



**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**TUBEROİNFUNDİBULAR DOPAMİNERJİK YOLAĞIN KADIN
İNFERTİLİTESİNDEKİ ROLÜ: *SLC6A3 (DAT1)* GEN
VARYANTLARININ İNFERTİLİTE İLE İLİŞKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Nesibe DERİNÖZ

Çorum - 2021

**TUBEROİNFUNDİBULAR DOPAMİNERJİK YOLAĞIN KADIN
İNFERTİLİTESİNDEKİ ROLÜ: *SLC6A3 (DAT1)* GEN VARYANTLARININ
İNFERTİLİTE İLE İLİŞKİSİ**

Nesibe DERİNÖZ

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Orçun AVŞAR**

Çorum 2021

Nesibe DERİNÖZ tarafından hazırlanan “TuberoinfundibularDopaminerjik Yolağın Kadın İnfertilitesindeki Rolü: *SLC6A3(DAT1)* Gen Varyantlarının İnfertilite İle İlişkisi” adlı tez çalışması 23/12/2021 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Menderes SUIÇMEZ

Dr. Öğr. Üyesi Orçun AVŞAR

Doç. Dr. Jale ÇATAK

Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarihli ve sayılı kararı ile Nesibe DERİNÖZ’ün Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Prof. Dr. Muhammed Asif YOLDAŞ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.

İmza

Nesibe DERİNÖZ

TUBEROİNFUNDİBULAR DOPAMİNERJİK YOLAĞIN KADIN İNFERTİLİTESİNDEKİ ROLÜ: *SLC6A3 (DAT1)* GEN VARYANTLARININ İNFERTİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Nesibe DERİNÖZ

ORCID NO

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Aralık 2021

ÖZET

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerde 12 aylık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebeliğin sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. İnfertilitenin, dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir. İnfertilite enfeksiyon, oksidatif stres, obezite gibi faktörlerden etkilenmektedir veya yapılan çalışmalar genetik faktörlerin infertilite üzerinde oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Kadın fertilitesi ile yakından ilişkili ve ovaryum üzerinde doğrudan etkisi olan prolaktin, ön hipofiz bezinden salınan protein yapıda bir hormondur. Dopaminerjik yollardan olan tuberoinfundibular yolak prolaktin salınımını düzenlemektedir. Hücre dışı dopamin seviyesinin düzenlenmesi; intrasınaptik enzim parçalanması ve presinaptik dopamin transporter (DAT) tarafından presinaptik hücreye geri alımı ile gerçekleşmektedir. Tuberoinfundibular yolak ve dopamin nörotransmisyonu ile doğrudan ilişkili olan dopamin transporter (DAT) proteini, dopamin fonksiyonunun ve nörotransmisyonunun anlaşılması açısından çok önemlidir. Bu tez çalışmasının amacı Türk popülasyonunda kadın infertilitesi ile *SLC6A3 (DAT1)* gen varyantları arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. Bu çalışmaya 90 infertil ve 98 fertil kadında dahil edildi ve *DAT1 VNTR* varyantları Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile analiz edildi. İnfertil alt gruplarında açıklanamayan infertilite hastalarının en büyük çoğunluğu oluşturduğu, AMH değerleri ve yaşları arasında anlamlı bir ilişki varken FSH ve E2 değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. İnfertil ve fertil gruplarının karşılaştırılması sonucunda ise, *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi ile kadın infertilitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,425$). *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi ile kadın infertilitesi arasındaki ilişkiyi araştıran farklı popülasyon çalışmalarına ve örneklem büyüklüğünün artırılmasına gerek duyulmaktadır. Çalışmamızın dopaminerjik sistemin infertilite üzerindeki etkilerini araştıran yeni çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: DA, infertilite, DAT, tuberoinfundibular yolak, VNTR

Bildirim Kodu:

THE ROLE OF TUBEROINFUNDIBULAR DOPAMINERGIC PATHWAY IN FEMALE INFERTILITY: THE RELATIONSHIP BETWEEN *SLC6A3 (DAT1)* GENE VARIANTS AND INFERTILITY

