., & Daoud, G. (2016). Polycystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Frontiers in physiology*, 7, 124. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00124>

Elgün, T. (2018). Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda hormonal parametrelere bağlı olarak embriyo gelişiminin incelenmesi (Master's thesis, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Ercan, P. (2009). Bazı Gıdalarda ve Farklı Koenzim Q10 Preparatlarıyla Zenginleştirilmiş Gıdalarda İn Vitro Koenzim Q10 Biyoyararlılığının Saptanması. Danışman: Prof. Dr. Sedef Nehir El, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü.

Ercan, P., & Sedef, E. L. (2010). Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından

önemi ve biyoyararlılığı. TÜBAV Bilim Dergisi, 3(2), 192-200.

Erdemoğlu, Ç. (2020). İn vitro fertilizasyon uygulanan kadınlarda hipnofertilitenin fertilitate hazıroluşluk, stres ve stres ile baş etmeye etkisi.

Evliyaoğlu, O. (2011). Polikistik over sendromu ve hirsutizm. Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi, 46.

Florou, P., Anagnostis, P., Theocharis, P., Chourdakis, M., & Goulis, D. G. (2020). Does coenzyme Q 10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 1-11.

Glueck, C. J., & Goldenberg, N. (2019). Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics. Metabolism, 92, 108-120.

Glujovsky D, Blake D, Bardach A, Farquhar C. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology(Review) Cochrane Database of Syst Rev.2012[PubMed].

Gouveia, F., Costa, R., & Lemos, T. Coenzyme Q10 and polycytic ovary syndrome: systematic review. CMI. 2018; 3.

Grodstein, F., M.B. Goldman, and D.W. Cramer, Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology, 1994; p. 247-250.

Hargreaves, I., Heaton, R. A., & Mantle, D. (2020). Disorders of human coenzyme q10 metabolism: An overview. International Journal of Molecular Sciences, 21(18), 6695.

Havelock, J. (2018). Poly cystic ovary syndrome. Br C Med J, 60(4), 210-16.

He, Ff., Li, Ym. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. J Ovarian Res 13, 73 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>

Hernández-Camacho, J. D., Bernier, M., López-Lluch, G., & Navas, P. (2018). Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. Frontiers in physiology, 9, 44

Hill, M.A. (2021, January 15) Embryology Oocyte Development. Retrieved from https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Oocyte_Development

HORTU, İ., & Karadaş, N. (2019). Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics, 12(5), 6- 9.

Ibrahim, S. (2020). Comparative study between L-carnitine versus co-enzyme Q10 as an adjuvant therapy to clomiphene resistant pcos women on improving pregnancy rate and prevention of early pregnancy loss. Evidence Based Women's Health Journal, 10(2), 133-143.

Izadi, A., Ebrahimi, S., Shirazi, S., Taghizadeh, S., Parizad, M., Farzadi, L., & Gargari, B. P. (2019). Hormonal and Metabolic Effects of Coenzyme Q10 and/or Vitamin E in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 104(2), 319–327. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01221>.

Jungheim ES, Lanzendorf SE, Odem RR, Moley KH, Chang AS, Ratts VS. Morbid obesity is associated with lower clinical pregnancy rates after in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2009 Jul;92(1):256-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.063. Epub 200

Karataş, A., Bıyık, İ., Ali Köse, S., Albayrak, M., & Keskin, F. (2013). Histeroskopik operasyonlarımız: altı yıllık deneyim. *Duzce medical journal*, 15(1).

Kim, C. H., & Lee, S. H. (2022). Effectiveness of Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*, 12(2), 308.

Kütükcüler, A. (2021). İnfertilite sebebi endometriozis olan hastalarda laboratuvar değerlerinin incelenmesi (Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü).

Liu, J., Ma, L., Cai, L., Hu, M., Wang, J., Xie, J. & Xing, Y. (2020). Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertility and Sterility*, 114(2), 331-337. (liu ve ark olan)

Lunenfeld B, Insler V. Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction. *Clin Endocrinol* 1974; 3:223-37.

Martelli, A., Testai, L., Colletti, A., & Cicero, A. F. (2020). Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, 9(4), 341

McCormick B, Thomas M, Maxwell R, Williams D, Aubuchon M. Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes are influenced by body mass index. *Fertil Steril* (2008) 90:2304–9.10.1016/j.fertnstert.2007.10.077

Meeker, J. D., & Benedict, M. D. (2013). Infertility, Pregnancy Loss and Adverse Birth Outcomes in Relation to Maternal Secondhand Tobacco Smoke Exposure. *Current women's health reviews*, 9(1), 41–49. <https://doi.org/10.2174/1573404811309010003>

Muharam, R., Danang, P. Y., Maidarti, M., Harzif, A. K., Pratama, G., Wiweko, B., & Hestiantoro, A. (2020). Relationship Between Obstetric Complications in Women Undergoing IVF with PCOS: A Retrospective Cohort Study. *National Cancer Institute*, 2020.

