



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŐEHİR HASTANESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL VE FERTİL
KADINLARDA SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. AyŐe Nur YÜCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA ŐEHİR HASTANESİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL VE FERTİL
KADINLARDA SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayőe Nur YÜCE

**Prof. Dr. H. Cavidan GÜLERMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, Sayın Başhekimim Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e, yine eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım başta Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerime, tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Prof.Dr. H. Cavidan GÜLERMAN'a, asistanlık süresince beraber çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, hayat boyu yanımda olan, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, tüm başarılarımın temel mimarı olan annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR.....	52
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFC	Antral Follicle Count (Antral Folikül Sayısı)
AgRP	Agouti Related Peptide (Agouti İlişkili Protein)
AI	Açıklanamayan İnfertilite
AMH	Antimüllerian Hormon
ARC	Arcuate Nucleus
AVPVN	Anteroventral Periventricular Nucleus
CART	Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (Kokain-Amfetamin Regüle Edici Transkript)
CC	Clomiphene Citrate (Klomifen Sitrat)
CF	Cystic Fibrosis (Kistik Fibrozis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyici)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E2	Serum Estradiol
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FSH	Follicle Stimulating Hormone (Folikül Stimülan Hormon)
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (Gonadotropin Salgılayan Hormon)
HPG	Hypothalamic–Pituitary–Gonadal (Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal)
HSG	Hysterosalpingography (Histerosalpingografi)
IVF	In Vitro Fertilization (İn Vitro Fertilizasyon)
Kiss1	Kisspeptin1
LepR	Leptin Reseptörleri
LH	Luteinizing Hormone (Lüteinizan Hormon)
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone (Melanosit Stimülan Hormon)

NKB	Neurokinin B
NO	Nitric Oxide
NPY	Neuropeptide Y
PCD	Primary Ciliary Dyskinesia (Primer Siliyer Diskinezi)
P	Progesteron
PID	Pelvic Inflammatory Disease (Pelvik İnflamatuvar Hastalık)
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PMV	Premamiller Ventral Çekirdek
POA	Preoptic Area (Preoptik Bölge)
POI	Primary Ovarian Insufficiency (Prematür Overyan Yetmezlik)
POMC	Pro-opiomelanocortin
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin (Seks Hormon Bağlayıcı Globulin)
StAR	Steroidogenic Acute Regulatory Protein (Steroid Akut Düzenleyici Protein)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Stimulan Hormon)
TV-USG	Transvaginal Ultrasonografi
uFSH	Üriner Folikül Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WAT	White Adipoz Tissue (Beyaz Adipoz Doku)
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İnfertil ve fertil gruptaki kadınların demografik verileri	37
Tablo 2. İnfertil ve fertil kadınların obezite durumlarına göre verileri	39
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm kadınların gebelik ve fertilitte verilerinin değerlendirilmesi	40
Tablo 4. Tüm gruptaki kadınların fertilitte durumlarına göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 5. Tüm gruptaki kadınların obezite durumlarına göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 6. Tüm gruptaki kadınların obezite ve fertilitte durumlarına göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 7. Tüm gruptaki kadınların fertilitte durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu	43
Tablo 8. Tüm gruptaki kadınların obezite durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu	45
Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların gebelik ve fertilitte verilerinin, leptin düzeyleri ile korelasyonu.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaşa bağlı fertilitate kaybı eğrisi.....	4
Şekil 2. Ortalama sperm yoğunluğunun lineer regresyonu.....	11
Şekil 3. Leptinin HPG aksı ile etkileşimlerinin şematik gösterimi.....	28
Şekil 4. İnfertil ve fertil gruba alınan kadınların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin dağılımı	38
Şekil 5. İnfertil ve fertil gruba alınan kadınların prolaktin düzeylerinin dağılımı.....	38
Şekil 6. İnfertil ve fertil kadınların leptin düzeylerinin dağılımı.....	44
Şekil 7. Obez ve nonobez kadınların leptin düzeylerinin dağılımı.....	45
Şekil 8. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların obezite ve fertilitate durumlarına göre leptin düzeylerinin dağılımı	47

ÖZET

Açıklanamayan infertil ve fertil kadınlarda serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması

Amaç: Açıklanamayan infertilite tanısı konmuş hastalarda dolaşımdaki açlık leptin seviyelerinin düzeylerini belirlemek, bu seviyelerin vücut kitle indeksi ile ilişkisi olup olmadığını göstermek, fertil kadınlardaki leptin düzeyleri ile kıyaslamak, infertilite ile leptinin dolaylı ilişkisinin olup olmadığını değerlendirmek, ilişki bulunduğu takdirde fertiliteye katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2018 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında, İnfertilite/IVF Kliniği'ne başvuran açıklanamayan infertilite tanısı konmuş 24 hasta ile kontrol grubu olarak Jinekoloji Kliniği'ne diğer benign sebeplerle başvuran 24 fertil kadın, çalışmaya dâhil edilme kriterleri gözetilerek çalışmaya alındı. Reprodüktif çağıdaki bu kadınların vücut kitle indeksleri ölçüldü, fertilitate ve vücut kitle indekslerine göre; 12'si obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 12'si nonobez ($VKİ: 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere 24 infertil hasta ve kontrol grubunda ise 12'si obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 12'si nonobez ($VKİ: 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere 24 fertil kadın çalışmaya dâhil edildi. Tüm grubun ($n=48$) foliküler faz sırasında (âdetin 2/3. günü) en az 8 saatlik açlık sonrasında kandaki leptin hormon değerleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza dâhil edilen infertil grubun yaş ortalaması 27 ± 5 iken, kontrol grubun yaş ortalaması 34 ± 6 idi. Ortalama VKİ, infertil grupta $25,26 \pm 5,33$ iken, kontrol grupta $26,16 \pm 5,26$ idi.

İnfertil grupta ($n=24$), leptin düzeyi ortalaması $1,015 \pm 0,284 \text{ ng/ml}$ olarak değerlendirilirken, fertil grupta ($n=24$) leptin düzeyi ortalaması $0,937 \pm 0,150 \text{ ng/ml}$ şeklinde ölçülmüştür. İnfertil ve fertil grupların leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p=0.398$).

Çalışma ve kontrol grubunda bulunan obez kadınlarda ($n=24$) leptin düzeyi ortalaması $0,961 \pm 0,154 \text{ ng/ml}$ olarak değerlendirilirken, yine her iki çalışma ve kontrol grubuna ait non-obez kadınlarda ($n=24$) ise $0,991 \pm 0,287 \text{ ng/ml}$ olarak ölçülmüştür. Obez ve non-obez grupların leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p=0.813$).

Obez gruptaki kadınlarda yapılan değerlendirmede infertil ve fertil bireylerin (n=24) leptin düzeyleri sırası ile $0,980\pm 0,163$ ve $0,941\pm 0,149$ ng/ml olarak ölçülmüş olup, değerler arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p=0.514$).

Non-obez gruptaki kadınlarda yapılan değerlendirmede infertil ve fertil bireylerin (n=24) leptin düzeyleri sırası ile $1,049\pm 0,374$ ve $0,933\pm 0,158$ ng/ml olarak ölçülmüş olup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p=0.551$).

Sonuçlar: Çalışmamızda açıklanamayan infertil tanısı olan hastalarda ve fertil kadınlarda, serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark izlenmedi. Obez ve non-obez olmaları bulguları değiştirmemiş olup bu grupların leptin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan İnfertilite, Leptin, Obezite, VKİ

ABSTRACT

Comparison of the Serum Leptin Levels Among the Fertile Women and Women With Unexplained Infertilites

Purpose: Determination of the leptin levels in the circulating of the women with unexplained infertilites, re-establish the relationship of those with the body weight then comparison with the leptin levels of the fertile women and to assess whether there is an indirect relationship between infertility and leptin, and if there is it contributes to fertility.

Material and Method: Between December 2018 and May 2019, 24 patients with unexplained infertility who admitted to the Infertility/IVF Clinic and 24 fertile women admitted to the Gynecology Clinic for other benign reasons were included in the study. Body mass indexes of these reproductive age women were measured and according to their fertility and body mass index; obese (BMI ≥ 25 kg/m²) 12 patients, non-obese (BMI: 18.5-24.9 kg/m²) 12 patients, 24 infertile women were included in the study. In the control group, obese (BMI ≥ 25 kg/m²) 12 patients, non-obese (BMI: 18.5-24.9 kg/m²) 12 patients, was formed by 24 fertile women. During the follicular phase (day 2/3 of menstruation) of the whole group (n=48), blood leptin hormone levels were measured at least 8 hours after fasting.

Results: While the mean age of the infertile group included in our study was 27 \pm 5, the mean age of the control group was 34 \pm 6. The mean BMI was 25.26 \pm 5.33 in the infertile group and 26.16 \pm 5.26 in the control group.

In the infertile group (n=24), the mean leptin level was 1.015 \pm 0.284 ng/ml, while in the fertile group (n=24) the mean leptin level was 0.937 \pm 0.150 ng/ml. There was no statistically significant difference between leptin levels of infertile and fertile groups (p=0.398).

The mean leptin level in the study and control groups was 0.961 \pm 0.154 ng/ml in obese women (n=24), while it was 0.991 \pm 0.287 ng/ml in non-obese women (n=24) in both study and control groups. There was no statistically significant difference between the leptin levels of the obese and non-obese groups (p=0.813).

The leptin levels of infertile and fertile individuals (n=24) were measured as 0.980 ± 0.163 and 0.941 ± 0.149 ng/ml respectively in the obese women, and no statistically significant difference was found between the values ($p=0.514$).

In the non-obese group, leptin levels of infertile and fertile individuals (n=24) were measured as $1,049 \pm 0,374$ and $0,933 \pm 0,158$ ng/ml, respectively, and no statistically significant difference was found ($p=0.551$).

Conclusion: In our study, there was no statistically significant difference in serum leptin levels in unexplained infertile patients and fertile women. Obese and non-obese did not change the findings and there was no statistically significant difference between the leptin levels of these groups.

Keywords: Unexplained Infertility, Leptin, Obesity, BMI

GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, doğurganlık hızına, bir kadının doğurgan olduğu dönem boyunca doğurabileceği ortalama çocuk sayısına, nüfus artışı veya düşüşüne etkili olmaktadır(1). Türkiye İstatistik Kurumu Mayıs 2018 verilerine göre, ülkemizde toplam doğurganlık hızı 1,99 çocuk ile nüfusun yenilenme düzeyi olan 2,1'in altında kalmıştır(2).

Çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünya çapında 186 milyondan fazla insan fertilite problemi yaşamaktadır(3). Yine bu sorunun dünyada üreme çağındaki çiftlerin %8 ila %12'sini etkilediği tahmin edilmektedir(4). Çiftler ve klinisyenler için infertilite durumunun teşhisi, araştırmaların başlamasına ve olası tedaviye yol göstermektedir.

İnsülin, glukokortikoidler ve tiroid hormonları gibi klasik endokrin organlardan gelen metabolik hormonların üreme aksını modüle ettiği uzun zamandır bilinirken, son 10 yılda klasik olmayan adipoz ve barsak gibi endokrin dokulardaki hormonların, üreme sisteminin metabolik düzenleyicileri olarak önemli rol oynadıkları gösterilmiştir(5-8).

Adipoz hormon leptinin tanımlanması, enerji dengesi ve üreme fonksiyonu için fizyolojik mekanizmalara ilişkin anlayışımızı değiştirmiştir. Bu çalışmadaki amacımız; açıklanamayan infertilite tanısı konmuş hastalarda dolaşımdaki açlık leptin seviyelerinin düzeylerini belirlemek, bu seviyelerin vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisi olup olmadığını göstermek, fertil kadınlardaki leptin düzeyleri ile kıyaslamak, infertilite ile leptinin dolaylı ilişkisinin olup olmadığını değerlendirmek, ilişki bulunduğu takdirde fertiliteye katkı sağlamaktır.

GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Yardımcı Üreme Teknikleri İzleme Komitesi 'ne göre infertilite; korunmasız, düzenli cinsel ilişkiye rağmen 12 ay veya daha fazla süreden sonra klinik bir gebelik oluşmaması olarak tanımlanan bir üreme sistemi hastalığıdır(9). Yine de, 35 yaş üstü kadınlarda tıbbi öykü ve fiziksel bulgulara dayanarak 6 ay sonra değerlendirme ve tedavi yapılabilir(10).

Demografik tanımı ise; korunma yöntemi kullanmayan seksüel aktif kadınların canlı doğum yapamamasıdır(11).

Subfertilite ise; her iki partnerin de fertilitelerinin azalmasına bağlı olarak gebelik ihtimalinin azalmasıdır(12). İnfertilite tanımı kısıtlı bir zaman aralığına dayanırken sterilite kalıcı bir infertilite halidir(1). Primer infertilite; daha önce canlı doğum ya da gebelik öyküsü olmaksızın yaşanan infertilitedir. Sekonder infertilite; başarıyla ya da spontan/indüklenen abortus, ektopik gebelik ile sonuçlanmış bir veya birden fazla gebelikten sonra yaşanan infertilitedir(1). Aynı sınıflandırma, gebeliğin başlangıcına katılımıyla ilgili olarak erkeklere uygulanabilir. Sekonder infertilite, dünyadaki en yaygın kadın infertilite şeklidir(13, 14). Sekonder infertilite en sık, hijyenik olarak güvenli olmayan ya da zayıf anne bakımı olan yerlerde post-partum ve post-abortif enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir(3).

Prevalans, belirli bir zaman aralığında tüm nüfus arasında infertilite yüzdesini ifade eder. Üreme çağındaki kadınlarda infertilitenin prevalansının batıda her yedi çiftten biri ve gelişmekte olan ülkelerde ise her dört çiftten biri olduğu tahmin edilmektedir. Güney Asya da dâhil olmak üzere dünyanın bazı bölgelerinde, bazı Sahra-altı Afrika, Orta Doğu ve Kuzey Afrika, Orta ve Doğu Avrupa ve Orta Asya da infertilite oranları %30'a ulaşabilir(15).

Erkeklerin infertilite vakalarının %20–30'undan tek başına sorumlu oldukları, ancak toplam vakaların %50'sine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Agarwal ve ark. bir çalışmada; erkek infertilite oranlarının Afrika ve Orta / Doğu Avrupa'da en yüksek olduğunu gösterirken, Kuzey Amerika, Avustralya ve Orta ve Doğu Avrupa için karşılık gelen oranlar sırasıyla %4.5-6, %9 ve %8-12 olduğunu göstermişlerdir(16).

1. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Spontan gebe kalma olasılığını etkileyen faktörler; (a) istemsiz infertilite süresi,(b) kadın partnerin yaşı, (c) hastalıkla ilişkili infertilite olarak 3 ana başlıkta incelenebilir(17).

1.1.İstemsiz İnfertilite Süresi

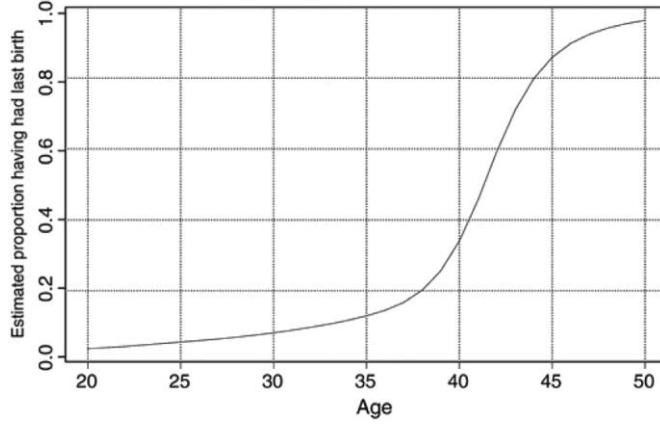
Çiftlerin herhangi bir kontrasepsiyon metodu kullanmadan seksüel ilişkide buldukları ay sayısı olarak tanımlanır. Prognoz hakkında bilgi verir.

Fertil dönemde düzenli bir ilişki ile gebeliklerin yüzde sekseni ilk altı siklusta meydana gelir. Menstrüel siklusun fertil penceresi sırasında ilişkide bulunulması, spontan gebelik olasılığını arttırır. Kalan yüzde yirmi çiftin iki çiftinden biri, sonraki altı siklusta kendiliğinden gebe kalacaktır. 12 başarısız siklustan sonra, çiftlerin %10'u infertil olarak tanımlanır, ancak aralarındaki spontan canlı doğum oranları ilerideki36 ayda %55'e ulaşır. 48 ay sonra, çiftlerin %5'i kesin olarak infertildir ve spontan gebe kalma şansı neredeyse sıfırdır(17).

1.2. Kadın Partnerin Yaşı

Altmışlı yıllardan beri annelik, biyolojik bir süreç yerine kişisel tercih durumu haline gelmiştir(18).Kadınlar, eğitim hayatına devam etmeyi ve bir meslek edinmeyi çocuk sahibi olmanın önüne geçirmiştir ki bunun sonucunda Batı toplumlarında olduğu gibi doğurganlığının ertelenmesi kaçınılmazdır(19).

Son yıllarda, birkaç Avrupa ülkesinde ilk doğumdaki ortalama anne yaşı30'a yaklaşmakta, hatta birçok kadın ilk çocuğunu 35 yaşında veya sonrasında doğurmaktadır. Çocuk sahibi olunması, doğurganlığın azalmaya başladığı 25-30'lu yaşlara hatta sonrasına ertelenmekte ve bu durum fertilitate problemini artırmaktadır. Fertil popülasyonun da kadınlar için son doğumda ortanca yaş 40-41 yıldır(20). Bu, yaşa bağlı doğurganlık azalmasının evrensel olduğunu göstermektedir. Yaşa bağlı doğurganlık kaybı Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Yaşa bağlı fertilité kaybı eğrisi (20) (Eijkemans, M.J., et al., Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. HumReprod, 2014;29(6): p.1304–12).

Eijkemans ve ark., fertilité kaybının 25 yaşında %4.5 tan, 30 yaşında %7'ye, 35 yaşında %12'ye ve 38 yaşında %20'ye yavaşça arttığını; daha sonra ise 41 yaşında hızlı bir şekilde yaklaşık %50'ye arttığını, 45 yaşında neredeyse %90'a ve 50 yaşında da %100'e yaklaştığını göstermişlerdir(20).

Yine her iki overde fetal yaşam boyunca depolanan oositlerin menopozdan bir 10 yıl sonraya kadar sürekli tükenmesi yaşa bağlı fertilité kaybını tarif etmektedir(21). Oosit kalitesinde üreme yaşı ile kötüleştiğinin bilinmesinin yanı sıra; prematür folikül seçimi, ovulatuar bozukluklarının artması, ovulasyon sıklığının azalması ve luteal fazın kısalması ile beraber hepsi gebelik oranlarını azaltmaktadır(22). Araştırmalar göstermektedir ki, çoğu kadın çocuk doğurmayı erteleyerek infertilite riskini arttırdığının farkında değildir(23).

Ayrıca birçok kadın, in vitro fertilizasyon (IVF) gibi seçeneklerin, yaşla ilişkili doğurganlık kaybını giderebileceğine inanmaktadır(24).

1.3.Hastalıkla İlişkili İnfertilite Nedenleri

Hastalıkla ilişkili infertilite nedenleri, aşağıda özetlendiği gibi tek bir cinseyete özgü olabilir ya da her iki cinsiyeti beraber etkileyebilir.

Kadınlarda görülen infertilite nedenleri

- Prematür ovaryan yetmezlik
- Polikistik over sendromu
- Endometriozis
- Uterin fibroidler
- Endometrial polip

Erkeklerde görülen infertilite nedenleri

- Testiküler yetmezlik
- Post-testiküler yetmezlik
- Diğer faktörler

Her iki cinste de görülen infertilite nedenleri

- Hipogonadotropik hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Siliyer fonksiyon bozuklukları
- Kistik fibrozis
- Enfeksiyon
- Sistemik hastalıklar
- Yaşam tarzı ilişkili faktörler/ hastalıklar

1.3.1. Kadınlarda görülen infertilite nedenleri :**1.3.1.1. Prematür ovaryan yetmezlik (POI):**

Kadınların yaklaşık% 1'inde görülmektedir. 40 yaş altı kadınlarda 4 aydan daha uzun süreli amenorenin eşlik ettiği bazal Folikül Stimulan Hormon (FSH)'un bir ay ara ile iki kez ölçümünün 40 mIU/ml'den yüksek saptanması ile karakterize ovaryan yetersizlik olarak tanımlanır(25).