Nesibe DERİNÖZ

HİTİT UNIVERSITY
GRADUATE EDUCATION INSTITUTE

December 2021

ABSTRACT

Infertility is defined as the inability to achieve clinical pregnancy after 12 months of regular, unprotected sexual intercourse in couples of reproductive age. It is estimated that infertility affects 8-12% of couples of reproductive age worldwide. Infertility is affected by numerous factors such as infection, oxidative stress, obesity, and studies show that genetic factors are highly effective on infertility. Prolactin, which is closely related to female fertility and has a direct effect on the ovary, is a protein-structured hormone released from the anterior pituitary gland. Tuberoinfundibular pathway, which is one of the dopaminergic pathways, regulates prolactin secretion. Extracellular dopamine level is regulated by intrasynaptic enzyme degradation and reuptake into the presynaptic cell by the presynaptic dopamine transporter (DAT). The dopamine transporter (DAT) protein, which is directly related to the tuberoinfundibular pathway and dopamine neurotransmission, is significant for elucidating dopamine function and neurotransmission. The aim of this thesis study is to determine the relationship between female infertility and *SLC6A3 (DAT1)* gene variants in the Turkish population. 90 infertile and 98 fertile women were included in this study and *DAT1 VNTR* variants were analyzed by Polymerase Chain Reaction method. It was determined that in the infertile subgroups, patients with Unexplained Infertility constituted the greatest majority, while there was a significant relationship between AMH values and their age, there was no significant difference between FSH and E2 values. As a result of the comparison of the infertile and fertile groups, it was determined that there was no statistically significant relationship between the *VNTR* polymorphism in the *SLC6A3 (DAT1)* gene and female infertility ($p=0.425$). Different population studies investigating the relationship between the *VNTR* polymorphism in the *SLC6A3 (DAT1)* gene and female infertility and larger sample size are required. It is supposed that our study will contribute to new studies investigating the effects of the dopaminergic system on infertility.

Keywords: DA, infertility, DAT, tuberoinfundibular pathway, VNTR

Science Code:



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, çalışmalarım boyunca emek ve desteğini her an hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Orçun AVŞAR’asansız saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca ders aldığım ve akademik gelişimime katkı sağlayan bütün hocalarıma da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beraber yola çıktığımız yüksek lisans arkadaşlarıma ve projemize yaptıkları desteklerinden dolayı Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Tez uygulamalarımda en büyük desteği sağlayan ve her aşamada yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Filiz Yılmaz ve Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi yönetimine ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi yardımlarını hiçbir zaman benden esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında ilgi ve alakasıyla her zaman yanımda olduğunu hissettiren, yoğun çalışma dönemlerimde yetişemediğim her alanda beni destekleyen sevgili eşime de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
GİRİŞ.....	1
1.BÖLÜM.....	3
GENEL BİLGİLER	3
1.1. İnfertilitenin Tanımı.....	3
1.2. Her İki Cinsiyeti Etkileyen İnfertilite Nedenleri	3
1.2.1. Hastalıkla ilgili infertilite nedenleri.....	3
1.2.2. Yaşam tarzı ile ilgili faktörler / hastalıklar	5
1.3. Kadın İnfertilitesi İle İlişkili Faktörler.....	9
1.3.1. Erken ovaryum yetmezliği	9
1.3.2. Polikistik over sendromu	9
1.3.3. Endometriozis.....	9
1.3.4. Rahim miyomları.....	9
1.3.5. Endometrial polipler	10
1.3.6. Konjenital uterin anomalileri.....	10
1.3.7. Konjenital uterin anomalileri teşhis yöntemleri	11
1.4. Erkek İnfertilitesi İle İlişkili Faktörler.....	14
1.4.1. Testis öncesi nedenler (pretestiküler)	14
1.4.2. Testis nedenleri (testiküler)	14
1.4.3. Testis sonrası nedenler (post-testiküler).....	15
1.5. Tuberoinfundibular Dopaminerjik Yolak ve İnfertilite	16
2. BÖLÜM.....	18

MATERYAL VE YÖNTEM	18
2.1. DNA İzolasyonu	18
2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	19
2.3. Agoroz Jel Elektroforezi	20
2.4. İstatiksel Analiz	20
3.BÖLÜM.....	21
BULGULAR	21
4.BÖLÜM.....	31
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR.....	35
EKLER	47
EK 1	47
EK 2.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo Sayfa

Tablo 2. 1. PCR Reaksiyonu için kullanılan Primerler	19
Tablo 2. 2. PCR reaksiyon koşulları	19
Tablo 3.3. İnfertilite alt gruplarında FSH değerleri karşılaştırması	24
Tablo 3.4. İnfertilite alt gruplarında E2 değerleri karşılaştırması.....	24
Tablo 3.5. İnfertilite alt gruplarında yaş değerleri karşılaştırması	25
Tablo 3.6. Kontrol ve hasta grubunda DAT1 VNTR polimorfizminin genotip ve allel frekans karşılaştırması	28
Tablo 3.7. İnfertilite alt gruplarında DAT 1 VNTR polimorfizminin genotip ve allel frekansları karşılaştırması	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Sayfa

Şekil 1.1.İnfertiliteye neden olan yaşam tarzı faktörleri	8
Şekil 1.2. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin Konjenital uterin anomalilerinin sınıflandırılması.....	10
Şekil 1.3. Konjenital uterin anomalileri açıklamalı sınıflandırması.....	11



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1.Fertil hasta grubunda agaroz jel elektroforez görüntüsü	26
Resim 3.2.İnfertil hasta grubunda agaroz jel elektroforez görüntüsü	26