Ndefo, U. A., Eaton, A., & Green, M. R. (2013). Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 38(6), 336–355.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger principles of biochemistry* (7th ed.). New York, NY: Macmillan Learning.

Orvieto R, Nahum R, Meltzer S, Homburg R, Rabinson J, Anteby EY, et al. Ovarian stimulation in polycystic ovary syndrome patients: the role of body mass index. *Reprod Biomed Online* (2009) 18:333–6.10.1016/S1472-6483(10)60090-9

Özerdoğan N, Sayiner D, Ayrancı U, Ünsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. *Int. J.Gynaecol. Obstet.* 2009; 107:39-43.

Özkarlıklı, Z. E. (2018). Oosit aktivasyonu için kalsiyum iyonofor kullanılan 30-40 yaş aralığındaki hastaların fertilizasyon ve embriyo kalitelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması (Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Pani, A., Gironi, I., Di Vieste, G., Mion, E., Bertuzzi, F., & Pintaudi, B. (2020).

From prediabetes to type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: lifestyle and pharmacological management. *International Journal of Endocrinology*, 2020.

Pasquali, R., & Gambineri, A. (2013). Insulin sensitizers in polycystic ovary syndrome. *Polycystic Ovary Syndrome*, 40, 83-102.

Pekcan, M. K., Tokmak, A., & Özakşit, G. (2019). Effect of short term supplementation of coenzyme Q10 on cumulative pregnancy rates in young infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 29(2), 62-67.

Peres, H. A., Foss, M. C. F., & Pereira, L. R. L. (2017). The role of coenzyme Q10 supplementation with statin drug use and chronic diseases. *J Infect Dis Preve Med*, 5, 1-

Pravst, I., Žmitek, K., & Žmitek, J. (2010). Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 50(4), 269- 280.

PubChem. (2019). NADH. Retrieved from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_4-Dihydronicotinamide-adenine-dinucleotide#section=2D-Structure.

Raizner, A. E. (2019). Coenzyme Q10. *Methodist DeBaakey cardiovascular journal*, 15(3), 185

Ramos RR, Gutierrez RG, Monroy AI, Sanchez MHG. Risk Factors Associated to Female Infertility. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(12):717-21

Rifasky, A. M., Wardhani, P., Sa'adi, A., Darsini, N., Lunardhi, H., & Faizah, Z. (2021). Comparison of pregnancy rates on day 3 and day 5 embryo transfer in In Vitro Fertilization (IVF). *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 29(1), 14-17.

Rodick, T. C., Seibels, D. R., Babu, J. R., Huggins, K. W., Ren, G., & Mathews, S. T. (2018). Potential role of coenzyme Q 10 in health and disease conditions. *Nutrition and Dietary Supplements*, 10, 1-11.

Rodríguez-Varela, C., & Labarta, E. (2021). Does Coenzyme Q10 Supplementation Improve Human Oocyte Quality?. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9541.

Saini, R. (2011). Coenzyme Q10: The essential nutrient. *J Pharm Bioallied Sci*, 3(3), 466-467.

Sakumoto, T., Tokunaga, Y., Tanaka, H., Nohara, M., Motegi, E., Shinkawa, T., ... & Higashi, M. (2010). Insulin resistance/hyperinsulinemia and reproductive disorders in infertile women. *Reproductive medicine and biology*, 9(4), 185-190.

Samimi, M., Zarezade Mehrizi, M., Foroozanfard, F., Akbari, H., Jamilian, M., Ahmadi, S., & Asemi, Z. (2017). The effects of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical endocrinology*, 86(4), 560–566. <https://doi.org/10.1111/cen.13288>

Sarac, Z. F., & Bilgen, I. (2012). Association between Insulin Resistance and Breast Parenchyma in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 16(1).

Schwarzler P, Zech H, Auer M, Pfau K, Gobel G, Vanderzwalmen P, Zech N. Pregnancy outcome after blastocyst transfer as compared to early cleavage stage embryo

transfer. Hum Reprod 2004; 19:2097-1S02.