Bu durum enfeksiyöz (örneğin kabakulak enfeksiyonundan sonra), genetik, otoimmün, metabolik (galaktosemi varlığında biyokimyasal hasardan dolayı), kemoterapi/radyoterapi veya cerrahiden (ooferektomi) sonra ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, çoğu durumda idiyopattır. POI'nin en sık görülen genetik nedeni Turner Sendromu'dur. POI'nin bir başka yaygın genetik nedeni, Fragil X'tir. Tam

mutasyon (> 200 CGG tekrarı) zekâ geriliği ve otizme neden olurken, 55 ila 200 CGG tekrarı prematür over yetmezliği ile sonuçlanır(22).

POI, antral folikül sayısındaki azalma ile karakterize edilir. Dolaşımdaki anti-Müllerien hormonunun (AMH) ölçümü, overlerde bulunan ve granülosa hücrelerinden salınan antral ve pre-antral foliküllerin sayısını yansıtmaktadır. Serum konsantrasyonu, overlerde gelişen folikül sayısı ile orantılıdır; böylece AMH, over rezervini değerlendirme için bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Fakat aynı yaşta bireylerdeki antral folikül sayısındaki farklılık nedeni ile AMH ölçümlerinin bireyler arası değişkenliği yüksektir(26). Ayrıca, etnik varyasyon göstermekte olup; Afrikalı-Amerikalı ve İspanyol kadınlarda Kafkasyalı kadınlardakinden daha düşük serum AMH seviyeleri gösterilmiştir(27).

1.3.1.2. Polikistik over sendromu ve anovülasyon :

Heterojen bir durum olan polikistik over sendromu (PKOS), kadınların % 5-10'unu etkileyen, kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur(28). Ovulasyon bozukluğunun yanı sıra IVF başarı oranları ile kanıtlandığı gibi, PKOS varlığında embriyonik implantasyon potansiyeli de azalmaktadır(22).

PKOS, Rotterdam kriterleri tarafından(29), aşağıdaki üç kriterden iki tanesinin varlığı ile oluşan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır;

- 1)Oligo-anovulasyon
- 2)Hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulguları
- 3)Ultrasonografide polikistik over görünümü; subkapsüler yerleşimli çapı 10 mm'den küçük 12 veya daha fazla overyan kistlerin olması.

PKOS'lu kadınlarda, anovülasyona katkıda bulunabilecek artmış küçük antral folikül sayıları ve granülosa hücrelerinin intrinsek karakteristik özelliklerine bağlı olarak belirgin yükselmiş AMH seviyeleri görülür(30). Metabolik ve ovulatuvar disfonksiyonu alevlendiren obezite, PKOS ile ilişkilendirilmiş olup, kilo kaybının ovulasyonu yeniden sağladığı ve hiperandrojenizmi azalttığı bulunmuştur(31). Ek olarak, fenotiplerdeki ırksal/etnik varyasyon ve yaşam tarzı ve kültürel faktörlerin PKOS'un metabolik sonuçlarında rol oynayabileceği düşünülmektedir(32). Ayrıca düşük sosyoekonomik durumun metabolik işlev bozukluğu ile karakterize PKOS

fenotipleriyle daha yakından ilişkili olduğuna(33) ve sosyoekonomik durum-PKOS birliğinin obez kadınlar arasında daha belirgin olduğuna dair bazı kanıtlar vardır(34).

1.3.1.3.Endometriozis:

Endometriozis, infertilite ile ilişkili patolojik bir pelvik inflamatuvar süreçtir. Endometriozise bağlı infertilitede mekanizmalar, adezyonlar ve fibrozis nedeniyle anatomik bozulmalardan endokrin anormalliklere ve immünolojik bozukluklara kadar uzanmaktadır(35). Yine IVF başarı oranları ile kanıtlandığı gibi, endometriozis varlığında da embriyonik implantasyon potansiyeli azalır(36). Üreme çağındaki kadınlarda endometriozisin gerçek prevalansı belirsizliğini korumaktadır. Nüfusa dayalı çalışmalarda endometriozisin tahmini genel prevalansı %0.8 ile %6 arasında değişmektedir; subfertil kadınlarda prevalans oldukça yüksek olup %20 ile %50 arasında değişmekte, ancak zaman içindeki periyodları ve hastaların yaşı ile önemli farklılıklar göstermektedir(35). Bazı çalışmalarda Asyalı kadınlar arasında endometriozis prevalansı daha yüksek bulunmuştur(37).

1.3.1.4. Uterin fibroidler :

Leiomyomlar kadın üreme sistemindeki en sık görülen selim tümörlerdir. Siyah kadınlarda daha sık, daha büyük ve daha fazla sayıda görülmektedirler(37). İnfertilite konusundaki rolleri hala sorgulanıyor olsa da, bugüne kadarki kanıtlar anatomik lokasyonun üreme sonuçlarıyla ilgili olabileceğini göstermektedir. Leiomyomların, endometriyal kavitenin anatomik distorsiyonu, anormal uterin kontraktilite, endometriyum kan akımının azalması ve endometriyum reseptivite değişikliği gibi fertilitiyi etkileyebileceği konusunda çeşitli olası mekanizmaları bildirilmiştir(38).

1.3.1.5. Endometriyal polip :

Endometriyal polip varlığında embriyonik implantasyon potansiyelinin azaldığı ve erken gebelik kayıpları kanıtlanmıştır(22). Cerrahi polipektomiye takiben implantasyon belirteçleri olarak; IGFBP-1, TNF-alfa ve osteopontininmid-sekretuar konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir(39).

1.3.2. Erkek fertilitatesini etkileyen faktörler

1.3.2.1. Testiküler yetmezlik:

Spermatogenezi bozan en sık neden testiküler disfonksiyondur(40). Testiküler disfonksiyon, konjenital, edinsel veya idiyopatik olarak alt başlıklara ayrılabilir. Konjenital yetmezlik anorşi, testis disgenezisi ve kriptorşidizm olarak ortaya çıkabilir. Genetik anomaliler sebep olmaktadır. Bazı araştırmalar, beyaz erkeklerin, siyah erkeklerden daha fazla kriptorşizm riski taşıdığını bildirmekte; bazı çalışmalarda ise farklılık bildirilmemiştir(41). En sık görülen iki genetik anomali Klinefelter sendromu (47 XXY) ve Y kromozom mikrolelesyonlarıdır. Klinefelter sendromunun prevalansı Türkiye de 500-600 erkek doğumda 1'dir(42).

Yetişkin Klinefelter hastaları hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterizedir, çoğunda yüksek FSH ve Luteinizing Hormon (LH) seviyeleri, düşük ve düşük-normal testosteron seviyeleri ve çok düşük serum inhibin B seviyeleri görülür.

Klinefelter, germ hücrelerinin tamamen yokluğundan dolayı geleneksel olarak infertil olarak tanımlansa da, bazılarında az sayıda spermatogonia spermatojenik süreci tamamlayarak olgun spermatozoa oluşmasını sağlayabilmektedir. Bu nedenle yardımcı üreme tekniklerini düşünmeden önce mutlaka semen analizi ile sperm oluşumu değerlendirilmelidir.

Testis dejenerasyonunun altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır. X kromozomunda bulunan ve inaktivasyondan kaçan genlerin artan ekspresyonu önemli bir rol oynayabilir. İmmatür sertoli hücreleri, puberte döneminde erişkin matür hücrelere dönüşmemekte, yaşla birlikte peritübüler bağ doku ve interstisyumda hiyalinizasyon artmaktadır. 12-14 yaşlarında, testislerde dev hiperplastik Leydig hücreleri görülmektedir. Testiküler dejenerasyon pubertenin başlangıcında hızlanmaktadır(43). Erkek cinsiyet belirleme bölgesi (SRY) Y kromozomunun kısa kolunda yer alırken, spermatogenezde rol oynayan önemli genler azoospermia faktör (AZF) bölgesi olarak bilinen uzun kolunun (Yq11) proksimal kısmında bulunur, bu bölge AZFa, AZFb ve AZFc alt bölgeleri olarak ayrılmıştır. Y kromozomunda bulunan bu genlerin mikrolelesyonlarıyla infertilite

arasında bağlantılar bulunmaktadır(44). Y kromozom mikrolelesyonları, infertil erkeklerin% 5-10'unda bildirilmektedir(45).

En yaygın mikrolelesyon, AZFc alt bölgesinde DAZ geninin delesyonu ile birlikte görülür ve orta ile şiddetli oligozoospermiye eşlik ederken, AZFa ve AZFb alt bölgelerinde görülen mikrolelesyonlar azoospermi ile ilişkilidir(46). AZFd bölgesi ise son yıllarda ayrı bir gen bölgesi olarak AZFb ve AZFc bölgeleri arasında tanımlanmaktadır. AZFd delesyonlu hastalar hafif oligospermiye veya sperm sayısı normal olmasına rağmen anormal sperm morfolojisine sahip olabilirler(47).

Kazanılmış testiküler yetmezlik ise travma, testis torsiyonu, orşit, eksojen faktörler (örneğin ilaçlar), endojen faktörler (örneğin, sistemik hastalıklar, varikosel) veya testiküler vasküler anatomiye zarar verebilecek cerrahi işlemlerden kaynaklanabilir. Varikoseller normal semen analizine sahip erkeklerin %11.7'sinde ve anormal semen analizine sahip erkeklerin %25.4'üne eşlik eder(40).

Varikoselin infertiliteye neden olduğu mekanizma hala bilinmemektedir. Negatif testiküler etkilerinden tek bir faktörün testiküler sorumlu olduğuna inanılmamakta, karmaşık bir patofizyolojik ağda, oksidatif stresin merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir(48). Oksidatif stres, nonspermatojenik hücreleri ve seminifer tübüllerin bazal laminasını etkileyerek apoptozun indükler, germ hücrelerine doğrudan veya dolaylı olarak zarar vermektedir. Reaktif oksijen türevleri ve total antioksidan kapasite dengesi değişimi, spermatozoa membranlarındaki yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak, spermlerin morfolojisi, hareketliliği ve dölleme kabiliyetlerinde değişiklikleri ortaya çıkarır(49).

Varikosel kaynaklı erkek kısırlığında rol oynayan diğer olası patofizyolojik mekanizmalar arasında skrotal hipertermi, hipoksi, renal ve adrenal metabolitlerin reflüsü, hormonal dengesizlikler ve antisperm antikörlerinin oluşumu bulunur(48).

1.3.2.2. Post-testiküler patolojiler:

Post-testiküler yetmezlik, ejakülatuar disfonksiyon veya sperm iletiminin obstrüksiyonundan kaynaklanmaktadır. Obstrüksiyon epididimde, vas deferens veya ejakülatör kanalda yer alabilir, edinsel ya da doğuştan olabilir(50).

Epididimal tıkanıklık, obstrüktif azosperminin en sık nedenidir. Doğuştan meydana gelen formları genellikle iki taraflı duktus deferens yokluğu ile birlikte.

Sonradan meydana gelen formlarında ise gonokokal ve klamidya enfeksiyonları en sık nedenlerdir. Diğer sebepler arasında travma ve cerrahi girişimler görülmektedir(40).

Vas deferensin bilateral kongenital yokluğu, Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyici (CFTR) gen mutasyonlarıyla ilişkilidir ve oligoastenozoospermi ile kliniğe başvuran erkeklerin yaklaşık %2'sinde mutasyon bulunmuştur(51). Amerikan Üroloji Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı yönergeye göre konjenital bilateral vaz deferens eksikliği bulunan erkekler, CFTR bakımından test edilmeli ve genetik danışmanlık verilmelidir(52).

Sinüzit-infertilite sendromu olarak da adlandırılan Young Sendromu, genital traktüsten sperm transportunun fonksiyonel obstrüksiyonuyla oluşan azoospermi ile bronşektazi, rinosinüzit gibi semptomların nadir bir kombinasyonudur(53).

Ejakülatör kanal obstrüksiyonları, post-testiküler yetmezlik vakalarının %1-3'ünde bulunur. Bu obstrüksiyonlar kistik veya post-inflamatuar olarak sınıflandırılabilir(54).

Kistik tıkanmalar genellikle doğuştan olup (Müllerian kanal kisti veya ürogenital sinüs / utriküler kistler), prostat ile ejakülatör kanallar arasında orta hatta yerleşir(55).

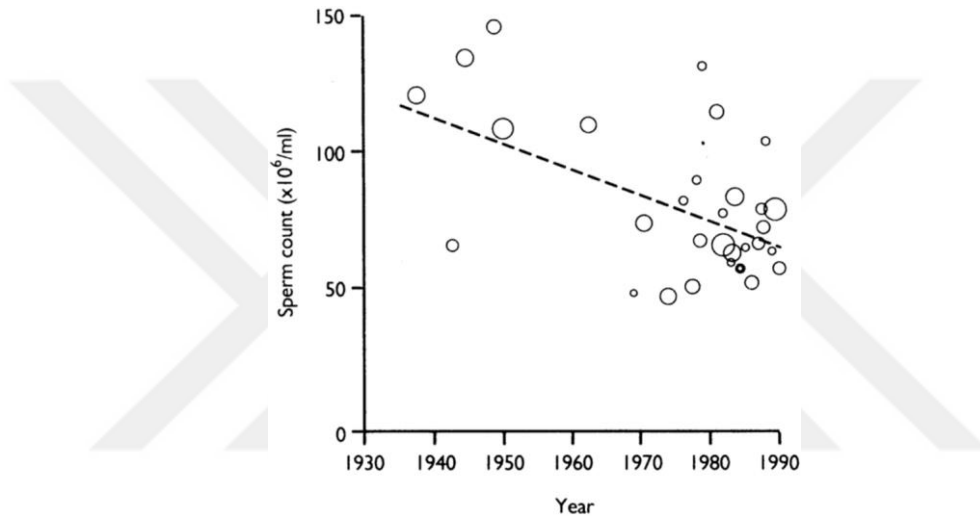
Postinflamatuar obstrüksiyon, enfeksiyon sonrası taş veya kalsifikasyonların oluşumu, cerrahi ve üretral girişimler gibi iatrojenik işlemlere bağlı sekonder olarak gelişen ejakülatör kanal obstrüksiyonlarıdır. Ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tanısında en önemli parametre semen analizidir. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda, fruktoz yokluğu, düşük volüm, asidik azoospermi kuraldır. Ancak parsiyel veya fonksiyonel ejakülatör kanal obstrüksiyonu olan olguların semen parametreleri, azoospermiden normospermiye kadar çok geniş bir yelpazede saptanabilmektedir. Ayrıca bu infertil hastalarda serum gonadotropin ve testosteron düzeyleri normal sınırlarda belirlenmektedir(40).

1.3.2.3. Diğer faktörler:

Standart semen analizinin değerlendirilmesinde DSÖ'nün belirlediği en düşük sınır değerler şöyle belirlenmiştir(56): semen volüm: 1.5 ml, sperm konsantrasyonu: 15 milyon spermatozoa/ml, total sperm sayısı: 39 milyon

spermatozoa/ejakulat, morfoloji: %4 normal morfoloji (Kruger strick), ileri hareketli sperm oranı: %32, total hareketli sperm oranı: %40.

Zaman içerisindeki sperm kalitesinin düşüşü bazı çalışmalar ile gösterilmiştir. Sistematik bir derleme,1938-1990 arasında yayınlanan 61 çalışmayı analiz ederek fertil erkeklerde ve fertilitesi bilinmeyen erkeklerde sperm konsantrasyonlarını değerlendirmiştir(57). Şekil 2'de gösterilen zaman aralığı boyunca ortalama sperm konsantrasyonlarında (113 milyon/ml'den 66 milyon/ml'ye) ve semen hacminde (3.40 ml'den 2.75 ml'ye) önemli bir düşüş gösterdiler.



Şekil 2. Ortalama sperm yoğunluğunun lineer regresyonu (Carlsen E., et al., Evidencefordecreasingqualityofsemenduringpast50years.BMJ,1992.305(6854): p.609–13).

Springart ve ark., 1976 ve 2009 yılları arasında sperm donörü olan 1114 fertil adayda semen kalitesinin zaman içerisindeki değişimini incelediler(58). Toplam sperm sayısında (443,2'den 300,2 milyona), hareketlilikte (%64'ten %49'a) ve canlılıkta (%88'den %80'e) önemli bir düşüş gözlemlerken, semen hacminde herhangi bir azalma bulamadılar. 1976 - 1997 arasında, normal morfolojiye sahip spermelerde %67'den %26'ya önemli bir düşüş ve 1998 ve 2009 arasında multiple anomali indeksinde sürekli yükseliş görülmüştür (1.19'dan 1.65'e). Her ne kadar bu çalışma 34 yıl boyunca semen parametrelerindeki çeşitli derecelerdeki düşüşü gösterse de, sınırlı bir popülasyondan fertil erkek nüfusunu içermektedir.

Ayrıca, Redmon ve ark., farklı ırk ve etnik kökene sahip erkeklerin semen parametrelerinde farklılıklar buldular; siyah erkeklerin semen hacmi, sperm

konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve toplam hareketli sperm sayısı için ortalama değerler beyaz ve İspanyol/Latino erkeklerinden anlamlı derecede daha dūřüktü(59).

Organohalojenler; flor, klor, brom veya iyot gibi 7A grubu elementlerden birini içeren organik bileşikler olup kanserojenlerdir. Bu kirleticilere maruz kalmanın erkek üreme işlevine olumsuz etkisi çevre-gen etkileşimi gösterilmiştir(60). Bu türden maruziyet erkek infertilitesi ile ilişkilendirilen androjen reseptör CAG tekrar uzunluğunun değişimine yol açmakta ve bu da semen kalitesine olumsuz yansımaktadır(60).

1.3.3.Her iki cinsi etkileyen nedenler

1.3.3.1.Hipogonadotropik hipogonadizm :

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) veya gonadotropin yetmezliği durumu olup, santral hipogonadizm, hipotalamik amenore veya WHO Grup 1 anovulasyon olarak da isimlendirilebilmektedir. Hipotalamustan GnRH azalma veya GnRH uyarısına hipofizin yanıtız kalması söz konusudur. Anovulasyon görülen kadınların %5-10'u bu gruba dâhildir. GnRH yetmezliğinin konjenital nedeni, GnRH salgılayan nöronların hipotalamusa doğru migrasyonunda ki defekt olduğu düşünölmektedir. Anosmi ile ilişkilili olabilir (Kallmann Sendromu; olfaktör nöron migrasyonu defekti ile birliktelik) ya da olmayabilir (normosmik idiyoPATİK hipotalamik hipogonadizm)(22). Genetik santral hipogonadizm erkeklerde kadınlardan daha sık görölmektedir; özellikle, Kallmann Sendromu'nun erkeklerde prevalansı 1/5000 olup, bu baskın durum açıkça kendini göstermektedir(61).

1.3.3.2.Hiperprolaktinemi:

Prolaktin, gonadotropin salgılanmasını inhibe ederek, anovölasyona yol açmaktadır(62). Prolaktinoma en sık görölen hipofizer tümördür ve hiperprolaktinemisinin de en sık nedenlerindedir. Serum prolaktin konsantrasyonu gebelikte, laktasyon sırasında ve stres ile fizyolojik olarak yükselir. Ayrıca dopamin antagonisti gibi ilaçlar, hipotiroidizm ve renal hastalıklarda patolojik olarak yükselebilir.

Erkeklerde hiperprolaktinemi düşük serum testosteron seviyelerine,

infertiliteye ve cinsel işlev bozukluğuna neden olur(63). Medikal olarak tedavi edilen hiperprolaktinemili 1607 hastanın geniş bir serisinde, erkeklerde prevalans yaklaşık 100.000'de 10, kadınlarda prevalans 100.000'de 30 olup pik prevalans yaş aralığı 25-34 olarak gösterilmiştir(64).

Souter ve ark., çalışmalarında, infertilitesi olan asemptomatik kadınlar arasında hiperprolaktineminin nadir olduğu sonucuna varmışlardır (yaklaşık %5).İnfertil erkek popülasyonunda prevalans ise bilinmemektedir(65).