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

HbA1c	Glikolize Hemoglobin
IGFBP-1	Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
Amsh	α -Melanosit-Düzenleyici Hormonun
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMH	Antimüllerian Hormon
ART	Assisted Reproductive Techniques
AUA	Amerikan Urological Association
BMI	Vücut Kitle Endeksi
CBAVD	Congenital Bilateral Absence Of Vas Deferens
CFTR	Transmembrane Conductance Regulator
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz Enzimi
DA	DA
DAT	Dopamin transporter
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DES	Dietilstilbestrol
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Drd2	DA Reseptör Lokusunu
D2	DA Reseptörü
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormonun
HH	Hipogonadropik Hipogonadizm
HSG	Histerosalpingografi
HPG	Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal
IHH	İzole Hipogonadropik Hipogonadizm

IVF	<i>In Vitro</i> Fertilizasyon
KF	Kistik Fibrozis
KS	Kallmann Sendromu
LH	Luteinizan Hormon
LPE	Erken Boşalma
MAO	Monoamin Oksidaz Enzimi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOA	Obstrüktif Olmayan Azospermi
OA	Obstrüktif Azospermi
PCD	Primer Siliyer Diskinezi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
POF	Erken Ovaryum Yetmezliği
PRL	Prolaktin
SHG	Sonohisterografi
SN	Substantia Nigrada
US	Ultrasonografi
UDT	İnmemiş Testis
VNTR	Variable Number Tandem Repeat
VTA	Tegmental Alan
3D US	Üç Boyutlu Ultrason
2D US	İki Boyutlu Ultrason

GİRİŞ

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin 12 aylık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik hamileliğin sağlanamaması ile karakterize edilen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Zegers-Hochschild ve ark., 2017). İnfertilitenin, dünya çapında üreme çağındaki çiftlerden %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (Ombelet ve ark., 2008). Dünya genelinde infertilite görülen çift sayısı, 1990'da 42 milyon iken 2010 yılı verilerine göre 48,5 milyona yükselmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın 2010 verilerine göre Türkiye'de 2 milyon çift infertilite olarak tanımlanmıştır (Yılmaz ve Yardımcı, 2015). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki kadın kaynaklı infertil hasta oranı, erkek kaynaklı infertil hasta oranından çok daha yüksektir. Kadınların tek başına infertiliteye etkisi üçte bir iken erkeklerin etkisinin beşte bir olduğu tespit edilmiştir. (Thonneau ve ark., 1991). Dünya bölgeleri, özellikle Sahra altı Afrika'nın bazı ülkelerinde, hızlı nüfus artışı ve yüksek doğurganlık oranları ile demografik eğilimlerinde büyük farklılıklar gösterirken birçok gelişmiş ülkede yaşlanma ve düşük doğurganlık oranları nüfus düşüşüne neden olmaktadır. Nüfusun bu şekilde azalması gelişmiş ülkeler için endişe yaratmaktadır (Bongaarts, 2015).

Kadınların kendiliğinden gebe kalma olasılığını etkileyen üç ana faktör vardır: a) Kadının istenilen zaman aralığında gebe kalamaması (b) yaşı ve (c) hastalıkla ilişkili infertilite (Gnoth ve ark., 2005). Menstrual döngünün verimli penceresinde zamanlanmış ilişkinin, spontan gebelik olasılığını artırdığı kanıtlanmıştır. 12 başarısız döngüden sonra, çiftlerin yüzde 10'unun infertil olarak tanımlandığı, ancak aralarındaki spontan canlı doğum oranlarının sonraki 36 ay içinde yaklaşık %55'e ulaştığı belirtilmektedir. 48 ay sonra ise, çiftlerin %5'inin kendiliğinden gebe kalma şansının neredeyse sıfır olduğu ifade edilmektedir (Gnoth ve ark., 2005). Bazı Avrupa ülkelerinde ilk doğum bakımından anne ortalama yaşı 30 civarındadır ve birçok kadın ilk çocuğunu 35 yaşında veya daha ileri yaşlarda doğurmaktadır (Eijkemans ve ark., 2014). Doğurganlık 25-30 yaşlarında düşmeye başlamaktadır. Bu nedenle kadınların çocuk isteğinin gecikmesi infertiliteye sebep olan bir durumdur (Eijkemans ve ark., 2014). Doğal doğurganlık popülasyonunda, kadınların yaş dağılımı analiz edilmiş ve yaşa bağlı doğurganlık kaybının; 25 yaşında %4,5, 30 yaşında %7, 35 yaşında %12 ve 38 yaşında %20 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu kaybın 41 yaşında %50, 45 yaşında %90 ve 50 yaşında ise %100 civarında olduğu gösterilmiştir (Eijkemans ve ark., 2014). Birçok çalışma, kadınların çocuk doğurma konusundaki gecikmesinin infertilite riskini artırdığının farkında olmadığını göstermektedir (Schmidt, 2010). Dahası, birçok kadın *in vitro* fertilizasyon (IVF) gibi infertilite tedavilerinin ilerleyen yaşla ilişkili doğurganlık düşüşünü giderebileceğine inanmaktadır (Maheshwari ve ark., 2008). Hastalıkla ilişkili infertilite tek bir cinsiyete özgü olabildiği gibi her iki cinsiyeti de etkileyebilmektedir.