Shen, Q., & Pierce, J. D. (2015, June). Supplementation of coenzyme Q10 among patients with type 2 diabetes mellitus. In *Healthcare* (Vol. 3, No. 2, pp. 296- 309). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Shirazi, F.K.H., Khodamoradi, Z. & Jeddi, M. Insulin resistance and high molecular weight adiponectin in obese and non-obese patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *BMC Endocr Disord* 21, 45 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00710-z>

Shokrpour, M., & Asemi, Z. (2019). The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on hormonal status and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Biological trace element research*, 191(1), 54-60.

Shults CW, Flint Beal M, Song D, Fontaine D. Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2004;188(2):491– 494.

Terzioğlu, F., Yücel, A. G. Ç., & Karatay, A. G. G. (2008). Sigara ve infertilite. *Klasmat Matbaacılık, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 731, Şubat 2008, Ankara*.

Toprak, K., & Ayaz, A. (2019). Koenzim Q10: Biyolojik Aktivitesi ve Sağlık Üzerine Etkisine Güncel Bakış. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 95-111.

Toptaş, B., & Hilmiye, A. K. S. U. Polikistik Over Sendromu Olan Kadınlara Uygulanan Beslenme ve Egzersiz Programının Semptomlara Etkisi. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 7(1), 85-96.

TURKDİAB diyabet tanı ve tedavi rehberi, 2019.

Ünsal A, Ayrancı U, Tozun M, et all. Prevelence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups. J. Med. Sci*. 2010; 115:138-145.

Vaamonde, D., Hackney, A. C., Algar-Santacruz, C., Garcia-Moreno, M. J., & García-Manso, J. M. (2020). Coenzyme Q 10 in Fertility and Reproduction. In *Coenzyme Q in Aging* (pp. 283-308). Springer, Cham.

Xu, Y., Nisenblat, V., Lu, C., Li, R., Qiao, J., Zhen, X., & Wang, S. (2018). Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 16(1), 29.

World Health Organization (WHO). (2022). Body Mass Index. World Health Organization Regional Office For Europe. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

World Health Organization (WHO).(2020). Infertility. Geneva: WHO 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

Yıldız, Y., Özakşit, G., Eyi, E. G. Y., Emre, Ö. Z. G. Ü., ünlü, b. S., & energin, h. (2012). Polikistik over hastalarında insulin direnci, metabolik durum ve metabolik parametreler arasındaki ilişki. *Jinekoloji-obstetrik ve neonatoloji tıp dergisi*, 9(34), 1413-1420.

Yoo, J. Y., & Yum, K. S. (2018). Effect of coenzyme Q10 on insulin resistance in Korean patients with prediabetes: a pilot single-center, randomized, double-blind,

placebo-controlled study. BioMed research international, 2018.

Zeng, X., Xie, Y. J., Liu, Y. T., Long, S. L., & Mo, Z. C. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 502, 214– 221. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul İzni



T.C.
NUH NACI YAZGAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurul Başkanlığı

Karar No : 2022/1736

Karar Tarihi : 28.04.2021

Sayın Prof. Dr. Neriman İNANÇ

“Polikistik Over Sendromlu İnfertil Kadınlarda Koenzim Q10 Kullanımının İn Vitro Fertilizasyon Sonuçlarına Etkisi” isimli araştırmanızın Üniversite Bilimsel Araştırma ve Etik Kurul Kararı uyarınca uygun olduğuna;

Oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet Zeki YILMAZ

Başkan

Prof. Dr. Ali KAYA

Prof. Dr. Cem Abdulkadir GÜRGAN

(Üye)

(Üye)

Prof. Dr. Erkan KÖSE

Prof. Dr. Neriman İNANÇ

(Üye)

(Üye)

Prof. Dr. Tefaruk HAKTANIR

Prof.Dr. Emine KILAVUZ

(Üye)

(Üye)

Bu belge, görevli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : F65Z-YU5L-DK12 Belge Doğrulama Adresi : <https://cbf.nny.edu.tr/>

Adres: Ertuğrul Gazi Mah. Nuh Naci Yazgan Yerleşkesi Kütüphane Evi
Kocasinan/KAYSERİ

Telefon No : (0352) 324 00 00

Fax No : (0352) 324 00 04

e-Posta :

Internet Adresi : <http://www.nny.edu.tr>

Kep Adresi : nuhnaci-yazganuniversitesi.1@hsd1.kep.tr

Bilgi İçin: Gülşim BAYKAN

Özel Kalem Müdürü

Dahili No:(0352) 324 00 00



Ek. 2: İntihal Raporu

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU İNFERTİL HASTALARDA KOENZİM Q10 KULLANIMININ TÜP BEBEK TEDAVİSİ SONUCUNA ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 4	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	9lib.net İnternet Kaynağı	% 1
6	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.istinye.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