1.3.3.3. Siliyer fonksiyon bozuklukları:

Fallop tüpünden sperm ve embriyo transportu için etkili siliyer aktivitesi gereklidir. Siliya aktivitesi patojenler veya inflamasyon nedeniyle zarar görebilmektedir. Ayrıca, primer bir siliyer yapı ve fonksiyon bozukluğu (Primer Siliyer Diskinezi (PCD)) durumunda, tubal transport bozulur, subfertiliteye ve gebelik kesesinin ektopik implantasyonuna neden olur(22). PCD'li erkeklerin çoğu, defektif sperm-flagella hareketinin sonucu olarak infertiliteye sahiptir. PCD, 10.000 ila 40.000 canlı doğumda yaklaşık 1 prevalansı olan nadir, otozomal resesif bir hastalıktır. Bazı coğrafi olarak izole edilmiş topluluklar veya etnik gruplar (Hollanda'daki Volendam popülasyonu, İngiliz Asya popülasyonu ve ABD'deki Amish ve Mennonite toplulukları), akrabalık nedeni ile daha yüksek bir PDC prevalansına sahiptir(66).

1.3.3.4. Kistik fibrozis:

Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Düzenleyici (CFTR) genindeki mutasyonlar hem erkek hem de kadın fertilitelerini etkilemektedir. Kistik Fibroz (CF), anormal mukus salgılanması ile karakterize bir durumdur. Bu hastalık tüm dünyadaki popülasyonları etkilemektedir, ancak kuzey Avrupa beyazlarında (yaklaşık 2500 kişiden 1'i) ve Aşkenazi Yahudileri'nde (yaklaşık 2270'de 1'i) daha yaygındır(67).

CF, üreme sisteminin epitel hücreleri üzerinde doğrudan bir etkisi olması nedeniyle kadınlarda subfertilite ile ilişkilidir. Kalın servikal mukus sperm penetrasyonunu bozar. Bikarbonat metabolizması üzerindeki etkisi fallop tüpü içindeki sperm kapasitasyonu ile ilgili daha fazla sorunlara yol açabilmesine rağmen, uterin kavite ve fallop tüpü işlevi üzerindeki etkisi daha azdır(68).

CF'li erkeklerde genellikle vas deferensin konjenital yokluğu görülür. Vas deferenslerin ve seminal veziküllerin hipoplazisi veya aplazisi bilateral veya tek taraflı olarak ortaya çıkabilir. Testiküler gelişim ve spermatogenezis genellikle bozulmaz(69).

1.3.3.5. Enfeksiyon:

Enfeksiyöz ajanlar farklı fertilitate bozukluklarına yol açar. Erkeklerde organ hasarına, inflamasyon mediatörleri aracılığıyla hücre hasarına, obstrüksiyona ya da spermatozoada bozulmaya yol açabilir(70). Kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalığa (PID) ve tubal obstrüksiyona neden olabilirler(22).

IVF başarı oranları ile kanıtlandığı gibi, hidrosalpinks varlığında embriyonik implantasyon potansiyeli azalır(71).

İnfertiliteye neden olan en yaygın bulaşıcı ajan Chlamydia trachomatis'tir, en fazla İspanyollarda görülmektedir (% 33,3)(72). Epidemiyolojik veriler geçirilmiş Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun hem kadınlarda hem de erkeklerde subfertilite ile ilişkisine işaret etse de(73), bildirilen çalışmalarda metodolojik konulardan kaynaklanması nedeniyle Chlamydia trachomatis'in erkek doğurganlığı üzerindeki etkisi tartışmalıdır(74).

Fallop tüpünü etkileyebilecek diğer bir patojen Neisseria gonorrhoea'dır(75). 2008 yılında, DSÖ, gonore görülme sıklığının Batı Pasifik Bölgesi (42.0 milyon vaka), Güneydoğu Asya Bölgesi (25.4 milyon) ve Afrika Bölgesi (21.1 milyon) olduğunu bildirmiştir. Avrupa Bölgesinde ise (53 ülke), 3.4 milyon gonore vakası tespit edildi(76). Ayrıca, gonore enfeksiyonunun üretral darlıklara neden olarak erkek fertilitasını azalttığı; fakat Avrupa ülkelerinde pek sık görülmediği gösterilmiştir(70).

1.3.3.6. Sistemik hastalıklar:

Sepsis veya ağır böbrek hastalığı gibi ağır sistemik hastalıkların embriyonik implantasyonu önlediği görülmüştür. Açıklanamayan infertilite veya tekrarlayan düşükler yaşayan kadınlarda genel popülasyona göre kontrolsüz diyabet, kontrolsüz çölyak hastalığı, D vitamini yetersizliği, aktif otoimmün koşullar ve subklinik hipotiroidizm gibi hastalıklar 5 kat daha fazla görülmektedir(77).

Kötü diyabetik kontrol ($HbA1c \geq 7\%$), bozulmuş sperm motilitesi (azalan progresif motilite) ve sperm anormal morfolojisi (çift kafa, yuvarlak ve uzun spermatidler ve sitoplazmik orta ve kuyruk parçaları) ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Metabolik sendrom, insülin direnci, santral adipozite, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, aterosklerotik hastalık ve düşük dereceli inflamasyon gibi birbiriyle ilişkili birçok faktörden oluşan karmaşık bir hastalık olup düşük sperm sayısına, bozulmuş hareketliliğe ve sperm morfolojisinin anormalliğine yol açabilir.

Hipertansiyonun da doğrudan veya ilacın yan etkisi olarak erektil disfonksiyona neden olabileceği bilinmektedir(78).

Tiroid hormon fonksiyonlarındaki bozukluk ya da normal tiroid fonksiyonu olan bir kadında tiroid antikörlerinin varlığında gebe kalma zorluğu, embriyoların tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ve erken gebelik kayıpları gösterilmiştir(79).

Otoimmün hastalıklar her iki cinsiyette fertilitiyi etkilemektedir(80).

Kronik böbrek yetmezliğinin de fertilitiyeye zararlı olacak yönde etkilediği bilinmektedir(81).

1.3.3.7. Yaşam tarzı ilişkili faktörler / hastalıklar:

1.3.3.7.1. Koit sıklığı:

Düzenli cinsel ilişki, mensten hemen sonra haftada iki ya da üç kez gerçekleşen, gebelikte önemli bir etkendir(82),(83).

1.3.3.7.2. Aşırı egzersiz:

Aşırı egzersizin ovulasyon sıklığında azalmaya, zayıf endometriyal gelişime ve amenoreye yol açtığı kanıtlanmıştır. Spor aktivitesinin erkeklerde semen kalitesini etkilediğine dair kanıtlar da gösterilmiştir. Rekreasyon sporcularında egzersiz, esasen olumlu ya da nötr etkilerle ilişkili görünmektedir. Buna karşın, yoğun antrenman, sperm konsantrasyonunu, hareketli spermelerin yüzdesini ve morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesini azalttığı için profesyoneller infertilite risklerinin farkında olmalıdırlar(84). Ayrıca, bazı sporcular anabolik steroidler almakta ve bu da hipotalamik-hipofiz-gonadal aksı (HPG aksı)'nı inhibe ederek hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır(85).

1.3.3.7.3. Stress:

Gaskin ve diğ.(86), hemşire popülasyonunda, uzun saatler (40 saat/haftadan fazla) çalışmanın gebe kalma süresini uzattığı, bu da yorgunluğun veya stresin azalmış fertilité ile ilişkisini göstermektedir. Erkeklerde de mental stres semen kalitesini etkilemektedir. Şiddetli depresyonun, testosteron seviyelerinin azalttığı, testiküler parakrin etkileşimlerini ve spermatogenezi etkilediği görülmektedir(87).

1.3.3.7.4. Sigara:

Sigara içmenin hem erkek hem de kadınlarda fertilité üzerinde iyi bilinen bir etkisi vardır. Sigara içen bir kadın için, dumandaki ağır metaller, polisiklik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve aromatik aminler; üreme fonksiyonunun her aşamasını, folikülojenez, steroidogenez, embriyo transportu, endometrial reseptivitesi, endometrial anjiyojenez, uterin myometriumu ve uterin kan akımını bozmaktadır(88). Erkeklerde sigara içmek sperm üretimini, hareketliliğini ve morfolojisini olumsuz yönde etkiler ve DNA hasarı riskinin artması ile ilişkilidir(89).

1.3.3.7.5. Esrar:

Kadınlarda, menstrüel siklusu bozmakta ve in vitro fertilizasyon sırasında toplanan oosit sayısının azalması ve prematürite riskinin artması ile ilişkilidir(90). Erkeklerde, 5 yıl boyunca haftada birkaç kez esrar tüketmek; seminalvölüm ejakülasyonunda azalmaya, spermatozoa sayısının azalmasına, sperm hiperaktivitesi ile motilite ve morfolojide değişikliklere ve fertilizasyon kapasitesinde azalmaya neden olur(91).

1.3.3.7.6. Alkol:

Alkol bilinen bir teratojen olarak, gebelik sırasında alınmasından kaçınılmalıdır fakat fertilité üzerindeki etkisi daha az açıktır. Alkolün fertilitéyi azaltabileceği potansiyel mekanizmalar; alkole bağlı östrojenlerde artış nedeni ile folikül uyarıcı hormon salgılanmasının azalması ve ovulasyonun bozulmasıdır(92). Birçok çalışmada, orta derecede alkol tüketimi olanlarda sperm sayıları üzerinde önemli bir etki gösterilemedi. Buna karşılık, kronik alkol tüketicilerinde,

spermatogenezde bozulma ve sperm sayısında ve testosteron seviyelerinde azalma gösterilmiştir(93).

1.3.3.7.7. Akraba evliliği:

Akraba evliliği; ikinci kuzenler veya daha yakın olan bir kadın ile erkek arasındaki evlilik olarak tanımlanır(94). Dünya nüfusunun yarısından fazlası akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde (Kuzey Afrika, Middel Doğu, Batı ve Orta Asya, Hindistan, Güney Amerika) yaşıyor. Tam tersi, Avrupa, Rusya, Kuzey Amerika ve Avustralya'da içinde bazı etnik ve dini azınlıklar var olmasına rağmen, akraba evliliği nadirdir(95).Gözlemsel bir çalışmada; akraba evliliğinden doğan kadınların infertilite ve prematür overyan yetmezlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(96). Erkeklerde bu tür bir bağlantı bildirilmemiştir. Akraba evlilikleri, kalıtsal resesif bozuklukların görülme sıklığını önemli ölçüde artırır, fertilite oranları ve tekrarlayan düşükler gibi bazı üreme ve gelişimsel sağlık parametrelerini etkiler(97).

2. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite (Aİ), standart değerlendirme sonucunda kadın ve erkekte infertilite nedeninin bulunamadığı durumdur. Diğer bir deyişle, tanıya ekartasyon ile ulaşılan infertilite nedenidir(98).

Hastalara açıklanamayan infertilite tanısını koymak için:

- I. Ovulasyonun objektif kanıtları
- II. Tubal açıklık
- III. Normal uterin kavitenin varlığı
- IV. Yeterli overyan rezervin olduğu
- V. Semen analizinin normal olduğu gösterilmelidir.

Açıklanamayan infertilitenin yönetimi:

Anamnez ve fizik muayeneden sonra çift yukarıdaki 5 temel başlık üzerinden değerlendirilmelidir;

I.Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir:

a) Hikaye: Düzenli menstruel siklus öyküsü olması büyük ölçüde ovulatuvar siklusların olduğunu gösterir. 21 günden kısa ve 35 günden uzun süren menstruel sikluslar genellikle ovulasyon bozukluğu ile birlikte dir. Düzenli adet gören bir hastada premenstruel dönem de karnın alt tarafında duyulan ağrı, meme değışiklikleri, servikal mukusun artışı ovulasyon olduğunu düşündürebilir(99).

b) LH monitorizasyonu: Ovulasyonun saptanmasında kullanılan diğ er bir yöntemde luteinizan hormon yükselmesinin ortaya konulmasıdır. Ovulasyon, LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10- 12 saat sonra gerçekleşir(100). ELISA yöntemiyle çalışan idrar LH kitleriyle LH yüksekliğı saptanabilmektedir. LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve birkaç saat sonra idrarda saptanabilir(101, 102). Yapılan bir çalışmada idrar LH kit sonuçları ile transvajinal ultrasonografide ovulasyonun görülmesi arasında %100 paralellik saptanmıştır(103).

c) Bazal vücut ısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren her sabah yataktan kalkmadan önce aynı saatte vücut ısı ölçülür. Bazal vücut ısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısı 36,5°C civarındadır. Preovulatuvar dönemde vücut ısı bu düzeydedir(104). Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından progesteron salınır(51). Progesteronun (P) termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3°C artış izlenir. Vücut ısısında luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır. Bunun sonucunda vücut ısısında menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusta monofazik düzen varsa bu anovulasyona işaret eder(105).

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Progesteron ölçümü, sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde (28 günlük bir siklusta 21-23. günler) yapılmalıdır. Luteal faz sırasında ölçülen serum progesteron değ erinin 10 ng/ml üstünde olması ovulasyon ve yeterli luteal faz olduğunu gösterir(106, 107). Ancak ovulatuvar faktör araştırmasında tek bir progesteron ölçümünün yeterli olmayabileceğini ve serum progesteron düzeyinin tam olarak endometrium cevabını göstermeyeceğini unutmamak gerekir(107, 108). Luteal faz yetmezliğı tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı >30 ng/ml ya da tek ölçümde >10 ng/ml ise luteal faz yetmezliğı yoktur(109).

e)Endometrial biyopsi: Geç luteal dönem, genellikle beklenen menstrasyondan 2-3 gün önce alınır. Novak kret veya pipel ile alınabilir. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Luteal fazı değerlendirmek için histolojik olarak tanımlanan gün, kronolojik gün ile karşılaştırılır. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür(110). Sekretuar endometrium görülmesi ovulasyonun olduğunu gösterir(111).

f)Ultrasonografik monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstrasyonun 3. günü transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir(104).

Spontan sıklularda, siklusun 5-7. günlerinde dominant follikül seçilir. Ovulasyona kadar 1-4 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir(112, 113). Ovulasyonda sonografik olarak: follikül kollabe olur, kenarları belirsizleşir, cul-de-sac da serbest sıvı gözlenir, follikülün internal ekojenitesinde artma izlenir(114).

II.Tubal açıklığın değerlendirilmesi

Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografidir (HSG). Siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80'lerde iken spesifitesi %90'a yakındır(115). HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. Tüpün distal kısmının obstrüksiyonu hidrosalpinks ile sonuçlanabilir. Hidrosalpinks oosit ve sperm transportunda bozulmanın yanı sıra, tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograd akımı sonucu embriyonun implantasyonunda da bozulmaya neden olmaktadır. Hidrosalpinksin ıkarılması İVF başarısını artırır. Hidrosalpinks olan kadınlarda İVF başarısı, salpenjektomi yapılan veya normal kadınlara yarı kadardır. Bu nedenle hidrosalpinks olan tüm kadınlara İVF'den önce salpenjektomi yapılması önerilir(116).

III. Uterus faktörü

Mekanik veya endometrial reseptivitede azalmaya bağlı implantasyon başarısızlığı infertilitede uterin nedenlerin temelini oluşturur(117).

a)Konjenital uterin malformasyonlar

Uterin septum en sık görülen konjenital uterin malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterin septum sıklığının fertil ve infertil kadınlarda benzer ve yaklaşık %1 olduğu saptanmıştır. Fakat tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha yüksek olduğu (%3-5) bulunmuştur. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tesbit edilmiştir(118).

b)Edinsel uterin malformasyonlar

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır(119).HSG veya TV-USG ile tanınabilirler.

İntrauterin yapışıklıklara (Ashermann Sendromu)optimal yaklaşım histeroskopik rezeksiyondur. Cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür. Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası %90 gebelik oranı tesbit edilmiş ve bu gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır(120).

IV.Overyan rezerv değerlendirilmesi

Over rezervi testleri, overyan folikül havuzunun büyüklüğünün ve kalitesinin (sonuçlardan çıkarım yapılarak) biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümlerini içermektedir. Biyokimyasal testler; FSH, östradiol (E2), inhibin B ve AMH gibi hem bazal ölçümleri, hem de klomifen sitrat (CC) gibi provakatif testleri içermektedir. Over rezervenin ultrasonografik ölçümleri antral folikül sayısı ve over hacmini içermektedir. Tek ideal bir yöntem yoktur, testlerin kombinasyonu en iyi değerlendirmeyi sağlar(121). Hiçbiri, kötüprognozu olan kadınların saptanmasında çok düşük bir duyarlılığa neden olan aşırı derecede anormal eşik değerler uygulanmadığı sürece, İVF sikluslarında gebeliği kesin olarak öngören araçlar değildir(122). Testler yaşlı kadınlarda gençler kadar olmasa da, prognostik değeri olan kötü yanıtı öngörmede değerlidir(123).

Bazal FSH düzeyi en basit ve hala en sık kullanılan over rezervi ölçümüdür. Siklusun 3.gününde ölçülen serum FSH düzeyi arttıkça, en yüksek E2 düzeyleri, toplanan oosit sayıları ve gebelik veya canlı doğum olasılığı giderek düşmektedir. Güncel testlerle, 10 IU/L'den daha yüksek FSH düzeyleri stimülasyona kötü yanıt öngörmede yüksek özgüllüğe sahiptir (%80-100), ancak bu kadınları saptamada duyarlılıkları genel olarak düşüktür (%10-30) ve eşik değer azaldıkça düşmektedir(124).

Bazal E2 düzeylerinin tek başına over rezervi testi olarak değeri düşüktür(125), ancak bazal FSH düzeylerinin yorumlanmasında ek bilgi sağlayabilmektedir. E2'de erken bir yükselme ilerlemiş folikül gelişimini ve dominant folükülün erken seçilmesini yansıtmaktadır ve FSH düzeylerini baskılayacak, dolayısıyla da, anormal overyan rezervini gösteren ve normalde açık olarak yüksek bir FSH düzeyini olasılıkla gizleyecektir. Bazal FSH normal ve E2 düzeyi yüksekse(>60-80 pg/ml), stimülasyona kötü yanıt alma olasılığı artmakta ve gebelik şansı azalmaktadır(126). FSH ve E2'nin her ikisi de yükselmişse, stimülasyona over yanıtı olasılıkla çok zayıf olacaktır.

Klomifen sitrat ile uyarılma testi, klomifen ile tedaviden (100 mg/gün, siklusun 5-9. günlerinde) önce (siklusun 3.gününde FSH ve E2) ve sonra (siklusun 10.gününde FSH), bariz şekilde yükselmiş 10.gün FSH düzeyi, tek başına bazal FSH ve E2 düzeyleri ile değerlendirildiğinde gözden kaçabilecek azalmış overyan rezervi olan kadınları saptayabilmektedir ve daha yüksek duyarlılığa, ancak daha düşük özgüllüğe sahiptir(127).

İnhibin B birincil olarak foliküler faz sırasında küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgınmaktadır ve bu nedenle over rezervi testi olarak bir değerinin olması beklenmekte fakat, serum inhibin B düzeyleri eksojen GnRH veya FSH uyarımına yanıt olarak yükselmekte ve menstrüel sikluslar arasında ve sırasında büyük değişkenlik göstermektedir(124), bu nedenle over rezervinin güvenilir bir ölçümü olarak kabul edilmemektedir.

AMH, primordiyal foliküller gelişmeye başladığında ve 2-6mm çapa ulaşmış gelişmeleri bittiğinde, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir(128). Düzeyleri gonadotropinlerden bağımsızdır ve sikluslar arasında az değişkenlik göstermektedir(129). Düşük AMH eşik değerlerinin

(0.2-0.7 ng/ml) uyarıma kötü yanıtı (<3 folikül veya <2-4 oosit) öngörmeye özgüllüğü %40-97, duyarlılığı %78-92, pozitif prediktif değeri %22-88, negatif prediktif değeri %97-100 bulunmuştur, ancak gebeliği öngörmeye ne duyarlı ne de özgül olduğu kanıtlanmamıştır(130).