Her iki cinsiyeti de etkileyen hastalıkların sebep olduğu infertilite nedenleri: Hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, siliyer fonksiyon bozuklukları, kistik fibroz, enfeksiyon ve sistemik hastalıklardır (Mélodie ve Christine, 2018). Kadınların hastalıklarından kaynaklanan infertilite nedenleri: Erken yumurtalık yetmezliği, polikistik over sendromu, endometriozis, uterus miyomları, endometrial polipler (Mélodie ve Christine, 2018) ve konjenital uterin anomalileridir (Acien, 1993; Raga ve ark., 1997; Grimbizis ve ark., 2001; Küpeliç, 2001). Erkeklerin hastalıklarından kaynaklanan infertilite nedenleri ise testis öncesi nedenler, testis nedenleri ve testis sonrası nedenler olarak sıralanabilir (De Kretser ve Baker, 1996). Yaşam tarzı ile ilgili faktörler ise kaitus sıklığı, diyet ve aşırı egzersiz (Hart, 2016), stres (Gaskin ve ark., 2015), sigara kullanımı (Dechanet ve ark., 2011; Kunzle ve ark., 2003), esrar kullanımı (Wang ve Maccarrone, 2006; Alvarez, 2015), obezite (Smurthwaite ve Bagheri, 2017; Best ve Bhattacharya, 2015; Hammoud ve ark., 2010), alkol alımı (Rossi ve ark., 2014; Sharpe, 2010), kafein kullanımı (Anonim, 2008; Leviton ve Cowan 2002; Nawrot ve ark., 2003), metil civa maruziyeti (Haris ve ark., 2009; Anonim, 2009; McDiarmid ve ark.,

2008)ve oksidatif stres(Gaskin ve ark., 2015; Jozkow ve Medras, 2012) gibi faktörlerdir. Aşırı egzersizin ovulasyon sıklığını azalttığı, amenoreye yol açtığı ayrıca endometriyal gelişimi zayıflattığı iyi bilinmektedir (Hart, 2016).

Prolaktin (PRL), ön hipofiz bezinin özel hücrelerinde sentezlenen ve salgılanan protein yapıda bir hormondur. Dopaminerjik yollardan biri olan tuberoinfundibular yolak, PRL salınımını düzenlemektedir (Brink ve ark. 2018; Corti ve ark. 2011). Bu yoldaki Dopaminerjik nöronlar hipofiz portal sistemine DA salgılar, bu da hipofiz laktotroflarında DA_{D2} reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar ve prolaktin gen ekspresyonunun ve prolaktin salınımının baskılanmasına neden olur. Özetle serumdaki PRL seviyesi ile DA konsantrasyonu arasında negatif ilişkinin olduğu söylenebilir (Freeman ve ark., 2000).

PRL'nin ovaryum üzerinde doğrudan etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (McNatty ve ark., 1974). Ovaryum perfüzyon tekniği kullanılarak yapılan çalışmada PRL'nin progesteron ve insan ovaryumu tarafından salınan 17 Beta-estradiol sekresyonu üzerinde doğrudan inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (Demura ve ark., 1982). Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH)'un insan ovaryumu üzerindeki çift düzenleyici etkileri; foliküllerin normal gelişim ve ovulasyonun gerçekleşmesi ile düzenli menstrüasyonun sağlanmasıdır. LH, 17 Beta-estradiol ve progesteron sekresyonunu uyarır ve ovulasyona yol açan enzimleri aktive eder (Lipener ve Greep, 1971; Charming, 1969). Luteal fazın kısalmasıyla LH ve FSH seviyelerinin azalması östradiol seviyesinin azalmasına neden olur bu durum da amenore ile sonuçlanır (Melmed ve ark., 2008).

DAnörotransmisyonunda önemli bir yere sahip olan Dopamin transporter(DAT) proteini, sinaptik boşluktaki DA'nı presinaptik nörona geri alınmasını sağlar ve DA aktivitesini sonlandırmış olur. DAT proteini, DAnörotransmisyonunun terminasyonu açısından oldukça önemli bir moleküldür (Meisenzahl ve ark. 2007).

Prolaktin hormonunun oosit gelişimi ile ilişkisi çok açık ve net olarak bilinmektedir. Prolaktin salınımının DA yollarından olan tuberoinfundibular yolak tarafından kontrol edildiğini biliyoruz. Tuberoinfundibular yolak ve DAnörotransmisyonu ile doğrudan ilişkili olan Dopamin transporter (DAT) proteini, DA fonksiyonunun ve nörotransmisyonunun anlaşılması açısından çok önemlidir. Bu bağlamda DAT proteinini kodlayan gendeki varyasyonların infertilite açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmamızın amacı Türk popülasyonunda kadın infertilitesi ile *SLC6A3* (*DAT1*) gen varyantları arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır.

1.BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1.İnfertilitenin Tanımı

infertilite, 12 aylık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra veya bir kişinin üreme kapasitesinin bozulmasından dolayı klinik gebeliğin sağlanamaması ile karakterize edilen bir hastalıktır. Subfertilite, infertilite ile birbirinin yerine kullanılabilen bir terimdir (Zegers-Hochschild ve ark., 2017). Subfertilite, çocuk sahibi olma konusunda başarısız olan çiftlerde fertilitenin azalmasının herhangi bir şekli veya derecesi olarak tanımlanır (jenkins ve ark., 2004). İnfertilite ayrıca primer veya sekonder olarak da kategorize edilir. Primer infertilitede, kadına daha önce hiç klinik gebelik teşhisi konulmamıştır. Sekonder infertilite ise, kadına daha önceden az bir kere klinik gebelik tanısı konulmuş ancak tekrar gebe kalmak istemesine rağmen klinik gebelik oluşmamaktadır (Zegers-Hochschild ve ark., 2017). Sekonder İnfertilite, dünyadaki en yaygın kadın infertilitesidir (Nachtigall, 2003; Rutstein ve Shah, 2004).

1.2.Her İki Cinsiyeti Etkileyen İnfertilite Nedenleri

1.2.1.Hastalıkla ilgili infertilite nedenleri

1.2.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipo gonadizm (HH), Gonadotropin Salgılatıcı Hormonun (GnRH) yetersiz salgılanması veya hiç salgılanmaması ya da hipofiz bezindeki bozukluklardan dolayı LH ve FSH tarafından yetersiz gonadal stimülasyonun oluşmasıdır. GnRH yetersizliğinin temel nedeni, GnRH salgılayan nöronların ön beyine göç edememesidir (Hart, 2016). Genetik santral hipogonadizm erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (Valdes-socin ve ark., 2014).

1.2.1.2. Hiperprolaktinemi

Prolaktin, anovulasyona yol açarak gonadotropin salgısını inhibe eder (Hart, 2016). Hiperprolaktinemi, erkeklerde serumda düşük testosteron seviyesine, infertiliteye ve cinsel işlev bozukluğuna yol açar (De Rosa, 2003). Hiperprolaktinemi medikal olarak tedavi edilebilmektedir. Hiperprolaktinemi prevalansı; erkeklerde 10/100.000, kadınlarda 30/100.000 olarak tespit edilmiştir. Kadınlar arasında 25-34 yaş kadınlarda ise daha sık görülmektedir (Kars ve ark., 2009). Semptomatik prolaktinomanın popülasyondaki prevalansının 6/100 000 ile 50/100 000 arasında değiştiği saptanmıştır (Fernandez ve ark., 2010).

1.2.1.3. Siliyer Fonksiyon Bozuklukları

Çoğalmayan hücrelerin hücre membranından çıkan siliya, bazal cisimcik adı verilen modifiye sentrozomdan köken alan mikrotübül kaynaklı bir yapıdır (Hildebrandt ve ark.,2011). Büyük hava yollarında, burunda, sinüslerinde ve orta kulakta her bir epitel hücre üzerinde yaklaşık 200 adet siliya bulunur. (Lee, 2011; Hughes, 2008). Embriyonik nodda siliyalar ekstraembriyonik sıvıda harekete neden olarak embriyogeneze sol veya sağ fallop tüplerine hareketi sağlayarak yerleşimin belirlenmesinde önemli rol oynar (Lee, 2011; Loges, 2009). Genitoüriner sistemde ise fallop tüplerinde bulunan siliyalar oositin transferini ve spermin taşınmasını kolaylaştırır (Lee, 2011). Fallop tüpündeki siliyerler patojenler veya inflamasyon nedeniyle hasar görebilir. Primer siliyer Diskinezi (PCD)'si fallop tüplerindeki tubal transpotu bozar ve gebelik kesesinin ektopik implantasyonuna (dış gebelik) ve subfertiliteye neden olabilecek bir ortam oluşturur (Hart, 2016). PCD'li erkeklerde kusurlu sperm-kamçı hareketinin sonucunda sperm hareketsizli oluşur ve sekonder infertiliteye neden olur.

PCD, 10 000 ila 40 000 canlı doğumda yaklaşık 1 kişide görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Coğrafi olarak daha izole yaşayan topluluklarda akraba evlilikleri nedeniyle daha sıklıkla görülmektedir (Damseh ve ark., 2017).