Histolojik çalışmalar overlerdeki küçük antral folikül sayılarının kalan primordiyal foliküllerle orantılı olduğunu ortaya koymuştur(131). Bu nedenle antral folikül sayısı (ultrason ile her iki overde 2-10 mm ölçülen antral foliküllerin toplam sayısı) over rezervinin dolaylı ama yararlı bir ölçümüdür(132).

Over hacmi (uzunluk×genişlik×derinlik×0.52), beklenildiği gibi folikül tüketiminin artması ile azalmaktadır(133). Genellikle toplanan oosit sayısı ile koreledir, ancak gebelikle değildir(134). Düşük over hacminin (<3 ml) overyan stimülasyonuna yanıtı öngörmeye özgüllüğü yüksektir (%80-90), duyarlılığı değişmektedir (%11-80) (135). Genel olarak over hacmi, bir over rezerv testi olarak çok sınırlı klinik yarara sahiptir.

V.Semen analizi

Semen örneği 2-7 günlük bir cinsel perhiz sonrası alınmalıdır. 1-2 hafta ara ile en az 2 sperm örneği alınmalıdır. İdeal semen toplama metodu masturbasyon ile temiz bir kutuya alınmasıdır. Semen örneği toplandıktan sonra bir saat içinde incelenmelidir(56). Aynı hastaya ait farklı semen örneklerinin doğru biçimde karşılaştırılmasının yapılabilmesi için, örnek toplamadan önceki cinsel perhiz süresinin sabit tutulması önem taşır(136). Cinsel perhiz süresince gün başına sperm sayısında %25 artış olur, sperm motilite ve morfolojisinde değişiklik olmaz. Bu süre bir haftayı geçerse motilitede azalma bildirilmiştir. Sperm örneği dışarıdan laboratuara getirilecekse vücut ısısında ve 1 saat içinde ulaştırılmalıdır(56).

Standart semen analizinin değerlendirilmesinde DSÖ'nün belirlediği en düşük sınır değerler şöyle belirlenmiştir(56): semen volüm: 1.5 ml, sperm konsantrasyonu: 15 milyon spermatozoa/ml, total sperm sayısı: 39 milyon spermatozoa/ejakulat, morfoloji: %4 normal morfoloji (Kruger strick), ileri hareketli sperm oranı: %32, total hareketli sperm oranı: %40.

Açıklanamayan infertil çifte yaklaşımda kullanılacak diğer testler:

Açıklanamayan infertilite yönetiminde laparoskopinin rutin olarak yapılmasının fertiliteye katkısı yoktur(137). Kadında PİD veya pelvik cerrahi öyküsü, anormal HSG bulgusu, veya pelvik/periadneksiyal adezyon varlığına işaret eden semptomlar (disparoni vb.) varlığında faydası olabilir. Standart değerlendirmede saptanamayan hafif endometriozis olgularının araştırılması için laparoskopi yapılmasının fertiliteye katkısı kısıtlıdır(138-140).

Histeroskopi intrauterin lezyonların tanısı ve eş zamanlı tedavisi için gold standart testtir. Ancak açıklanamayan infertilite nedeniyle değerlendirilen çifte yapılmasının fertilitayı artırıcı etkisi gösterilememiştir. Ancak ilk basamak yaklaşımda değil, USG ve HSG gibi diğer tanı testlerinde patoloji saptandığında yapılmalıdır(141).

3. Metabolizma, Üreme ve Leptin

Üreme, erkek ve dişi normal fizyolojik ve anatomik yapı arasındaki etkileşime dayanan karmaşık bir süreçtir; bu süreci bozan herhangi bir faktör infertiliteye neden olabilmektedir.

Metabolizma ve üreme arasındaki yakın ilişki her iki cinsiyette de mevcuttur. Anoreksi/kaşeksi gibi aşırı zayıflıktan morbid obeziteye uzanan bozulmuş enerji hemostazının puberte zamanı ve fertilita problemleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Enerji hemostazı bozulduğunda organizmanın vazgeçilmez fonksiyonları için üreme fonksiyonu bastırılır. HPG aksının olgunlaşması ve işlevi vücut yağ depolarının büyüklüğü ile ilişkilidir(5, 62).

İnsülin, glukokortikoidler ve tiroid hormonları gibi klasik endokrin organlardan gelen metabolik hormonların üreme aksını modüle ettiği uzun zamandır bilinirken, son 10 yılda klasik olmayan adipoz ve barsak gibi endokrin dokulardaki hormonların, üreme sisteminin metabolik düzenleyicileri olarak önemli rol oynadıkları gösterilmiştir(5-8, 142).

Frisch ve ark. tarafından 1970'lerde böyle bir bağlantının bilimsel formülasyonu "kritik yağ kütlesi" hipotezi ile kristallendirildi. Adipoz dokudan salınan leptinin hipotalamus üzerinden pubertenin başlamasında önemli role sahip olduğu gösterildi ve bu alandaki ilerleme ile pubertal matürasyondan geçebilmek,

doğurganlığa erişebilmek ve yetişkinlikte üreme fonksiyonunu sürdürebilmek için eşik leptin düzeylerinin sağlanması gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte pubertede; kızlarda, muhtemelen östrojenin etkilerini uyarıcı nedeniyle leptin konsantrasyonları artmaya devam ederken, testosteronun inhibe edici etkileri nedeniyle, VKİ artışına rağmen erkeklerde leptin konsantrasyonları azalmaktadır(143).

1994'te Zang ve ark.'ları tarafından(144) farelerde obeziteden sorumlu gen olan ob geni tanımlanmıştır. Leptinin tanımlanması, enerji dengesi ve vücut ağırlığının kontrolü için fizyolojik mekanizmalara ilişkin anlayışımızı değiştirdi. Leptin; enerji bolluğunun işareti olarak, vücut yağ depolarının büyüklüğünü farklı nöroendokrin akslara (üreme sistemi dâhil) bağlayan bir nöroendokrin entegratör olarak tanımlandı. Leptin beyaz adipoz doku (WAT) miktarıyla orantılı olarak salgılanmakta olup, dolaşımdaki konsantrasyonu farklı vücut sistemlerine gerçek yağ depoları hakkında bilgi vermektedir.

Başlangıçta leptinin yalnızca beyaz adipoz dokuda sentezlendiği düşünülmüş, daha sonraki araştırmalar leptinin ayrıca bir miktar kahverengi yağ dokusu, plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından salgılandığı gösterilmiştir(145).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunmaktadır. Leptin aktivitesinden sorumlu olan serbest formdur ve yapılan tıbbi çalışmalarda obez insanlarda leptin büyük oranda serbest şekilde bulunduğu, bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışı tespit edilmiştir. Bu da obezite oluşumunda asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak düşünülmüştür(146).

Leptin düzeyini belirleyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. VKİ, vücut yağ oranı total yağ dokusu kitlesi deri kalınlığı veya yaşa bağlı olarak kadınlardaki leptin düzeyi erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksek olmasının yanında erkeklerde de testosteronun leptin seviyesini baskılaması bu durumda rol oynayan bir faktördür(146).Leptin yarı ömrü, insanlarda yaklaşık 25 dakika, farelerde ise 1-3 saat arasındadır. Leptin konsantrasyonları enerji yoksunluğuna karşı çok hassastır. 3 günlük aç kalma konsantrasyonları başlangıç seviyesinin% 10'una düşürür(147).

Leptinin büyük bölümü böbrekler tarafından ve karaciğer tarafından atılır. Leptin plazma düzeyi sabit olmamakla birlikte sirkadian varyasyonu göstermektedir. Leptin günün farklı zamanlardaki miktarı tespit için yapılan çalışmalarda değişiklik göstermiştir(148). Yapılan bir çalışmada leptin seviyelerinin öğleden sonra yükselmeye başladığı ve gece yarısından sonra en yüksek seviyelere ulaşır, gün doğumuna doğru en düşük seviyelere indiği bildirilmiştir(149). Ancak başka bir çalışmada gece yarısı ile sabah erken saatleri arasında en yüksek, öğleden sonra ise en alt seviyelere inmekte olduğu bildirilmiştir(150). Leptinin gece uykusu sırasında iştah azaltıcı etkisi olduğu, geceleyin artmasının gün boyunca devam eden gıda alımı ve hiperinsülinemi etkisi ile olabileceği açıklanmaktadır(151).

Leptinin hipofiz düzeyinde doğrudan gonadotropin sekresyonu üzerindeki uyarıcı etkisi 1997'de rapor edilmişti(151), daha sonra 2002'de yapılan in vivo çalışmalar(151), leptinin hipotalamusa infüze olarak, GnRH (ve LH) sekresyonunu uyarabildiğini, bu tür uyarıcı etkilerin eşik değerinde ortaya çıktığı ve doza bağımlı olmadığı ve önceden aç kalmış sadece düşük leptin seviyelerine sahip sıçanlarda belirgin olduğu, leptinin GnRH sisteminin merkezi kontrolünde izin verilen bir etkisinin varlığını güçlendirdiğini göstermiştir(152). Bununla birlikte, leptinin eylemlerinin doğrudan GnRH nöronları üzerinde mi gerçekleştirildiği veya ara nöronal yollardan iletilip iletilmediği bu ilk veri seti ile çözülmedi ve aktif bir araştırmaya konu oldu. İlginç bir şekilde, son on yıldır, GnRH nöronlarının gonadotropik sistemi kontrol eden ve seks steroid geri bildirimine aracılık eden nöroendokrin ağları için merkezi olmasına rağmen, gerçekte bazı önemli regülatörlerinin işlevsel reseptörlerinin bulunmadığı bilinmektedir (örnek; östrojen reseptörü ER- α , östradiol'ün geribildirim etkilerinden sorumlu reseptör alt tipi)(153). Bu nedenle, GnRH nöronlarının dolaylı yollardan metabolik düzenlenmesini düşünmek anlamsız olmaz(154).

Fonksiyonel genomiklerin kullanılmasıyla, GnRH nöronlarının regülasyonunda leptinin indirekt predominant etkisini destekleyen güçlü kanıtlar sağlanmıştır. Nitekim leptin reseptörlerinin (LepR'lerin) bütün nöronlardan koşullu eliminasyonu erkek ve dişi farelerde puberte blokajına ve infertiliteye neden olmasına rağmen, LepR'lerin GnRH nöronlarından seçici olarak ablasyonu, kadınlarda puberte başlangıcını aynı zamanda da fertilitiyi muhafaza ettiği

görülmüştür(155). Bu bulgularla uyumlu olarak, leptinin intraserebral uygulanması ile, pre-ovuluar gonadotropin salınımının oluşumunda kanıtlanmış rolleri olan hipotalamik bölgelerde (örneğin; anteroventral periventricular (AVPV) nükleus) STAT-3 ekspresyonu belirgin bir şekilde uyarıldı, bu etki GnRH nöronlarında tespit edilemedi(155).

Baştan sona bu gözlemler, bu nöronal popülasyonun fizyolojik koşullarda fonksiyonel LepR'lerden yoksun olduğunu gösterdi; zaten bu olasılık primatlar ve kemirgenlerde önceki beyin ekspresyon çalışmaları ile de desteklenmişti(156,157).

Yukarıdakilerle birlikte, bazı deneylerise leptin üreme düzenlemesinin bir kısmının doğrudan GnRH nöronları üzerinde gerçekleşebileceğini öne sürdü. Bu doğrudan etki tarzını destekleyen kanıtların, hipotalamik kültürler veya GnRH nöronal hücre dizeleri kullanılarak yapılan çalışmalardan ortaya çıktığı ve bunların fizyolojik koşulları tam olarak taklit edemeyeceği vurgulanmaktadır. Ölümsüzleştirilmiş GnRH salgılayan hücre dizisini (GT1-7) kullanan çalışmalar, GnRH hücrelerinin, düşük leptin dozlarına cevap olarak saptanabilir GnRH salınımı ile LepR'leri eksprese ettiği fikrine yol açtı(158). Benzer şekilde, bu hücre dizisi çalışmaları, insülin gibi diğer metabolik sinyallerin GnRH nörosekresyonunun doğrudan kontrolünde rolü olabileceğini öne sürdü(159) .

Tüm bu yukarıda özetlenen fonksiyonel genomik veriler, leptin veya insülinin bu gibi doğrudan GnRH etkilerinin üremenin metabolik kontrolündeki fizyolojik ilişki ile ilgili ciddi şüpheler doğurmaktadır. Leptinin GnRH nöronal aktivitesini modüle ettiği dolaylı mekanizma, sağlık ve hastalıkta üreme ve metabolik sistemlerin karşılıklı kontrolü ile ilgili hem temel hem de translasyonel olarak kesin bilgi elde etmenin bir aracı olarak aktif araştırma konusu olmuştur. Bu bağlamda, son yıllarda GnRH nöronlarının metabolik kontrolünde leptin ve Kiss1 nöronları arasındaki potansiyel etkileşimi değerlendirmek amacıyla oldukça fazla dikkat gösterilmiştir(160).

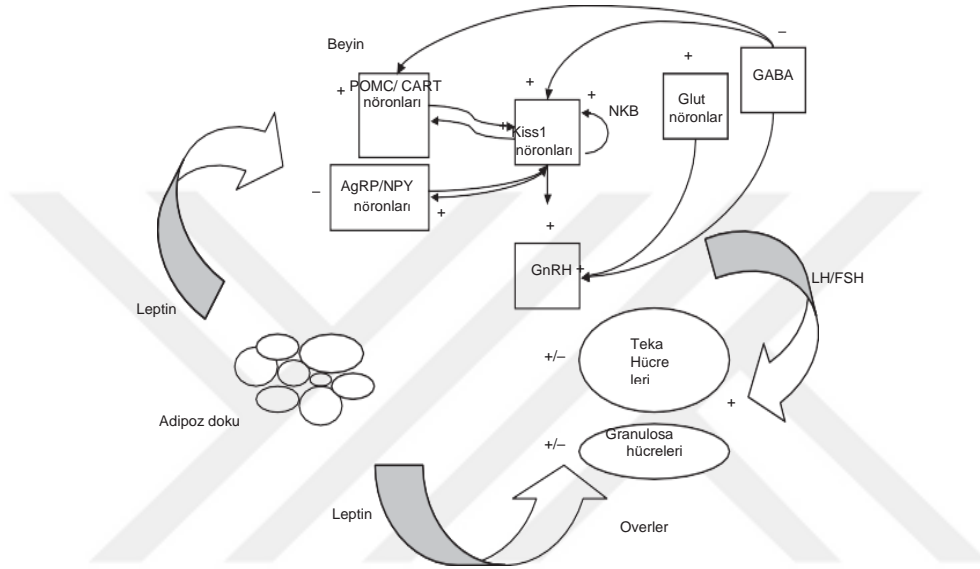
Leptin doğrudan ve dolaylı olarak arkuat nükleustaki (ARC) Kiss1 nöronlarını uyararak, kisspeptinleri salgılayarak, gonadotropin salgılayan hormonu (GnRH) nöronlarını uyarmaktadır(161).Hipotalamik arkuat çekirdek (ARC), leptinin metabolik etkilerine aracılık etmede temel rolleri olan birkaç nöron grubu içerir. Bunlar arasında, hem pro-opiomelanokortin (POMC) hem agouti ile ilişkili protein

(AgRP)/nöropeptid Y'yi (NPY) ifade eden nöronal popülasyonların karşılıklı bağlı olduğu ve enerji dengesinin fizyolojik kontrolü için vazgeçilmez olduğu iyi bilinmektedir(162). POMC ve AgRP/NPY nöronları, leptin fizyolojisinde tamamlayıcı fonksiyonları ile birlikte, farklı LepR eksprese eden hücrelerin popülasyonlarını içerir. POMC ürünü a-MSH'nin (katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olan bir melanokortin aile üyesi olan α melanosit stimulan hormonu), melanokortin reseptörleri (MC3R ve MC4R) üzerinden inhibitör eylemler (gıda alımının baskılandığı, yağ dokusu artışının sınırlandırıldığı) bildirilmiş olmasına rağmen, gonadotropik eksen üzerinde predominant uyarıcı etki gösterir(163). a-MSH'nin, bir GnRH nöron alt kümesinin elektriksel aktivitesini arttırdığı ve POMC nöronal terminallerinin GnRH nöronları ile sinaps oluşturduğu görülmüştür(164). Bu bulgularla, POMC nöronları, leptinin metabolik etkilerinin doğrudan GnRH nöronlarına aktarılmasına katkıda bulunabilir. Buna uygun olarak, POMC geninde genetik inaktivasyon olan fareler veya MC3R ve MC4R'yi kodlayan genlerin inaktivasyonu erişkin yaşlarda subfertiliteye neden olduğu gösterilmiştir(165,166). Ancak, başka bir çalışmada POMC nöronlarından LepR'lerin silinmesi, bu nöronal popülasyonun leptinin üreme etkisini iletmeye önemli bir rol oynadığını savunan herhangi bir üreme bozukluğuna neden olamadı(167). Ancak, bu hücrelerden leptin ve insülin reseptörlerinin kombine eliminasyonu, overlerde foliküler anormallikleri, östrojen döngüsünün düzensizliklerini ve dişi farelerde doğurganlığın geç başlayan bozulmalarını indükledi; erkek farelerde de subfertilite tespit edildi(168). Bu bulgular, POMC nöronlarının, leptin ve insülinin kombine etkilerinin GnRH nöronlarına aktarılmasındaki rolünü ortaya koyacaktır, ancak bu nöronal popülasyon, yalnızca leptinin GnRH etkilerini iletmek için elzem olmayabilir; henüz netleşmeyen bir fizyolojik ilişki barındırmaktadır.

Öte yandan, son kanıtlar, leptin yetmezliği ile ilişkili üreme bozukluklarına aracılık etmede AgRP nöronlarının rol oynadığını göstermiştir. Leptin-yoksun ob/ob farelerinde AgRP-eksprese eden nöronların ablasyonu doğurganlığı geri getirdi, bu da, leptin yokluğunda, AgRP ekspresyonunun HPG aksının bastırılmasından sorumlu olan negatif bir sinyal ilettiğini göstermektedir(169).

Benzer şekilde, dişi db/db farelerde AgRP ablasyonunun pubertal başlangıç, doğurganlık ve laktasyon zamanlamasını kurtardığı gösterilmiştir(170,171). AgRP

nöronları, oruç, aşırı egzersiz ve laktasyon gibi negatif enerji balansı veya ob/ob farelerdeki gibi baskılanmış puberte ve fertilitate durumlarında seviyeleri yükselen nöropeptid NPY ile birlikte salgılanır(172,173). Bu gibi yüksek NPY seviyeleri bu koşullarda gözlemlenen üreme defektlerine katkıda bulunur(159).



Şekil 3. Leptinin HPG aksı ile etkileşimlerinin şematik gösterimi. Leptin, POMC/CART ve Glut nöronlarını uyarır ve AgRP/NPY ve GABA nöronlarını merkezi olarak üremeyi modüle etmesini engeller. Yumurtalıklarda, leptinin metabolik duruma bağlı olarak farklı etkileri olabilir. **AgRP**; Agouti İlişkili Peptid, **CART**; Kokain-Amfetamin Regüle Edici Transkript, **FSH**; Folikül Stimülasyon Hormonu, **GABA**; Gama-Aminobütirik Asit, **Glut**; glutamat, **GnRH**; Gonadotropin Salgılayıcı Hormon, **LH**; Luteinizeyan Hormon, **NKB**; nörokinin B, **NPY**; nöropeptid Y, **POMC**; Pro-opiomelanocortin.