1.2.1.4. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis (KF), CFTR genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve hem erkek hem de kadın fertilizasyonunu etkiler. Kistik Fibrozis (KF), anormal mukus sekresyonu ile karakterize bir durumdur. Bu hastalık tüm dünyayı etkiler ancak en yaygın olarak kuzey Avrupa beyazlarında (yaklaşık 2 270'te 1) daha yaygındır (Schrijver, 2011). KF, üreme sisteminin epitel hücreleri üzerine doğrudan etkisinden dolayı dişi subfertilitesi ile ilişkilidir. Kalın servikal mukus sperm penetrasyonunu bozar. Uterus boşluğu ve fallop tüpü işlevi üzerindeki etkisi daha az önemlidir, ancak burada bikarbonat metabolizması üzerindeki etki fallop tüpü içinde sperm kapasitesini etkilemektedir (Ahmad ve Patrizio, 2013). Erkeklerde testis gelişimini ve spermatogenezi genellikle bozmaz (Ong ve ark., 1993).

1.2.1.5. Enfeksiyon

Enfeksiyöz ajanları farklı doğurganlık sorunlarına yol açabilmektedir. Erkeklerde organ hasarı, hücre hasarı ve tıkanıklıklara sebep olabilir (Ochsendorf, 2008). Kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalığa ve tubal obstrüksiyona neden olabilir (Hart, 2016). Tüp bebek başarısında hidrosalpinglerin varlığının embriyo implantasyonunu azaltması, enfeksiyonun infertilite üzerinde etkili olduğunu kanıtlamıştır. İnfertiliteye neden olan en yaygın enfeksiyöz ajan *Chlamydia trachomatis*'tir (Strandell ve ark., 1999). Epidemiyolojik çalışmalar enfeksiyonların erkek infertilitesi üzerindeki etkisi konusunda tartışmalı olsa da (Eley ve ark., 2004), bunun yapılan çalışmalarda metodolojik sorunlardan kaynaklandığı ve erkeklerde *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu ve subfertilitenin ilişkili olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Karinen, 2004). *Neisseria gonore*, enfeksiyonlara neden olarak Fallop tüpünü etkileyebilecek başka bir patojendir (Mitchell ve Prabhu, 2013). Aynı zamanda bel soğukluğu adıyla bilinen dünyaca yaygın bir hastalığında nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılında, *Neisseria gonore*'nin en yaygın olduğu ülkeleri şöyle sıralamıştır: Batı Pasifik Bölgesi (42,0 milyon vaka), Güney-Doğu Asya Bölgesi (25,4 milyon) ve Afrika Bölgesi (21,1 milyon). Avrupa Bölgesi'nde (53 ülke), 3,4 milyon bel soğukluğu vakası olduğu tahmin edilmektedir (Anonim, 2012). Belsoğukluğu aynı zamanda üretral darlıkları indükleyerek erkek fertilitasını de bozabilir (Ochsendorf, 2008).

1.2.1.6. Sistemik Hastalıklar

Sepsis veya şiddetli böbrek hastalığı embriyo implantasyonunu önlemektedir (Hart, 2016). Kararsız diyabet, D vitamini eksikliği, aktif otoimmün durumlar ve sublinik hipotiriodizm (Hart, 2016), çölyak hastalığı (nedeniyle normal popülasyona göre beş kat daha fazla görülen Açıklanamayan İnfertilite veya tekrarlayan düşükler yaşamaktadır) (Tersigni ve ark., 2014) gebe kalma şansının azalması ile ilişkilendirilebilmektedir. Kötü diyabetik kontrol (HbA1c $\geq$ %7), bozulmuş sperm motilitesi (azalmış ilerleyici motilite) ve anormal sperm morfolojisi (çift başlı, yuvarlak ve uzun spermatidler ve sitoplazmik orta ve kuyruk parçaları) ile önemli ölçüde ilişkilidir. Metabolik sendrom, insülin direnci, merkezi yağlanma, dislipidemi, endotelial disfonksiyon, aterosklerotik hastalık ve düşük dereceli inflamasyon gibi birbiriyle ilişkili birçok faktörden oluşan karmaşık bir hastalıktır. Sonuç olarak, metabolik sendrom düşük sperm sayısına, bozulmuş motiliteye ve sperm morfolojisinin anormalliğine yol açabilir. Hipertansiyonun doğrudan veya ilaçların bir yan etkisi olarak erektil disfonksiyona neden olabileceği bilinmektedir (Omu, 2013). Normal tiroid fonksiyonuna sahip bir kadında tiroid antikörlerinin varlığının, gebe kalma zorluğu, embriyoların tekrar implantasyon başarısızlığı ve potansiyel olarak tanınmayan bir tiroid hormon eksikliği veya otoimmün bir nedene bağlı erken gebelik kaybı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Vissenberg, 2015).

Otoimmün hastalıklar, her iki cinsiyette üreme yaşamını ve doğurganlığı etkileme potansiyeline sahiptir (Carp ve ark, 2012).

1.2.2.Yaşam tarzı ile ilgili faktörler / hastalıklar

Yaşam tarzı ile ilgili faktörleri kaitus sıklığı, diyet ve aşırı egzersiz, stres, sigara kullanımı, esrar kullanımı, obezite, alkol alımı, kafein kullanımı, metil civa maruziyeti, oksidatif stres şeklinde değerlendirebiliriz. Yaşam tarzı faktörlerinin infertilite üzerine etkisi Şekil 1.1'de gösterilmektedir.

1.2.2.1. Kaitus Sıklığı

Adetin bitiminden bir hafta sonra, haftada iki ila üç kez düzenli cinsel ilişki gebeliğin ortaya çıkmasında etkilidir (Wilcox ve ark., 1995; Levitas ve ark., 2005).

1.2.2.2. Diyet ve Aşırı Egzersiz

Kalori kısıtlamaları ve aşırı egzersizin ovulasyon sıklığında azalmaya ve amenoreye yol açtığı bilinmektedir. Eğlence amaçlı aktiviteler her ne kadar subfertilite ya da amenoreye neden olmasa bile gonadotropin sekresyonu anomalilerine ve ovulasyon bozukluklarına neden olduğu gözlenmiştir (Hart, 2016). Rekreatif sporcularda egzersizin pozitif veya nötr etkilerle ilişkili olduğu görülsede, profesyonel sporcuların yaptıkları yoğun egzersizlerin; hareketli sperm yüzdesini ve morfolojik olarak normal sperm yüzdesini azalttığı ayrıca infertilite riski taşıdıklarının farkında olmaları gerekmektedir(Jozkow ve Rossato, 2017).

İnsan üreme sağlığını etkileyen birçok beslenme faktörü vardır. Örneğin gebeliğin ilk üç ayında folik asit alınmasının fetüste noral tüp defektini %70 oranında azalttığı gösterilmiştir (Lumley ve ark., 2001; Anonim, 1991). Folik asit ve B grubu vitaminleri kısırlıkla ilişkilendirilmiştir (Forges, 2007). 18.555 kadından oluşan prospektif bir kohort çalışma; multivitamin kullanımı özellikle folik asit ve B grubu vitamini kullanan kadınların ovulasyon problemi yaşama riskinin azaldığını bildirmiştir (Chavarro, 2007). Ayrıca Macar popülasyonunda yapılan bir çalışmada multivitamin kullanımının gebelik oranını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Czeizel, 1999). Ancak gebelik döneminde kullanılan takviye ilaçlarda, kabuklu gıdalarda ve karaciğer ürünlerinde yoğun olarak bulunan A vitamini doğuştan kusurlara neden olabilir, bu nedenle gebelik veya öncesinde aşırı A vitamini içeren besin ve takviyelerden uzak durmak gerekmektedir(Anonim, 2009; Anonim, 2007). D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizme neden olur ancak fertilité ile ilişkisi net değildir(Anonim, 2007; Anderson, 2010).

Annenin iyot seviyesi fetüsün nörolojik gelişimini etkilemektedir ve yetersiz iyot seviyesi çocukta zihinsel bozukluk ve kretinizme yol açabilir (Anonim, 2007; Eastman, 2005; Zimmerman ve Delange, 2004). Uzmanlar hamile ve hamile kalmak isteyen kadınların günlük 250 µg iyot takviyesi almalarını tavsiye etmektedir (Zimmerman ve Delange, 2004; Williams, 2009; Anonim, 2010)

1.2.2.3. Stres

Bir hemşirepopülasyonu ile yapılan çalışmada; uzun süre çalışmanın (haftada 40 saatin üzerinde) gebe kalma süresini uzattığı, gebe kalmak ile stres ve yorgunluğun negatif ilişkili olduğunu gösterdi. Yine bu çalışma, depresif semptom görülen kadınlarda infertilite riskinde 2 kat artış olduğunu tespit edilmiştir(Gaskin ve ark., 2015). Erkeklerde zihinsel stres ve şiddetli depresyon, sperm kapasitesini azaltır (Jozkow ve Medras, 2012). Ayrıca yardımcı üreme teknikleri uygulanan gruplar arasında stres ve ruh halinin etkisini araştıran çalışmalar, IVF tedavilerinin başarısını etkileyerek düşük gebelik oranlarıyla ilişki olduğunu

göstermiştir (Demyttenaere ve ark., 1998; Thiering ve ark., 1993; Boivin ve ark., 1995 ; Boivin ve Takefman, 1995; Smeenk ve ark., 2001 ; Sanders ve Bruce, (1999).