Hipotalamik ventral premamiller çekirdeğin (PMV) üreme kontrolünde rol aldığı uzun zamandır bilinmektedir. PMV, üreme fonksiyonu ile ilgili beyin bölgelerine ve bu bölgedeki LepR eksprese eden hücreler ile doğrudan GnRH nöronlarına bağlanmaktadır(174,175). Önceki çalışmalar, seksüel kokuların PMV nöronlarını uyardığını ve bu bölgeyi hedefleyen eksitotoksik lezyonların, koku-bağımlı LH sekresyonunu önlediğini ve kemirgenlerde dişi döngüsünü bozduğunu göstermiştir(160). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, LepR-yoksun farelerin PMV nöronlarındaki LepR'nin yeniden aktifleşmesinin puberteyi yeniden sağladığını ve

dişilerde fertilitiyi arttırdığını bildirmiştir(176). Bu bulgular, PMV yollarının, leptinin reproduktif etkilerini iletmede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Son zamanlarda, fonksiyonel genomik (Cre-LoxP) yaklaşımlar kullanılarak, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlardan LepR'nin spesifik eliminasyonunu gerçekleştirerek, leptinin GnRH nöronları üzerindeki modülatör etkileri, ara nöronları ve transmitterleri daha iyi karakterize etmeye yönelik çabalar sarf edilmiştir. Bu çalışmalar, muhtemelen leptinin bu nöronların inhibitör GABA çıkışını azaltarak üreme işlevinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, çok yeni bir çalışma GABAerjik nöronlar üzerindeki leptin etkilerinin doğurganlığın korunması için gerekli olduğunu göstermiştir; Bu nedenle, GABA nöronları, leptinin GnRH nöronal fonksiyonu üzerinde etkisinin birinci dereceden aracılığı olarak görünmektedir(177).

Buna karşılık, yapılan aynı deneylerde, şaşırtıcı bir şekilde, leptinin erkek ve dişi fertilitésinin metabolik regülasyonundaki etkisi için glutamat nöronları üzerinden doğrudan etkisinin elzem olmadığı açıkça ortaya koyuldu(177). Yukarıdaki GABAerjik yolların önemini daha da destekleyen son araştırmalar gösterdi ki; GABAerjik nöronlardan LepR'lerin eliminasyonu, pubertal progresyon için gerekli olan GABA inhibisyonunun fizyolojik baskılamasını bozmakta ve bu etki, Kiss1 nöronlarının modülasyonu yoluyla gerçekleşiyor gibi görünmektedir(178). Gelecekteki çalışmalar, GABAerjik, leptin-duyarlı nöronların bu tür popülasyonunun kesin fenotipini, GnRH nöronlarının metabolik kontrolündeki temel rolleri ve dolayısıyla fertilitiyi belirleyebilir.

Son deneysel çalışmalardan biri ise preoptik bölgeyi (POA), leptin sinyalleme ve GnRH nöronal fonksiyonunun entegrasyonu için yeni bir yer olarak tanımladı(179). Bu çalışmada, nitrik oksit (NO) sentezleyen nöronların POA popülasyonunun hem Kiss1 nöronlarını düzenlediği, hem de leptini algılama kapasitesine sahip olduğu, böylece metabolik/vücut ağırlığı bilgisinin GnRH nöronlarına iletildiği gösterilmiştir. Birlikte, bu veriler, yukarıda belirtilen NO ve leptin duyarlı nNOS nöronlarının ayrı popülasyonunun, metabolik sinyallerin nöroendokrin beyine hızlı entegrasyonu ve iletimi için gerekli olduğu konusundaki fikri ortaya çıkarmaktadır. Bu gözlemler, "klasik" leptin hedefleri dışındaki nöronal

popülasyonların, adipoz hormonunun üreme etkilerine aracılık etmedeki katkısını vurgulamaktadır.

Leptinin HPG aksının kontrolünde birincil etki bölgesi beyin ve özellikle de hipotalamus olsa da, gonadlar dahil olmak üzere üreme sisteminin diğer seviyelerinde de leptinin ek eylemleri gösterilmiştir(180). Fareler ve insanlar dâhil olmak üzere farklı türler üzerinde çok sayıda çalışma, leptinin HPG aksının merkezi (hipotalamik) seviyelerindeki majör uyarıcı/izin verici etkisine zıt olarak, leptinin over steroid sentezi üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermiştir(181,182). Bununla birlikte, leptinin insan ve fare overlerinde aromataz aktivitesi ve/veya östrojen sekresyonu üzerindeki uyarıcı etkileri de bildirilmiştir(183). Steroid akut düzenleyici (StAR) proteininin seviyeleri ob/ob farelerdeki overlerde daha düşük görüldü; bu da, leptin yokluğunda azalmış stereidogenez anlamına gelmektedir(184).

Leptinin, over fizyolojisi üzerinde net bir fikir birliğine varılamamıştır; hem erken foliküler gelişimi ve ovulasyonu bozduğu, hem de oosit olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir(185,186). Leptin eksikliği olan farelerde gonadotropinlere foliküler cevabın azalmış olduğu görünürken, yetişkin farelerde süper-ovulasyon protokolleri sırasında gonadotropinlerle birlikte leptin uygulanması, overyan cevabı ve oosit yeteneğini artırmış olduğu gösterilmiştir(187). Tersine, son zamanlarda, anti-leptin antikorlarının uygulanması ile endojen leptinin nötrleştirilmesinin farelerdeki primordial folikülden primer foliküllere geçişi kolaylaştırdığı gösterilmiştir, bu da, leptinin overdeki folikül gelişiminin inhibitörü olarak rol oynayabileceğini göstermektedir(188). Bununla birlikte, yenidoğan farelere leptin antagonisti uygulaması, primordial folikül havuzunun şiddetli bir şekilde azalmasına neden olduğu da gösterilmiştir(189). Aynı zamanda erkek yetişkin farelerde leptinin testislerde testesteronu suprese ettiği gösterilmiştir(190,191). Farelerde leptin yokluğu bozulmuş spermatogenez ve artmış germ hücre apoptozu ile ilişkili bulunmuştur; fakat bu durum leptin eksikliği olan farelerin hipogonadotropik durumuna bağlı olabilir(192).

Yetişkin erkek farelere günlük leptin uygulanmasının sperm sayısında azalmaya ve anormal sperm fraksiyonunun artmasına yol açtığı gösterilmiştir(192).

Leptinin gonadotropik eksen ve gonad üzerindeki karmaşık rollerine yönelik mevcut olan deneysel ve klinik kanıtlarla birlikte bir hipotez öne sürülmüştür; enerji

yetersizliğinin sinyaline neden olan alt-eşik leptin seviyeleri, hipotalamusun defektif fonksiyonu ile üreme fonksiyonunun baskılanmasına sebep olmaktadır, açıktan açığa yükselmiş leptin seviyeleri de gonadlar üzerinde doğrudan inhibe edici etkilere neden olabilir(180).

Obez erkeklerde hiperleptinemi ve testis steroidogenezi için azalmış testosteron salgılanması arasındaki bağlantıyı açıklamada, leptinin doğrudan inhibitör sinyal olduğu görülmekte(193) ve yine morbid obezitenin kadında da doğrudan anovülasyona yol açtığı gösterilmiştir(194).

Gebelikte, annede büyüyen fetüsün enerji talepleri ile başa çıkmak için önemli metabolik adaptasyonlar zorunlu hale gelmektedir. Gebelik sırasında dolaşımdaki leptin düzeyleri yükselmekte ve HPG aksı bastırılmaktadır. Dolaşımdaki leptin seviyesindeki yükselmenin anne VKİ'ndeki fizyolojik artıştan önce gelmesi, bu gestasyonel artışın maternal yağ dokusundan ziyade placentadan üretiminin artmasından kaynaklandığını gösteren güçlü kanıtlar elde edilmiştir(195,196). Ek olarak, dolaşımdaki leptin seviyelerinin doğumdan 24 saat sonra büyük ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Gebe ob/ob farelerde yapılan ilk çalışmalarda, leptinin gebe kalma, implantasyon, fetal büyüme ve doğumda vazgeçilmez olduğu öne sürülmüştü; sonraki çalışmalarda, bir leptin antagonistinin intrauterin enjeksiyonları implantasyonu bloke ettiğinde, leptinin normal implantasyon süreci için önemli olduğunu ve toplam blastokist sayısını artırma kapasitesine sahip olduğunu gösterilmiştir(197,198). Dikkat çekici bir şekilde, insan çalışmaları kord kanındaki leptin seviyeleri ile fetal büyüme arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir(199,200). Plasental leptin, fetal-maternal diyalogda önemli bir rol oynamakta, nutrisyenlerin maternal-fetal taşınmasını modüle etmekte, özellikle amino asitler ve lipidler için önemli rol oynamakta ve fetal nutrisyonel gereksinimlere adaptasyonlara katkıda bulunmaktadır(201). WAT'de pro-enflamatuar bir sinyal olarak işlev gören leptin, obez gebeliklerde plasenta inflamasyonuna katkıda bulunabilir ve bu, stromada aktive edilmiş makrofajlar tarafından IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açabilmekte ve sonuç olarak plasental hasar ve disfonksiyona sebep olmaktadır.

PKOS ile leptin konusundaki araştırmalar oldukça heterojen olup; bazı çalışmalar PKOS hastalarının yüksek leptin seviyelerine sahip olduğunu ve hatta

WAT'de leptin mRNA ekspresyonunun arttığını bildirmiş olsa da, bu alanda yayımlanan makalelerin çoğu, PKOS ve kontrol grubu arasında dolaşımdaki leptin seviyelerinde kesin değişiklikler tespit edememiştir(202-204). Ayrıca, PKOS'ta daha yüksek leptin düzeyleri ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Fakat, PKOS hastalarının %50'sinden fazlasını oluşturan obez alt grubunda, değişken derecelerde hiperleptinemi gösterebileceği tahmin edilebilir. Ayrıca, leptinin PKOS hastalarının çoğunda görülen insülin direnci ve hiper-androjenizmin durumuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür(205). PKOS'da leptinin patofizyolojik etkisi için mekanizmalar over fonksiyonunu doğrudan etkileme kapasitesinin ötesine geçmektedir. Yukarıda bahsedilmiş olduğu gibi leptinin, gonadotropik eksenin uyarılmasına olanak vermek için merkezi seviyelerde etki ettiği gösterilmiştir; Kontrol grubu ve PKOS hastalarında da leptin ve LH düzeyleri arasında pozitif bir ilişki tanımlanmıştır(202).

Daha yüksek leptin seviyeleri ile ilişkili erken başlangıçlı şişmanlarda, HPG aksı ve muhtemelen Kiss1 nöronlarının daha erken aktivasyonu söz konusu iken, sürekli uzun hiperleptinemi durumu, hipotalamik Kiss1 nöronlarının baskılanmasına sebep olup, ovulasyon bozuklukları gibi PKOS hastalarındaki fenotipik manifestasyonlara katkıda bulunabilmektedir(206).

Obezite ile ilişkili infertilite geliştirmeye yatkın olan DBA/2J dişi farelerde yapılan son çalışmalar, diyet ile indüklenen obezitenin ARC ve AVPV'de kisspeptin ekspresyonunu baskıladığını gösterdi(207). Yakın zamandaki bir çalışmada, diyet ile indüklenen obez erkek farelerin ARC'sinde Kiss1 ekspresyonunun inhibisyonu için kanıtlar elde edildi, bu da merkezi hipogonadizm hali geliştirmektedir(208).

Bu bulgular, genel olarak, hiperleptineminin HPG aksı üzerindeki ve özellikle Kiss1 sistemi üzerindeki etkisinin, leptin seviyelerinin yükseklik derecesine, süresine ve ayrıca gelişim sırasındaki bu zamanlamasına bağlı olabilecek değişken sonuçlarını göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak SUAM İnfertilite/IVFKliniği'nde gerçekleştirildi. Dr. Zekai Tahir Burak SUAM Etik Kurulu'ndan 28.12.2018/11 nolu karar ile onay alındı(EK1). Daha önceden yapılan bir çalışmada sağlıklı kadınlarda leptin düzeyi 31.2 ng/dl olarak tespit edilmişti(209). Çalışmamızda bu düzeyde yüzde 10 farklılığı tespit edebilmek için G*Power (G*Power v3.0.10, Universitat Kiel, Kiel, Germany) yazılımı ile % 0.5 alfa hata payı , % 90 power, effect size=1.07 olmak üzere her iki gruba ayrı ayrı alınması gereken örneklem büyüklüğü en az 20 olarak hesaplandı. Biz de çalışma grubumuzu İnfertilite/IVF Kliniği'ne başvuran açıklanamayan infertilite tanısı almış 24 hasta ve Jinekoloji Kliniği'ne diğer benign sebeplerden başvuran 24 fertil kadın ile oluşturduk.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

1. Çalışma grubu olarak; 20-40 yaş arası İnfertilite/IVF Kliniği'ne başvurmuş, açıklanamayan infertilite tanısı konmuş hastalar (1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalmamış, son 6 ay içerisinde yapılan HSG ile normal tubal açıklık ve normal kavitenin varlığı gösterilmiş, FSH<15 (menstrüel siklusun 2/3.günü)(210), normal AFC (erken foliküler fazda 4'ten fazla antral folikül sayısı), normal semen analizi (ml'de 15 milyon sperm, %32 hızlı ileri hareketli , % 4 normal morfoloji (2010 World Health Organization kriterleri)), düzenli adet gören/ ≥ 3 defa ovülasyon indüksiyonu ile ovülasyonun gerçekleştiği kanıtlanan hastalar)

2. Kontrol grubu olarak; 20-40 yaş arası Jinekoloji Kliniği'ne genel kontrol ve pap smear kontrolü amacı ile başvurmuş olan fertil kadınlar (infertilite öyküsü olmayıp en az bir canlı doğumu olanlar)

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
2. Takip için uygun olmayan hastalar
3. Ciddi nörolojik, kardiyak ve renal gibi sistemik hastalığı olan hastalar
4. Akut- kronik enfeksiyon geçirmekte olan hastalar
5. Sigara içen hastalar
6. Medikal tedavi almakta olan hastalar

Çalışma grubuna alınan açıklanamayan infertilite tanısı konulmuş hastalarda;

- Spontan ovülasyonun gerçekleştiği;
 - siklusun luteal fazında (28 günlük bir siklusta 21-23. günler) ölçülen serum progesteron değerinin 10 ng/ml üstünde olan
 - seri sonografilerde ovülasyon gösterilen (follikülün kollabe olup, kenarlarının belirsizleştiği, cul-de-sac da serbest sıvı gözlemlendiği, follikülün internal ekojenitesinde artma)

veya

- En az 3 siklus klomifen sitrat ile indüksiyon protokolü uygulandıktan sonra yapılan seri sonografilerde ovülasyonun gösterilmesine rağmen gebeliğin oluşmadığı ortaya konmuştu.

Başka bir infertilite nedeni bulunmayan infertil gruptaki tüm hastalara luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), 30 yaş ve üstü olan hastalara anti-Müllerian hormon (AMH) ölçümleri yapılmıştı. Ayrıca, foliküler faz sırasında (adetin2/3.günü) TV-USG ile her yumurtalıkta en az 5 antral folikül (AFC) gözlenmişti. Tüm hastaların, tiroid fonksiyon testi (TSH: 0.38-5.33uIU/ml) ve Prolaktin (3,34-26,7 ng/ml) düzeyleri normaldi.

Aralık 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında İnfertilite/IVF Kliniği'ne kontrole gelen, çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan,aydınlatılmış onamları alınan gönüllü hastalardan,serum leptin düzeyleri için, en az 8 saatlik açlık sonrasında,saat 8:00-9:00 arasında, brakiyal venden 2 cc venöz kan kuru tüpe alınarak 30 dakika içerisinde laboratuvara götürüldü.Nüve (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş, Ankara, Türkiye) NF800 santrifüj cihazlarında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alındı ve analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Tüm bu hastaların yaş, boy, kilo, sigara kullanımı, bilinen hastalıkları, mevcut medikal tedavileri, geçirilmiş cerrahi öyküsü, obstetrik öyküleri kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ), kg / m² olarak hesaplandı.

Power analizine göre, açıklanamayan infertilite tanısı alan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan,24 açıklanamayan infertil hasta, VKİ'lerine göre leptin

düzelelerinde bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek için, karşılaştırılabilir olması açısından, örneklem genişliğini n=12 olarak hesapladıktan sonra, kan örneği alınan çalışma grubundaki tüm kadınlar, Excel üzerinde sıralanarak numaralandırıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen numaralara karşılık gelen kadınlar çalışmaya alınarak, VKİ'lerine göre 12'si obez, 12'si nonobez olmak üzere iki alt gruba ayrıldı;

GRUP 1: İnfertil, obez VKİ \geq 25 kg/m², (n=12)

GRUP 2: İnfertil, non-obez VKİ:18.5-24.9 kg/m², (n=12)

Aynı şekilde, Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran fertil kadınlardan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, aydınlatılmış onamları alınan, 24 gönüllü kadın, VKİ'lerine göre leptin düzeylerinde bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek için, karşılaştırılabilir olması açısından, örneklem genişliğini n=12 olarak hesapladıktan sonra, kan örneği alınan çalışma grubundaki tüm kadınlar, Excel üzerinde sıralanarak numaralandırıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen numaralara karşılık gelen kadınlar çalışmaya alınarak, VKİ'lerine göre 12'si obez, 12'si nonobez olmak üzere iki alt gruba ayrıldı;

GRUP 3: Fertil, obez VKİ \geq 25 kg/m², (n=12)

GRUP 4: Fertil, non-obez VKİ: 18.5-24.9 kg/m², (n=12)

Kontrol grubundan alınan tüm örnekler de aynı şekilde, Nüve (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş, Ankara, Türkiye) NF800 santrifüj cihazlarında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, serum örnekleri eppendorf tüplerine alındı ve numunelerin hepsi analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

Daha sonra, tümnumuneler analiz amacı ile CE ISO9001:2005, MSDS sertifikalı, E 1559 Hu katalog numaralı, Shanghai, Çin menşeli, Bioassay Technology Laboratory(BT Lab) Human Leptin Elisa kitleri ile Baran Medikal (West Gate Residence Konutkent Mahallesi, 3028.cadde, B Blok No:58, Çankaya, Ankara, Türkiye) Laboratuvarında, yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra Robonic Automatic Elisa Plate (Hindistan) yıkama cihazı ile yıkamayı takiben Robonic Automatic Elisa Plate Analyser (Hindistan) okuma cihazı ile immunoassay 450 dalga boyu yöntemiyle değerlendirildi. ELISA çalışmalarının sonuçlarından örneklerdeki Leptin düzeylerinin hesaplanmasında bir bilgisayar istatistik programı olan Microsta kullanıldı. Konsantrasyonları bilinen standartlardan

elde edilen Optik Dansite (OD) değerlerinden yararlanıldı. OD değerleri regresyon-korelasyon analizine tabi tutularak örneklere ait konsantrasyonlar hesaplandı. Saptayabildiği en düşük konsantrasyon 0.021ng / ml, eğri aralığı 0.05ng / ml- 10ng / ml idi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Korelasyon analizlerinde verilerin normal dağılıma uygunluk durumları değerlendirilerek Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen tüm kadınların (n=48) yaş ortalaması 30±6 iken, infertil grubun yaş ortalaması 27±5 (20-36), kontrol grubun yaş ortalaması 34±6 (20-39) idi. Çalışmada fertil grupta bulunan kadınların yaş ortalamaları, infertil grupta bulunan kadınların yaş ortalamalarına kıyasla yüksek olarak bulunmuştur (p<0.001).

İnfertil ve fertil gruptaki kadınların demografik verileri Tablo 1'de sunuldu. Ortalama VKİ, infertil grupta 25,26±5,33 (18,7-38,4) iken, kontrol grupta 26,16±5,26 (18,5-35,2) idi. Çalışma grubunun vücut kitle indeksleri yaşla değişmiyor idi (r:0,281; p:0.053).

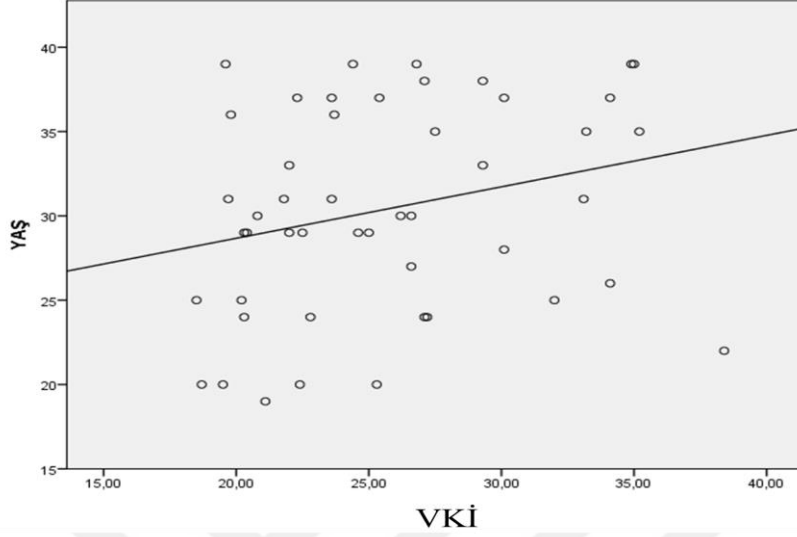
Tablo 1. İnfertil ve fertil gruptaki kadınların demografik verileri

	İnfertil Grup1-2						Fertil Grup3-4						P Değeri		
	Ort.±SD	Min.	Max.	Otn	Pers.25	Pers.75	Ort.±SD	Min.	Max.	Otn	Pers.25	Pers.75			
YAŞ	27±5	20	36	29	24	31	34±6	20	39	37	30	38	<0,001		
VKİ(kg/m ²)	25,26±5,33	18,7	38,4	24,3	20,6	28,25	26,16±5,26	18,5	35,2	25	22,15	29,7	0,464		
GRAVİDA	0	1	0	2	0	0	0	2	1	8	2	1	3	<0,001	
PARİTE	0	1	0	2	0	0	0	2	2	1	8	2	1	3	<0,001
YAŞAYAN	0	1	0	2	0	0	0	2	2	1	8	2	1	3	<0,001
ABORT	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,155
FSH (mIU/mL)	6,71	1,87	4	12,4	6,39	5,47	7,54	-
TSH (uIU/ml)	2,63	0,74	1,7	4,75	2,44	2,16	2,9	2,38	1,22	0,38	5	2,18	1,53	3,3	0,201
PRL (ng/ml)	16,72	6,04	3,35	26,19	17,61	12,88	21,18	11,81	5,64	4,37	24,23	10,27	8,13	13,58	0,005
AMH (ng/ml)	3,3	1,47	1,24	5,78	3,11	1,96	4,29	-
P (ng/ml)	8,36	6,67	0,09	21,6	7,8	2,38	13,47	-

Kısaltmalar: VKİ; Vücut Kitle İndeksi, FSH; Folikül Stimulan Hormon, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, PRL; Prolaktin, AMH; Antimülleryen Hormon, P; Progesteron, Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, Min.; Minimum, Max.; Maksimum, Otn; Ortanca, Pers.25; Persentil 25, Pers.75; Persentil 75.

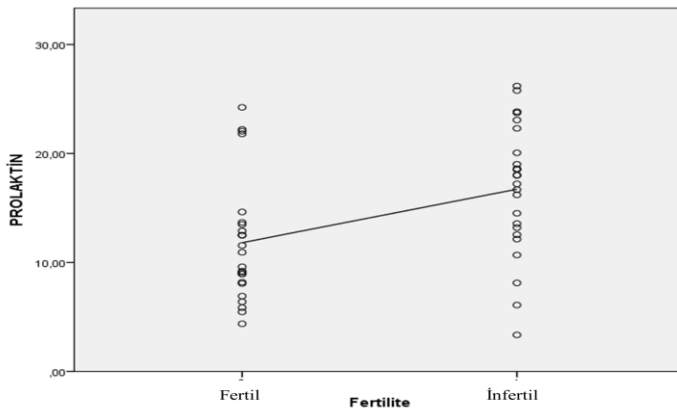
İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

İnfertil ve fertil gruba alınan kadınların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin dağılımı Şekil 4’te sunuldu.



Şekil 4. İnfertil ve fertil gruba alınan kadınların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin dağılımı

Her iki grup arasında abort sayısı, TSH değerleri arasında fark saptanamazken (her biri için $p>0.05$), bazal FSH, AMH ve P değerleri kontrol grubunda bakılmadığı için değerlendirilmemiş ve analiz kapsamına alınmamıştır. Prolaktin düzeyi infertil kadınlarda anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.005$). İnfertil ve fertil gruba alınan kadınların prolaktin düzeylerinin dağılımı ise Şekil 5’de sunulmuştur.



Şekil 5. İnfertil ve fertil gruba alınan kadınların prolaktin düzeylerinin dağılımı

Çalışma grubunda obez (n=24) ve nonobez (n=24) gruba alınan kadınların gebelik ve fertilité durumları ile ilgili bazı özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2. İnfertil ve fertil kadınların obezite durumlarına göre verileri

OBEZİTE	Obez Grup1-3						Nonobez Grup2-4						P Değeri		
	Ort.±SD	Min.	Max.	Otn	Pers.25	Pers.75	Ort.±SD	Min.	Max.	Otn	Pers.25	Pers.75			
YAŞ	32±6	20	39	32	27	37	29±6	19	39	29	25	35	0,215		
VKİ(kg/m ²)	29,98±3,91	25	38,4	29,3	26,7	33,65	21,44±1,79	18,5	24,6	21,5	20	22,65	<0,001		
GRAVİDA	2	2	0	8	1	0	3	1	1	0	3	1	0	2	0,166
PARİTE	2	2	0	8	1	0	3	1	1	0	3	1	0	1	0,2
YAŞAYAN	2	2	0	8	1	0	3	1	1	0	3	1	0	1	0,2
ABORT	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,613
FSH(mIU/mL)	6,48	1,19	4	8	6,88	5,76	7,25	6,94	2,4	4,25	12,42	6,02	5,47	8,43	0,843
TSH(uIU/ml)	2,32	0,9	0,38	4,18	2,33	1,86	2,58	2,69	1,09	0,95	5	2,62	1,8	3,34	0,288
PRL (ng/ml)	14,62	6,38	4,37	26,2	13,5	10,14	20,4	13,9	6,31	3,35	25,78	13,1	8,53	18,77	0,592
AMH(ng/ml)	3,14	1,44	1,65	4,75	3,12	1,88	4,29	3,44	1,59	1,24	5,78	3,11	2,46	5,3	0,731
P (ng/ml)	3,19	3,56	0,09	8,21	1,36	0,31	6,95	12,5	5,61	4,79	21,6	12,1	8,73	16	<0,001

Kısaltmalar: VKİ; Vücut Kitle İndeksi, FSH; Folikül Stimulan Hormon, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, PRL; Prolaktin, AMH; Antimülleryen Hormon, P; Progesteron, Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, Min.; Minimum, Max.; Maksimum, Otn; Ortanca, Pers.25; Persentil 25, Pers.75; Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

Obez ve nonobez grup arasında yaş ortalaması, gravida, parite, yaşayan çocuk, abort sayısı, bazal FSH, TSH, Prolaktin, AMH değerleri arasında fark saptanamazken (her biri için p>0.05), P değerleri nonobezgrupta daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (p=0.001).

Çalışma grubuna alınan 4 grupta toplam 48 kadının gebelik ve fertilité durumları ile ilgili bazı parametreleri incelendiğinde, 4 grup arasında abort sayısı, bazal FSH, TSH ve AMH değerleri arasında fark izlenmemektedir (her biri için p>0.05). Dört gruba alınan tüm kadınların gebelik ve fertilité durumları ile ilgili bazı özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm kadınların gebelik ve fertilité verilerinin değerlendirilmesi

		Ort.	±SD	Min.	Max.	Otn	Pers.25	Pers.75	P değeri
YAŞ	infertil-obeZ	27	4	20	33	27	24	30	<0,001
	infertil-nonobeZ	28	5	20	36	29	22	31	
	fertil-obeZ	37	3	30	39	37	35	39	
	fertil-nonobeZ	31	7	19	39	31	25	37	
GRAVİDA	infertil-obeZ	0	1	0	2	0	0	1	<0,001
	infertil-nonobeZ	0	0	0	1	0	0	0	
	fertil-obeZ	3	2	1	8	3	1	3	
	fertil-nonobeZ	2	1	1	3	2	1	2	
PARİTE	infertil-obeZ	0	1	0	2	0	0	1	<0,001
	infertil-nonobeZ	0	0	0	1	0	0	0	
	fertil-obeZ	3	2	1	8	3	1	3	
	fertil-nonobeZ	2	1	1	3	1	1	2	
YAŞAYAN	infertil-obeZ	0	1	0	2	0	0	1	<0,001
	infertil-nonobeZ	0	0	0	1	0	0	0	
	fertil-obeZ	3	2	1	8	3	1	3	
	fertil-nonobeZ	2	1	1	3	1	1	2	
ABORT	infertil-obeZ	0	1	0	2	0	0	1	0,231
	infertil-nonobeZ	0	0	0	1	0	0	0	
	fertil-obeZ	0	0	0	0	0	0	0	
	fertil-nonobeZ	0	0	0	1	0	0	0	
FSH (mIU/mL)	infertil-obeZ	6,48	1,19	4	8	6,88	5,76	7,25	0,817
	infertil-nonobeZ	6,94	2,4	4,25	12,42	6,02	5,47	8,43	
	fertil-obeZ	
	fertil-nonobeZ	
TSH (uIU/ml)	infertil-obeZ	2,37	0,44	1,84	3,56	2,37	2,12	2,48	0,352
	infertil-nonobeZ	2,89	0,89	1,7	4,75	2,76	2,31	3,34	
	fertil-obeZ	2,26	1,22	0,38	4,18	2,16	1,29	3,3	
	fertil-nonobeZ	2,49	1,26	0,95	5	2,18	1,62	3,46	
PRL (ng/ml)	infertil-obeZ	16,85	6,24	6,09	26,19	16,26	12,35	23,02	0,037
	infertil-nonobeZ	16,6	6,1	3,35	25,78	17,61	14,7	19,54	
	fertil-obeZ	12,4	5,95	4,37	24,23	11,72	8,65	14,15	
	fertil-nonobeZ	11,23	5,5	5,46	22,04	9,08	7,49	12,7	
AMH (ng/ml)	infertil-obeZ	3,14	1,44	1,65	4,75	3,12	1,88	4,29	0,668
	infertil-nonobeZ	3,44	1,59	1,24	5,78	3,11	2,46	5,3	
	fertil-obeZ	
	fertil-nonobeZ	
P (ng/ml)	infertil-obeZ	3,19	3,56	0,09	8,21	1,36	0,31	6,95	0,003
	infertil-nonobeZ	12,5	5,61	4,79	21,6	12,09	8,73	16	
	fertil-obeZ	
	fertil-nonobeZ	

Kısaltmalar: VKİ; Vücut Kitle İndeksi, **FSH;** Folikül Stimulan Hormon, **TSH;** Tiroid Stimulan Hormon, **PRL;** Prolaktin, **AMH;** Antimülleryen Hormon, **P;** Progesteron, **Ort.±SD:** Ortalama±Standart Deviasyon, **Min.;** Minimum, **Max.;** Maksimum, **Otn;** Ortanca, **Pers.25;** Persentil 25, **Pers.75;** Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

Çalışmaya alınan infertil kadınlarda (n=24) 1,015±0,284 (0,671-2,146) ng/ml olarak değerlendirilirken, fertil kadınlarda (n=24) leptin düzeyi ortalaması 0,937±0,150 (0,552-1,139) ng/ml şeklinde ölçülmüştür. İnfertil ve fertil kadınların (n=48) leptin düzeyleri arasında istatistik olarak bir fark bulunamamıştır (p=0.398).

Çalışma grubunda obez kadınlarda (n=24) leptin düzeyi ortalaması 0,961±0,154 (0,671-1,242) ng/ml olarak değerlendirilirken, non-obez kadınlarda (n=24) 0,991±0,287 (0,552-2,146) ng/ml şeklinde ölçülmüştür. Obez ve non-obez kadınların (n=48) leptin düzeyleri arasında istatistik olarak bir fark bulunamamıştır (p=0.813). Tüm gruptaki fertil-infertil ve obez-nonobez kadınların leptin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4 ve 5'te verildi.

Tablo 4. Tüm gruptaki kadınların fertilité durumlarına göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması

LEPTİN (ng/ml)		Ort.±SD	Min.	Max.	Otn.	Pers.25	Pers.75	P Değeri
Fertilite	İnfertil Grup1-2	1,015±0,284	0,671	2,146	1,012	0,825	1,073	0,398
	Fertil Grup3-4	0,937±0,150	0,552	1,139	0,968	0,830	1,032	

Kısaltmalar: Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, **Min.;** Minimum, **Max.;** Maksimum, **Otn;** Ortanca, **Pers.25;** Persentil 25, **Pers.75;** Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

Tablo 5. Tüm gruptaki kadınların obezite durumlarına göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması

LEPTİN (ng/ml)		Ort.±SD	Min.	Max.	Otn.	Pers.25	Pers.75	P Değeri
Obezite	Obez Grup1-3	0,961±0,154	0,671	1,242	1,006	0,816	1,081	0,813
	Nonobez Grup2-4	0,991±0,287	0,552	2,146	0,982	0,875	1,061	

Kısaltmalar: Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, **Min.;** Minimum, **Max.;** Maksimum, **Otn;** Ortanca, **Pers.25;** Persentil 25, **Pers.75;** Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

Obez kadınlarda yapılan değerlendirmede infertil ve fertil bireylerin (n=24) leptin düzeyleri sırası ile 0,980±0,163 ve 0,941±0,149 ng/ml olarak ölçülmüş olup, değerler arasında istatistik olarak bir fark bulunamamıştır (p=0.514). Non-obez kadınlarda yapılan değerlendirmede infertil ve fertil bireylerin (n=24) leptin düzeyleri sırası ile 1,049±0,374 ve 0,933±0,158 ng/ml olarak ölçülmüş olup arasında istatistik olarak bir fark bulunamamıştır (p=0.551). Tüm gruptaki kadınların leptin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 6’da verildi.

Tablo 6. Tüm gruptaki kadınların obezite ve fertilitte durumlarına göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması

OBEZİTE	LEPTİN (ng/ml)	Ort.±SD	Min.	Max.	Otn	Pers.25	Pers.75	P Değeri
Obez	İnfertil Grup1	0,980±0,163	0,671	1,242	1,041	0,825	1,081	0,514
	Fertil Grup3	0,941±0,149	0,732	1,139	0,958	0,801	1,066	
Nonobez	İnfertil Grup2	1,049±0,374	0,705	2,146	0,995	0,841	1,067	0,551
	Fertil Grup4	0,933±0,158	0,552	1,131	0,968	0,883	1,032	

Kısaltmalar: Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, **Min.;** Minimum, **Max.;** Maksimum, **Otn;** Ortanca, **Pers.25;** Persentil 25, **Pers.75;** Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

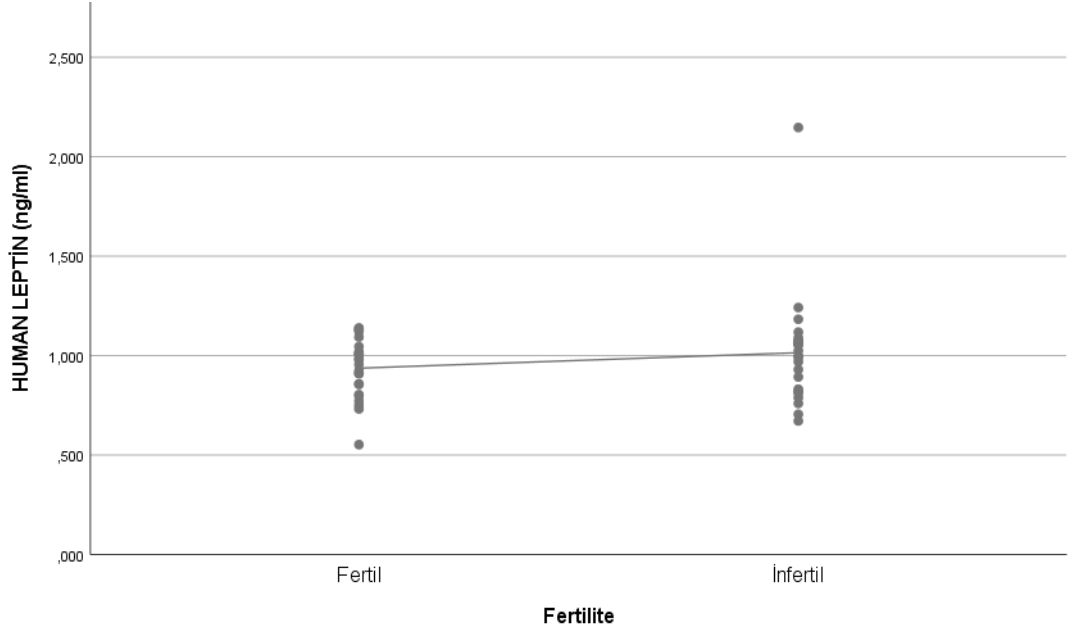
Tüm gruptaki kadınların fertilité durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde ölçümlenen leptin düzeyleri ile yaş, VKİ, gravida, parite, yaşayan, abort, bazal FSH, TSH, Prolaktin, AMH, P değerler arasında arasında bir korelasyon saptanamamıştır (her biri için $p>0.05$). Tüm gruptaki kadınların fertilité durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu Tablo 7’de verildi. İnfertil ve fertil kadınların leptin düzeylerinin dağılımı Şekil 6’da sunulmuştur.

Tablo 7. Tüm gruptaki kadınların fertilité durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu

FERTİLİTE	LEPTİN (ng/ml)					
	İnfertil Grup1-2			Fertil Grup3-4		
	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N
YAŞ	-0,03	0,888	24	-0,061	0,776	24
VKİ(kg/m ²)	0,013	0,953	24	0,143	0,506	24
GRAVİDA	-0,062	0,774	24	-0,31	0,14	24
PARİTE	-0,165	0,441	24	-0,222	0,298	24
YAŞAYAN	-0,165	0,441	24	-0,222	0,298	24
ABORT	-0,034	0,875	24	-0,347	0,097	24
FSH (mIU/mL)	-0,06	0,782	24	-	-	0
TSH (uIU/ml)	-0,092	0,668	24	-0,047	0,827	24
PRL (ng/ml)	0	1	24	0,074	0,73	24
AMH (ng/ml)	-0,017	0,957	13	-	-	0
P (ng/ml)	-0,036	0,887	18	-	-	0

Kısaltmalar: VKİ; Vücut Kitle İndeksi, FSH; Folikül Stimulan Hormon, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, PRL; Prolaktin, AMH; Antimülleryen Hormon, P; Progesteron, Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, Min.; Minimum, Max.; Maksimum, Otn; Ortanca, Pers.25; Persentil 25, Pers.75; Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$



Şekil 6. İnfertil ve fertil kadınların leptin düzeylerinin dağılımı

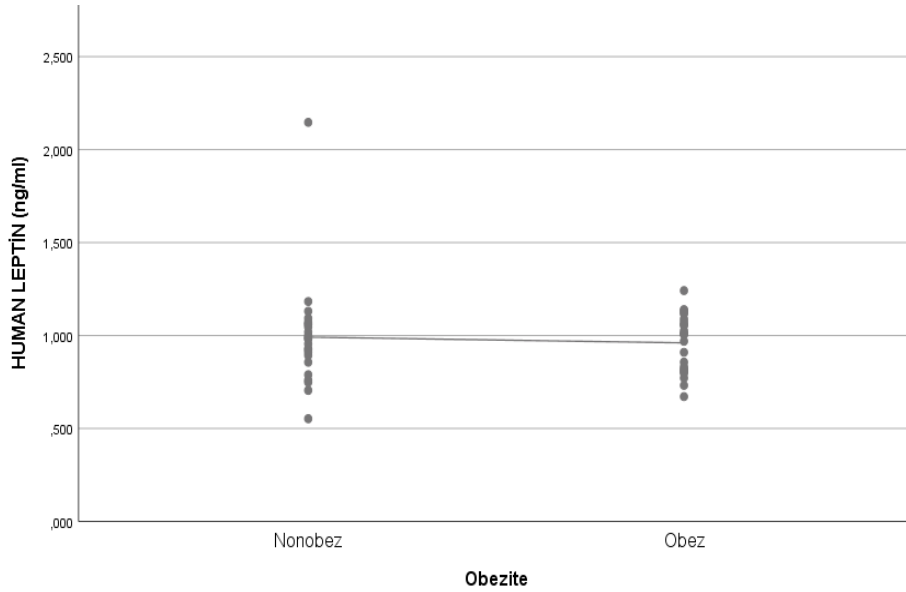
Tüm gruptaki kadınların obezite durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde nonobez kadınlarda leptin düzeyleri ve abort sayısı arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu belirlenirken ($p=0.018$), ölçülen leptin düzeyleri ile yaş, VKİ, gravida, parite, yaşayan, bazal FSH, TSH, Prolaktin, AMH, P değerleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır (her biri için $p>0.05$). Tüm gruptaki kadınların obezite durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu Tablo 8’de verildi. Obez ve nonobez kadınların leptin düzeylerinin dağılımı Şekil 7’de sunulmuştur.

Tablo 8. Tüm gruptaki kadınların obezite durumlarının leptin düzeyleri ile korelasyonu

OBEZİTE	LEPTİN (ng/ml)					
	Obez Grup1-3			Nonobez Grup2-4		
	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N
YAŞ	-0,104	0,628	24	0,077	0,722	24
VKİ (kg/m ²)	0,289	0,171	24	-0,022	0,919	24
GRAVİDA	-0,235	0,268	24	-0,252	0,236	24
PARİTE	-0,266	0,208	24	-0,2	0,348	24
YAŞAYAN	-0,266	0,208	24	-0,2	0,348	24
ABORT	0,128	0,551	24	-0,479*	0,018	24
FSH (mIU/mL)	-0,33	0,295	12	0,095	0,77	12
TSH (uIU/ml)	-0,093	0,667	24	-0,074	0,731	24
PRL (ng/ml)	-0,123	0,567	24	0,223	0,295	24
AMH (ng/ml)	0,714	0,111	6	-0,487	0,268	7
P (ng/ml)	-0,31	0,456	8	0,152	0,676	10

Kısaltmalar: **VKİ;** Vücut Kitle İndeksi, **FSH;** Folikül Stimulan Hormon, **TSH;** Tiroid Stimulan Hormon, **PRL;** Prolaktin, **AMH;** Antimülleryen Hormon, **P;** Progesteron, **Ort.±SD:** Ortalama±Standart Deviasyon, **Min.;** Minimum, **Max.;** Maksimum, **Otn;** Ortanca, **Pers.25;** Persentil 25, **Pers.75;** Persentil 75.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05



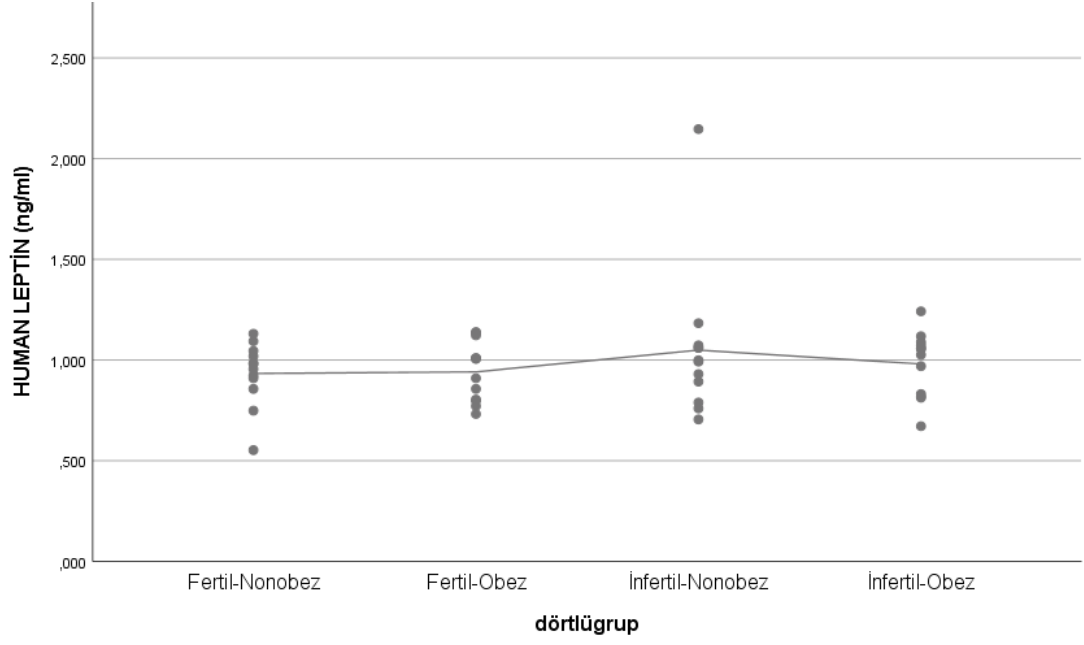
Şekil 7. Obez ve nonobez kadınların leptin düzeylerinin dağılımı

Dört gruptaki kadınların (infertil obez, infertil nonobez, fertil obez, fertil nonobez) gebelik ve fertilité verilerinin leptin düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde ölçülen leptin düzeyleri ile yaş, VKİ, gravida, parite, yaşayan, abort, bazal FSH, TSH, Prolaktin, AMH, P değerleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır (her biri için $p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların gebelik ve fertilité verilerinin, leptin düzeyleri ile korelasyonu Tablo 9’da verildi. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların obezite ve fertilité durumlarına göre leptin düzeylerinin dağılımı Şekil 8’de sunulmuştur.

Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların gebelik ve fertilité verilerinin, leptin düzeyleri ile korelasyonu

	LEPTİN (ng/ml)											
	İnfertil Obez Grup1			İnfertil Nonobez Grup2			Fertil Obez Grup3			Fertil Nonobez Grup4		
	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N	Korelasyon katsayısı	P Değeri	N
YAŞ	0,219	0,493	12	-0,336	0,285	12	-0,376	0,228	12	0,278	0,381	12
VKİ (kg/m ²)	0,063	0,845	12	-0,144	0,656	12	0,434	0,158	12	0,161	0,618	12
GRAVİDA	0,105	0,745	12	-0,481	0,113	12	-0,516	0,086	12	-0,089	0,782	12
PARİTE	-0,028	0,932	12	-0,481	0,113	12	-0,516	0,086	12	0,136	0,674	12
YAŞAYAN	-0,028	0,932	12	-0,481	0,113	12	-0,516	0,086	12	0,136	0,674	12
ABORT	0,175	0,586	12	-0,481	0,113	12	.	.	12	-0,48	0,114	12
FSH (mIU/mL)	-0,33	0,295	12	0,095	0,77	12	.	.	0	.	.	0
TSH (uIU/ml)	-0,326	0,301	12	0,039	0,905	12	0,158	0,625	1	-0,217	0,499	12
PRL (ng/ml)	-0,07	0,829	12	0,2	0,534	12	-0,133	0,68	2	0,308	0,331	12
AMH (ng/ml)	0,714	0,111	6	-0,487	0,268	7	.	.	12	.	.	0
P (ng/ml)	-0,31	0,456	8	0,152	0,676	10	.	.	0	.	.	0

Kısaltmalar: VKİ; Vücut Kitle İndeksi, FSH; Folikül Stimulan Hormon, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, PRL; Prolaktin, AMH; Antimülleryen Hormon, P; Progesteron, Ort.±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, Min.; Minimum, Max.; Maksimum, Otn; Ortanca, Pers.25; Persentil 25, Pers.75; Persentil 75. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$



Şekil 8. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların obezite ve fertilité durumlarına göre leptin düzeylerinin dağılımı

TARTIŞMA

Tüm dünyada infertilite sıklıkla yaşanan klinik bir durumdur ve çiftlerin özellikle kadınların yaşam kalitelerini ciddi şekilde etkilemektedir. Çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünya çapında 186 milyondan fazla insan fertilitate problemi yaşamaktadır(3). Yine bu sorunun dünyada üreme çağındaki çiftlerin %8 ila %12'sini etkilediği tahmin edilmektedir(4). İnfertilite durumunun teşhisi sonrası, tipinin belirlenmesi ve tıbbi laboratuvar ile görüntüleme sonrası tedavi planlaması yapılmaktadır. İnfertilitenin oluşumunda birçok faktör ve hormonal süreçler rol oynamaktadır(5). Başlıca insülin, glukokortikoidler ve tiroid hormonların yanı sıra adipoz ve barsak gibi endokrin dokulardaki hormonların, üreme sistemi üzerine etkili olduğu bilinmektedir(6).

Adipoz hormon leptinin bulunması ile bu hormonun üreme fonksiyonu üzerine etkileri literatürde yeniden tanımlanmaktadır. Leptinin, üreme sistemini hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin farklı seviyelerinde etkilediği ve ergenlik, normal adet döngüsü, gebelik ve laktasyon üzerinde önemli fizyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir(168). Leptin; enerji bolluğunun işareti olarak, vücut yağ depolarının büyüklüğünü üreme sistemi dahil olmak üzere farklı nöroendokrin akslara ileten bir nöroendokrin entegratör olarak tanımlandı(169). Enerji yetersizliğinin sinyaline neden olan alt-eşik leptin seviyeleri, hipotalamusun defektif fonksiyonu sonucunda üreme fonksiyonunun baskılanmasına sebep olmaktadır, açıktan açığa yükselmiş leptin seviyeleri de gonadlar üzerinde doğrudan inhibe edici etkilere neden olabilmektedir(180). Bu bulgular, genel olarak, hiperleptineminin HPG aksı üzerindeki etkisinin, leptin seviyelerinin yükseklik derecesine, süresine, gelişim sırasındaki zamanlanmasına bağlı olabilecek değişken sonuçlarını göstermektedir.

Bu bağlamda birçok çalışma, leptin ile infertilite arasındaki ilişkiyi bildirmiştir; ancak, az sayıda çalışma, leptin ve açıklanamayan infertilite arasındaki ilişkiyi incelemiştir.

Wertel ve ark.(211) ve Gogacz ve ark.(212), üç farklı gruba ait infertil hastalarda (açıklanamayan infertilite, endometriozis ve polikistik over) serum leptin düzeylerini araştırdılar. Serum leptin düzeylerinin üç grupta da benzer olduğu bildirildi. Üç gruptaki VKİ benzerliği, leptin seviyelerinde farklılık olmamasının

temel nedeni olarak belirtildi. Demir ve ark.(213), açıklanamayan infertilitesi olan hasta grubu ile fertil kadın grubu arasındaki leptin düzeylerini karşılaştırdılar. İki grubun benzer VKİ'lerine rağmen, bu çalışma açıklanamayan infertilite tanısı olan hastaların serum leptin düzeylerinin fertil kadın grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu buldu.

Takeuchi ve ark.(214), normal adet döngüsü olan obez/nonobez kadınlarla, obez /nonobez PKOS'lu ve stres/kilo kaybı ile ilişkili hipotalamik amenore olan kadınları kıyasladıkları çalışmada, dolaşımdaki leptin düzeylerinin VKİ ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdiler. Ancak VKİ ile eşleşen çalışma grupları arasında ortalama serum leptin seviyeleri arasında fark yoktu.

Shafi ve ark.(215) tarafından yapılan çalışmada, yüksek serum leptin seviyelerinin olgunlaşmamış foliküllerin büyümesi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu ve oosit olgunlaşmasını önlediği için, artan leptin seviyelerine eşlik eden obezitenin infertiliteye yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda ortalama leptin düzeyleri fertil kadınlardan anlamlı olarak daha yüksekti ancak, VKİ de infertil grupta fertil gruptan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmişti.

Yine, benzer olarak, Hardie ve ark.(216), adet döngüsünün ve gebeliğin farklı evrelerinde leptin döngüsünü inceledi ve serum leptin düzeylerinin vücut yağ yüzdesi ve VKİ ile doğrudan korelasyonu olduğunu gösterdi. Beyin omurilik sıvısında leptin konsantrasyonları çok farklı olmasa da, obezlerde serum leptin konsantrasyonunun düşük kilolulara göre daha yüksek olduğu gösterildi.

Rahmani ve ark.(217), menstrüasyonun foliküler evresi sırasında 8 haftalık aerobik egzersizin obez kadınlarda serum leptin seviyelerini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, leptin ile egzersiz arasında anlamlı bir dolaylı korelasyon gözlemlendi ve düzenli egzersiz öyküsü olan hastalarda serum leptin düzeyleri anlamlı derecede düşüktü.

Yine, benzer şekilde, Özçelik ve ark.(218), obez kadınlarda aerobik egzersizin leptin konsantrasyonları üzerindeki etkisini araştırmış ve egzersiz sonrası leptin konsantrasyonlarının anlamlı derecede azaldığını ve vücut yağ kütlelerinin de azaldığını bulmuştur. Bu nedenle obez kadınlarda, egzersiz ve hormonların kombine etkilerini açıklanamayan infertilite ile birleştirmek esastır.

Çalışmamızda da hipotetik olarak leptin düzeylerinin fertil ve infertil bireylerde farklılık göstereceği değerlendirilmiştir. Fakat, infertil ve fertil grupların leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Obez ve nonobez grupların irdelenmesinde de fertilité ile leptin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Leptin seviyeleri menstrüel döngü sırasında değişmektedir. Wunder ve ark.(219), sağlıklı, normal ovülatuar kadınların serumlarında inflamatuvar belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP) ve leptin seviyelerini belirlemek ve bunları birbirleriyle ve gonadal aksın hormonları ile ilişkilendirmek amacı ile yaptıkları çalışmada, leptin için yüksek serum konsantrasyon düzeyleri sadece belirli fazlarda gözlemlenmiş ve leptin ile prolaktin ve leptin ile serbest testosteron arasındaki foliküler fazda anlamlı korelasyonlar tespit etmişlerdir. Leptin ve CRP'nin seviyeleri, ovülatuar siklus sırasında farklı davranışlar sergilerken, leptin için yalnızca belirli fazlarda yüksek konsantrasyonlar tespit edildi. Leptin seviyeleri, siklusun 1-5.günlerinde, siklusun sonraki günlerine göre daha kararlıydı. Bu bulgulara dayanarak, biz de çalışmamızda, leptin seviyelerinin belirlenmesinde siklustan bağımsız ölçümler için, siklusun 2/3.gün örneklemeyi yaptık.

Çalışmamızda, fertil grupta yer alan kadınların VKİ değerlerinin daha yüksek olması, gebelik, doğum ve sonrasında gelişen metabolik süreçler neticesinde ve yaş ortalamalarının daha yüksek olması nedeniyle beklenen bir durumdur(220).

Çalışmamızda prolaktin düzeyi infertil kadınlarda anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur. TSH seviyelerinin arasında fark bulunmamışken, prolaktin seviyelerinin infertil grupta yüksek bulunması önemli bir bulgudur. Prolaktin yüksekliğinin infertilite üzerine etkisi yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Prolaktin, gonadotropin salgılanmasını inhibe eder ve ovülasyonun oluşmasını engeller(62). Hiperprolaktineminin birçok nedeni vardır. En sık nedeni prolaktinomadır. Fizyolojik olarak ise serum prolaktin düzeyi emzirme döneminde, gebelikte ve stres ile artmaktadır. Prolaktin düzeyi dopamini inhibe eden ilaçlar, tiroid fonksiyonlarının düşüklüğü ve renal hastalıklarda prolaktin seviyeleri yükselebilir. Yükselen leptin seviyelerinin, nöropeptid-Y üzerinden hipotalamustan prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir(184). Nöropeptid-Y, yüksek

konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerinde inhibitör etkisi olup, merkezi hipogonadizm hali oluşturur(207).

Fareler ve insanlar dâhil olmak üzere farklı türler üzerinde çok sayıda çalışma, leptinin HPG aksının merkezi (hipotalamik) seviyelerindeki majör uyarıcı/izin verici etkisine zıt olarak, leptinin over steroid sentezi üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermiştir. Spicer LJ ve ark.(181), leptinin metabolizma hakkındaki bilgiyi üreme sistemine sinyalizasyon ederek granülosa hücre fonksiyonunu doğrudan etkilediği hipotezini test ettiler. 10-300 ng / ml leptin dozları, sığır foliküllerinden kültürlenmiş, bazal/insülin ile indüklenen granülosa hücre sayıları üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi. Benzer şekilde, 30 ve 300 ng / ml leptinin bazal estradiol üretimi üzerinde hiçbir etkisi yoktu. Bununla birlikte, leptin, doza bağlı bir şekilde, küçük ve büyük foliküllerden granülosa hücreleri tarafından insülin ile uyarılan progesteron ve estradiol üretimini inhibe etti. Biz de çalışmamızda, progesteron seviyelerini nonobez grupta daha yüksek olarak değerlendirdik, fakat leptin ile ilişkisini gösteremedik.

SONUÇLAR

Çalışmamızda açıklanamayan infertil ve fertil kadınlarda, serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark izlenmedi. Obez ve non-obez olmaları bulguları değiştirmemiş olup bu grupların leptin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Literatürde leptin düzeylerinin kadınlarda çeşitli mekanizmalarla obezite ve infertiliteye neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte biz çalışmamızda bu ilişkiyi ve korelasyonu göremedik. Çalışmamızın ileriki dönemlerde leptin düzeyinin ilgilenilen durumlar üzerindeki etkisinin daha sağlıklı olarak ortaya konabilmesi konusunda yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*. 2017;32(9):1786-801.
2. Türkiye İstatistik Kurumu. (2018). Temel doğurganlık göstergeleri/Toplam doğurganlık hızı/2018. <http://tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>, adresinden alınmıştır.
3. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*. 2015;21(4):411-26.
4. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human reproduction update*. 2008;14(6):605-21.
5. Fernandez-Fernandez R, Martini A, Navarro V, Castellano J, Dieguez C, Aguilar E, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;254:127-32.
6. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Frontiers in neuroendocrinology*. 1999;20(4):317-63.
7. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(5):E827-E32.
8. Chou SH, Mantzoros C. Role of leptin in human reproductive disorders. *Journal of Endocrinology*. 2014;223:T49-T62.
9. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human reproduction*. 2009;24(11):2683-7.
10. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2013;99(1):63.
11. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? *Fertility and sterility*. 2005;83(4):846-52.
12. Jenkins J, Daya S, Kremer J, Balasch J, Barratt C, Cooke I, et al. European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal'. *Human reproduction*. 2004;19(12):2687-8.
13. Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. *Fertility and sterility*. 2006;85(4):871-5.
14. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity infertility and childlessness in developing countries. 2004.
15. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*. 2012;9(12):e1001356.

16. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive biology and endocrinology*. 2015;13(1):37.
17. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction*. 2005;20(5):1144-7.
18. Van de Kaa DJ. Europe's second demographic transition. *Population bulletin*. 1987;42(1):1-59.
19. Lutz W, O'Neill BC, Scherbov S. Europe's population at a turning point. *Science*. 2003;299(5615):1991-2.
20. Eijkemans MJ, Van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Human Reproduction*. 2014;29(6):1304-12.
21. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Human reproduction update*. 2002;8(2):141-54.
22. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiological reviews*. 2016;96(3):873-909.
23. Schmidt L. Should men and women be encouraged to start childbearing at a younger age? *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2010;5(2):145-7.
24. Maheshwari A, Porter M, Shetty A, Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertility and sterility*. 2008;90(4):1036-42.
25. POI EGG, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human reproduction*. 2016;31(5):926-37.
26. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*. 2014;20(3):370-85.
27. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1674-8.
28. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *International journal of obesity*. 2008;32(7):1035.
29. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.
30. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;37:5-11.
31. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Human reproduction*. 2003;18(9):1928-32.
32. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):16-24.
33. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, Rini G, Carmina E. Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):1853-6.

34. Merkin SS, Azziz R, Seeman T, Calderon-Margalit R, Daviglius M, Kiefe C, et al. Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome. *Journal Of Women's Health*. 2011;20(3):413-9.
35. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659-67.
36. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1148-55.
37. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kuppermann M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(6):514-21.
38. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelas G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva ginecologica*. 2016;68(3):283-96.
39. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(5):737-44.
40. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology*. 2012;62(2):324-32.
41. McGlynn KA, Graubard BI, Klebanoff MA, Longnecker MP. Risk factors for cryptorchism among populations at differing risks of testicular cancer. *International journal of epidemiology*. 2006;35(3):787-95.
42. Beştepe N, Özdemir D, Çakır B. Klinefelter Sendromu ve Fertilite. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*. 2018;3(1):1-11.
43. Aksglæde L, Wikström AM, Meyts ER-D, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Human reproduction update*. 2005;12(1):39-48.
44. Raicu F, Popa L, Apostol P, Cimpomeriu D, Dan L, Ilinca E, et al. Screening for microdeletions in human Y chromosome-AZF candidate genes and male infertility. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2003;7(1):43-8.
45. Sadeghi-Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications, and future directions. Part II: Y chromosome microdeletions. *Urology journal*. 2009;4(4):192-206.
46. Asadi F, Gilani MAS, Ghaheri A, Saffari JR, Zamanian M. The prevalence of Y chromosome microdeletions in Iranian infertile men with azoospermia and severe oligospermia. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2017;19(1):27.
47. Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K. The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nature Reviews Genetics*. 2001;2(3):207.
48. Jensen CFS, Östergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(9):523.
49. Romeo C, Santoro G. Free radicals in adolescent varicocele testis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014.

50. Lee HS, Seo JT. Advances in surgical treatment of male infertility. *The world journal of men's health*. 2012;30(2):108-13.
51. Donat R, McNeill A, Fitzpatrick D, Hargreave T. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *British journal of urology*. 1997;79(1):74-7.
52. Esteves SC, Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *International urology and nephrology*. 2015;47(9):1441-56.
53. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *New England Journal of Medicine*. 1984;310(1):3-9.
54. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertility and sterility*. 1993;59(2):393-7.
55. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertility and sterility*. 1991;56(4):725-30.
56. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker H, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human reproduction update*. 2010;16(3):231-45.
57. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Bmj*. 1992;305(6854):609-13.
58. Spingart C, Frapsauce C, Veau S, Barthelemy C, Royère D, Guérif F. Semen variation in a population of fertile donors: evaluation in a French centre over a 34-year period. *International journal of andrology*. 2012;35(3):467-74.
59. Redmon JB, Thomas W, Ma W, Drobnis EZ, Sparks A, Wang C, et al. Semen parameters in fertile US men: the Study for Future Families. *Andrology*. 2013;1(6):806-14.
60. Giwercman A, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Jönsson BA, Pedersen HS, Ludwicki JK, et al. Androgen receptor gene CAG repeat length as a modifier of the association between persistent organohalogen pollutant exposure markers and semen characteristics. *Pharmacogenetics and genomics*. 2007;17(6):391-401.
61. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:109.
62. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological reviews*. 2012;92(3):1235-316.
63. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men. *Endocrine*. 2003;20(1-2):75-82.
64. Kars M, Souverein P, Herings R, Romijn J, Vandenbroucke J, de Boer A, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2729-34.
65. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertility and sterility*. 2010;94(3):1159-62.

66. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics*. 2017;10:67.
67. Schrijver I. Mutation distribution in expanded screening for cystic fibrosis: making up the balance in a context of ethnic diversity. *Clinical Chemistry*; 2011.
68. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2013;25(3):167-72.
69. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, Sternen DL, Cheng E, Cutting GR. Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. 2017.
70. Ochsendorf F. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia*. 2008;40(2):72-5.
71. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson P, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Human Reproduction*. 1999;14(11):2762-9.
72. Smith PB, Phillips LE, Faro S, McGill L, Wait RB. Predominant sexually transmitted diseases among different age and ethnic group of indigent sexually active adolescents attending a family planning clinic. *Journal of Adolescent Health Care*. 1988;9(4):291-5.
73. Karinen L, Pouta A, Hartikainen A-L, Bloigu A, Paldanius M, Leinonen M, et al. Association between Chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC 1966), at the age of 31 years. *Epidemiology & Infection*. 2004;132(5):977-84.
74. Eley A, Pacey AA, Galdiero M, Galdiero M, Galdiero F. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(1):53-7.
75. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infectious Disease Clinics*. 2013;27(4):793-809.
76. Organization WH. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008: World Health Organization; 2012.
77. Tersigni C, Castellani R, De Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human reproduction update*. 2014;20(4):582-93.
78. Omu AE. Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity. *Medical Principles and Practice*. 2013;22(Suppl. 1):30-42.
79. Vissenberg R, Manders V, Mastenbroek S, Fliers E, Afink G, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update*. 2015;21(3):378-87.
80. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *Journal of autoimmunity*. 2012;38(2-3):J266-J74.
81. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *Journal of nephrology*. 2012;25(1):31-42.
82. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation—effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1517-21.

83. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertility and sterility*. 2005;83(6):1680-6.
84. Józków P, Rossato M. The impact of intense exercise on semen quality. *American journal of men's health*. 2017;11(3):654-62.
85. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640-63.
86. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Lawson CC, Schernhammer ES, Missmer SA, Chavarro JE. Work schedule and physical factors in relation to fecundity in nurses. *Occup Environ Med*. 2015;72(11):777-83.
87. Józków P, Mędraś M. Psychological stress and the function of male gonads. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(1):44-9.
88. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude J, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human reproduction update*. 2010;17(1):76-95.
89. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertility and sterility*. 2003;79(2):287-91.
90. Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocrine reviews*. 2006;27(5):427-48.
91. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? *Fertility and Sterility*. 2015;103(1):22-6.
92. Rossi BV, Abusief M, Missmer SA. Modifiable risk factors and infertility: what are the connections? *American journal of lifestyle medicine*. 2016;10(4):220-31.
93. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2010;365(1546):1697-712.
94. Bittles AH, Black ML. The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early human development*. 2010;86(11):737-41.
95. Stoltenberg C. Commentary: Of the same blood. *International journal of epidemiology*. 2009;38(6):1442-7.
96. Seher T, Thiering E, Al Azemi M, Heinrich J, Schmidt-Weber CB, Kivlahan C, et al. Is parental consanguinity associated with reduced ovarian reserve? *Reproductive biomedicine online*. 2015;31(3):427-33.
97. Turki RF, Assidi M, Banni HA, Zahed HA, Karim S, Schulten H-J, et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia. *BMC medical genetics*. 2016;17(1):69.
98. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2008;89(6):1603.
99. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrhic women? *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102(2):317-8.
100. Rossmannith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Human Reproduction*. 1993;8(suppl_2):77-83.

101. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;87(1):13-7.
102. Martinez A, Bernardus R, Vermeiden J, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecological Endocrinology*. 1994;8(1):1-5.
103. Guida M, Tommaselli GA, Palomba S, Pellicano M, Moccia G, Di Carlo C, et al. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertility and sterility*. 1999;72(5):900-4.
104. Deo S, Code Q. Evaluation of etiological factors and management of puberty menorrhagia. *International Journal of Biomedical Research*. 2018; 09(03): 112-116.
105. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstetrics & Gynecology*. 1974;44(4):522-5.
106. Wathen N, Perry L, Lilford R, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7-9.
107. Balasch J, Fábregues F, Creus M, Vanrell JA. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Human Reproduction*. 1992;7(7):973-7.
108. Filicori M, Butler JP, Crowley W. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1984;73(6):1638-47.
109. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertility and sterility*. 1994;62(1):54-62.
110. Hayashi M, Suginami H, Taii S, Mori T: Endocrine pathophysiology of luteal phase deficiency as assessed by GnRH/TRH stimulation tests performed in the early follicular and midluteal phases of the menstrual cycle. *Endocr J* 40:297, 1993
111. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertility and sterility*. 2004;81(5):1333-43.
112. Kerin J, Edmonds D, Warnes G, Cox L, Seamark R, Matthews C, et al. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1981;88(2):81-90.
113. Wallach EE, Katz E. The luteinized unruptured follicle other ovulatory dysfunctions. *Fertility and sterility*. 1988;50(6):839-50.
114. Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;138(7):880-92.
115. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Human reproduction*. 2001;16(11):2403-10.

116. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BWJ. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1).
117. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstetrical & gynecological survey*. 2001;56(8):483-91.
118. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):1-14.
119. Richards P, Richards P, Tiltman A. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human reproduction update*. 1998;4(5):520-5.
120. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David M. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *The Journal of reproductive medicine*. 1985;30(10):769-72.
121. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2126-32.
122. Scott RT, Jr., Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2008;89(4):868-78.
123. Zhen XM, Qiao J, Li R, Wang LN, Liu P. The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(1):17-22.
124. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(10):1384-90.
125. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(3):778-85.
126. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1010-4.
127. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86(4):807-18.
128. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular human reproduction*. 2004;10(2):77-83.
129. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(7):1837-40.
130. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006;85(3):592-6.

131. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999;72(5):845-51.
132. Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*. 1990;54(4):638-42.
133. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002;77(2):328-36.
134. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril*. 2003;79(1):190-7.
135. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):685-718.
136. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(24):1729-32.
137. Schill W-B, Töpfer-Petersen E, Heissler E. The sperm acrosome: functional and clinical aspects. *Human Reproduction*. 1988;3(2):139-45.
138. Ola B, Ledger WL. Endometriosis and infertility. *Women's Health Medicine*. 2005;2(1):15-7.
139. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S, Endometriosis CCGo. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(4):217-22.
140. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow DH, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1).
141. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Case A, et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(3):277-85.
142. Tena-Sempere M. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. *Neuroendocrinology*. 2007;86(3):229-41.
143. Holness M, Munns M, Sugden M. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Molecular and cellular endocrinology*. 1999;157(1-2):11-20.
144. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-6.
145. Andrews J. Leptin: energy regulation and beyond to a hormone with pan-physiological function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1998;57(3):409-11.
146. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(25):1802-11.
147. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(9):1409-21.

148. Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet*. 1998;351(9104):737-42.
149. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(9):3419-23.
150. Schoeller D, Cella L, Sinha M, Caro J. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(7):1882-7.
151. Yu W, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann S. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(3):1023-8.
152. Watanobe H. Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats. *The Journal of physiology*. 2002;545(1):255-68.
153. Herbison AE, Pape J-R. New evidence for estrogen receptors in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2001;22(4):292-308.
154. García-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. *Journal of neuroendocrinology*. 2012;24(1):22-33.
155. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*. 2009;150(6):2805-12.
156. Finn PD, Cunningham MJ, Pau K-YF, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology*. 1998;139(11):4652-62.
157. Håkansson M-L, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(1):559-72.
158. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, et al. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology*. 1999;140(4):1581-5.
159. Pralong FP. Insulin and NPY pathways and the control of GnRH function and puberty onset. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;324(1-2):82-6.
160. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(1):9-15.
161. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Hormones and behavior*. 2013;64(2):187-94.
162. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nature neuroscience*. 2012;15(10):1350.
163. Xu Y, Faulkner L, Hill JW. Cross-talk between metabolism and reproduction: the role of POMC and SF1 neurons. *Frontiers in endocrinology*. 2012;2:98.
164. Roa J, Herbison AE. Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice. *Endocrinology*. 2012;153(11):5587-99.

165. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*. 1997;88(1):131-41.
166. Butler A, Cone R. The melanocortin receptors: lessons from knockout models. *Neuropeptides*. 2002;36(2-3):77-84.
167. Balthasar N, Coppari R, McMinn J, Liu SM, Lee CE, Tang V, et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron*. 2004;42(6):983-91.
168. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell metabolism*. 2010;11(4):286-97.
169. Wu Q, Whiddon BB, Palmiter RD. Ablation of neurons expressing agouti-related protein, but not melanin concentrating hormone, in leptin-deficient mice restores metabolic functions and fertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(8):3155-60.
170. Israel DD, Sheffer-Babila S, De Luca C, Jo Y-H, Liu SM, Xia Q, et al. Effects of leptin and melanocortin signaling interactions on pubertal development and reproduction. *Endocrinology*. 2012;153(5):2408-19.
171. Sheffer-Babila S, Sun Y, Israel DD, Liu S-M, Neal-Perry G, Chua Jr SC. Agouti-related peptide plays a critical role in leptin's effects on female puberty and reproduction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013;305(12):E1512-E20.
172. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science*. 2005;307(5708):375-9.
173. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11_supplement_1):s37-s50.
174. Canteras N, Simerly R, Swanson L. Projections of the ventral premammillary nucleus. *Journal of Comparative Neurology*. 1992;324(2):195-212.
175. Leshan RL, Louis GW, Jo Y-H, Rhodes CJ, Münzberg H, Myers MG. Direct innervation of GnRH neurons by metabolic-and sexual odorant-sensing leptin receptor neurons in the hypothalamic ventral premammillary nucleus. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(10):3138-47.
176. Donato J, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(1):355-68.
177. Zuure WA, Roberts AL, Quennell JH, Anderson GM. Leptin signaling in GABA neurons, but not glutamate neurons, is required for reproductive function. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(45):17874-83.
178. Martin C, Navarro VM, Simavli S, Vong L, Carroll RS, Lowell BB, et al. Leptin-responsive GABAergic neurons regulate fertility through pathways that result in reduced kisspeptinergic tone. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(17):6047-56.
179. Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, Vanacker C, Colledge W, de Tassigny XdA, et al. Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(6):2550-9.
180. Tena-Sempere M, Barreiro M. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002;188(1-2):9-13.

181. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*. 1997;138(8):3374-9.
182. Kendall N, Gutierrez C, Scaramuzzi R, Baird D, Webb R, Campbell B. Direct in vivo effects of leptin on ovarian steroidogenesis in sheep. *Reproduction*. 2004;128(6):757-65.
183. Swain JE, Dunn RL, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith GD. Direct effects of leptin on mouse reproductive function: regulation of follicular, oocyte, and embryo development. *Biology of reproduction*. 2004;71(5):1446-52.
184. Serke H, Nowicki M, Kosacka J, Schröder T, Klötting N, Blüher M, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mouse ovaries show fatty degeneration, enhanced apoptosis and decreased expression of steroidogenic acute regulatory enzyme. *International Journal of Obesity*. 2012;36(8):1047.
185. Duggal PS, Van der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*. 2000;141(6):1971-6.
186. Craig J, Zhu H, Dyce PW, Petrik J, Li J. Leptin enhances oocyte nuclear and cytoplasmic maturation via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocrinology*. 2004;145(11):5355-63.
187. Joo J-K, Joo B-S, Kim S-C, Choi J-R, Park S-H, Lee K-S. Role of leptin in improvement of oocyte quality by regulation of ovarian angiogenesis. *Animal reproduction science*. 2010;119(3-4):329-34.
188. Panwar S, Herrid M, Kauter KG, McFarlane JR. Effect of passive immunization against leptin on ovarian follicular development in prepubertal mice. *Journal of reproductive immunology*. 2012;96(1-2):19-24.
189. Attig L, Larcher T, Gertler A, Abdennebi-Najar L, Djiane J. Postnatal leptin is necessary for maturation of numerous organs in newborn rats. *Organogenesis*. 2011;7(2):88-94.
190. Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez L, Dieguez C, Casanueva F, Aguilar E. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *Journal of Endocrinology*. 1999;161:211-8.
191. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999;140(11):4939-47.
192. Bhat GK, Sea TL, Olatinwo MO, Simorangkir D, Ford GD, Ford BD, et al. Influence of a leptin deficiency on testicular morphology, germ cell apoptosis, and expression levels of apoptosis-related genes in the mouse. *Journal of andrology*. 2006;27(2):302-10.
193. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin. *International journal of oncology*. 2002;21(6):1285-92.
194. Zhao J, Zhai L, Liu Z, Wu S, Xu L. Leptin level and oxidative stress contribute to obesity-induced low testosterone in murine testicular tissue. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014.
195. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(9):3225-9.
196. Maffei á, Halaas J, Ravussin E, Pratley R, Lee G, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*. 1995;1(11):1155.

197. Malik N, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi R, Wilson C, Stock M. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology*. 2001;142(12):5198-202.
198. Ramos M, Rueda B, Leavis P, Gonzalez R. Leptin serves as an upstream activator of an obligatory signaling cascade in the embryo-implantation process. *Endocrinology*. 2005;146(2):694-701.
199. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(2):935-8.
200. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clinical endocrinology*. 1999;50(2):177-83.
201. Forhead AJ, Fowden AL. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *The Journal of physiology*. 2009;587(6):1145-52.
202. Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2013;50(2):R21-37.
203. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2009;25(2):544-51.
204. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(6):1687-91.
205. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007;18(7):266-72.
206. Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Romero M, Garcia-Galiano D, et al. Early metabolic programming of puberty onset: impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system. *Endocrinology*. 2011;152(9):3396-408.
207. Quennell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA, Grattan DR, Anderson GM. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*. 2011;152(4):1541-50.
208. Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Manfredi-Lozano M, Leon S, Garcia-Galiano D, Castaño JP, et al. Obesity-induced hypogonadism in the male: premature reproductive neuroendocrine senescence and contribution of Kiss1-mediated mechanisms. *Endocrinology*. 2014;155(3):1067-79.
209. F Tafvizi, M Masomi. Comparison of serum leptin level in women with unexplained infertility and fertile women in Iran. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2016;66(1): 466–470.
210. V.A. Akande, C.F. Fleming, L.P. Hunt, S.D. Keay, J.M. Jenkins. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Human Reproduction*. 2002;17(8): 2003–2008.
211. Wertel I, Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Leptin is not involved in the pathophysiology of endometriosis-related infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 1;119(2):206-9.

212. Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Peritoneal fluid leptin concentration in infertile patients. *J Reprod Immunol.* 2001; 51(2):159-65.
213. Demir B, Güven S, Güven ES, Atamer Y, Günalp G, Gul T. Serum leptin level in women with unexplained infertility. *J Reprod Immunol.* 2007; 75(2):145-9.
214. Takeuchi T, Tsutsumi O. Basal leptin concentrations in women with normal and dysfunctional ovarian conditions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2000;69(2):127-33.
215. Shafi R, Afzal M. Status of serum leptin levels in females with infertility. *Saudi Med J,* 2008, 29(10):1419-22.
216. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:101-6.
217. Rahmani Nia F, Irandust K, Mohebbi H, et al. The effect of aerobic exercise on plasma ghrelin and leptin concentrations in obese and normal weight women. *Olympic.* 2011;50:87-100.
218. Özçelik O, Çelik H, Ayar A, et al. Investigation of the influence of training status on the relationship between the acute exercise and serum leptin levels in obese females. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25:381-5.
219. Wunder DM, Yared M, Bersinger NA, Widmer D. Serum leptin and C-reactive protein levels in the physiological spontaneous menstrual cycle in reproductive age women. *European Journal of Endocrinology.* 2006;155(1):137-42.
220. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility.* 2011;95(6):2024-8.



EKLER



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	AÇIKLANMAYAN İNFERTİLİTE TANISI OLAN KADINLARDA VE FERTİL KADINLARDA SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı / ANKARA
	TELEFON	0 312 306 50 00 0 312 306 51 96
	FAKS	0 312 312 50 96
	E-POSTA	ztbetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF. DR. H. CAVIDAN GÜLERMAN ASİSTAN DR. AYŞENUR YÜCE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	TC. SB. DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1			<input type="checkbox"/>
		FAZ 2			<input type="checkbox"/>
		FAZ 3			<input type="checkbox"/>
FAZ 4				<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması				<input type="checkbox"/>	
Tıbbi cihaz klinik araştırması				<input type="checkbox"/>	
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları				<input type="checkbox"/>	
İlaç dışı klinik araştırma				<input checked="" type="checkbox"/>	
Diğer ise belirtiniz: Prospektif, Karşılaştırılmalı, Kesitsel Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN

İmza:



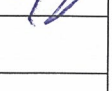
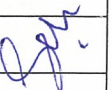
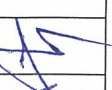
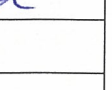

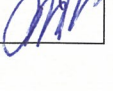



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	AÇIKLANMAYAN İNFERTİLİTE TANISI OLAN KADINLARDA VE FERTİL KADINLARDA SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:57/2018	Tarih: 24.10.2018	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan Onur TOPÇU	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cüneyt TAYMAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özlem UZUNLAR	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem EVLİYAOĞLU	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ece Gül İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şebnem ÖZYER	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mesut AKYOL	Biyostatistik	Yıldırım Beyazıt Üni.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatma Nur SARI	Çocuk Sağlığı ve Hast.	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Erol Rauf AĞIŞ	Farmakolog	Ankara Mesleki ve Çevr. Hastl. Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Ramazan TOKUŞ	Hukuk Müşaviri	Sağlık Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nuray GÜNEŞ	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Kadri ÇETER	Biyomedikal Müh.	Zekai Tahir Burak KSEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Ecz. Elif AVANER	Uzm. Eczacı	İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.