1.2.2.4. Sigara Kullanımı

Sigara içmenin infertilite için bir risk faktörü olduğu ayrıca ART(yardımcı üreme teknikleri) üzerinde de olumsuz etkileri olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir (Klonoff-Cohen, 2005; Waylen ve ark., 2009; Hughes ve Brennan, 1996).Bir meta-analiz çalışmasında; sigara içen kadınların,sigara içmeyen kadınlara kıyasla gebelik ve canlı doğum oranlarınınönemli ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (sırasıyla OR 0,56, 95% CI= 0,43-0,73 ve OR 0,54, 95% CI= 0,30-0,99). Yine aynı çalışmada sigara içen kadınların, içmeyen kadınlara kıyasla düşük ve ektopik gebelik oranının önemli ölçüde yüksek (sırasıyla OR 2.65, 95% CI=1.33-5.30 ve OR 15.69, 95% CI=2.87-85.76) olduğu tespit edilmiştir (Waylen ve ark., 2009). Sigara içen kadınlar ile içmeyen kadınların IVF döngüsü başına gebelik elde edebilmelerini kıyaslayan başka bir çalışmada ise sigara içmeyen kadınların yaklaşık iki kat fazla gebelik elde ettiği (OR= 0,66 95% CI= 0,49-0,88) tespit edilmiştir(Augood ve ark., 1998).Sigara içen erkeklerde sperm DNA'sında meydana gelen oksidatif hasar spermhareketliliğini ve sayısını düşürmekte, spermin dölleme kapasitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Frey ve ark.,2008; Ragheb ve Sabanegh Jr, 2009).

1.2.2.5. Esrar Kullanımı

Esrar, hem merkezi hem de periferik sinir sistemi üzerinde etkili olan ve üreme sistemine pek çok açıdan etki eden çeşitli aktif bileşenler, kannabinoidler içerir. Kannabinoid reseptörleri, ovaryum, uterus vas deferens ve testis gibi üreme organları dahil birçok yerde bulunmaktadır. Esrarın kadınlarda akut uygulaması luteinize edici hormon düzeylerini düşürürken, kronik kullanımı hormonların değişmesine neden olarak (Park, ve ark, 2004)fetüsün fetal ve plasental gelişimini etkileyebilmektedir (Battista ve ark., 2008; Rossato ve ark., 2008), Esrar kullanan kadınlarda, kullanmayanlara kıyasla birincil infertilite riskinde artış bildirilmektedir (Mueller ve ark., 1990)Kannabinoidler fertilitiyi etkilememektedir (Battista ve ark., 2008). Esrar kullanımı, düşük doğum ağırlığı,(Park, ve ark, 2004; Fride, 2008) prematürelilik, konjenital anormallikler ve ölü doğum (Park, ve ark, 2004; Mueller ve ark., 1990) ve daha sonra yüksek bilişsel işlevde hafif bir bozulma ile ilişkilendirilmektedir (Fried ve ark., 2003). Esrar kullanan kadınlarda adet düzensizliği, tüp bebek sırasında toplanan oosit sayısında azalma ve erken doğum riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Wang ve ark., 2006).

Kannabinoidler, Leydig hücreleri tarafından testosteron üretimini azaltarak Sertolli hücrelerinin apoptozunu modüle ederek spermatogenezi olumsuz yönde etkilemektedir (Battista ve ark., 2008). Erkeklerde 5 yıl boyunca haftada birkaç kez esrar tüketmek, sperm hiperaktivitesi ile birlikte ejaküle seminal hacimde, spermatozoa sayısında ve morfoloji ve motilitede değişikliklere ve fertilizasyon kapasitelerinde azalmaya neden olmaktadır (Alvarez, 2015).

1.2.2.6. Obezite

Dünya genelinde erkeklerin yüzde 13'ü ve kadınların yüzde 21'i vücut kitle indekslerine (BMI) göre obez olarak sınıflandırılmaktadır (Smurthwaite ve Bagheri, 2017). Fazla kilolu kadınların kısırlık tedavisinden sonra kendilinden gebe kalma şansı daha düşüktür. Gebe kaldıklarında düşük ihtimali, normal kilodaki bireylere göre daha yüksektir. Obezite endokrin, termal (Best ve Bhattacharya, 2015), genetik (Hammoud ve ark., 2010) ve cinsel mekanizmalar yoluyla erkek üremesini olumsuz etkileyebilir(Best ve Bhattacharya, 2015).

1.2.2.7. Alkol alımı

Alkol bilinen bir teratojendir ve hamilelik sırasında kaçınılması gerekirken; doğurganlık üzerindeki etkisi şu an çok açık değildir. Alkolün doğurganlığı bozabileceği potansiyel mekanizmalar arasında, östrojen mekanizması yer alır. Alkole bağlı artan östrojen seviyesi, follikül uyarıcı hormon salgısının azalmasına ve ovulasyonun bozulmasına yol açar (Rossi ve ark., 2014). Orta düzeyde alkol tüketen erkek bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, sperm sayılarında önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir. Buna karşılık, kronik alkol tüketicilerinde, spermatogenezde bozulma ve sperm sayısı ve testosteron düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir(Sharpe, 2010).

1.2.2.8. Kafein Kullanımı

Kahve, çay, çikolata ve kakao ürünleri, alkolsüz enerji içecekleri dahil olmak üzere soğuk algınlığı ve grip ilaçlarının bazılarında kafein bulunmaktadır. Kafein ve üreme sonuçları ile ilgili olan çalışmalar çeşitli çelişkiler içermektedir, bu nedenle dikkatli yorumlamak gerekmektedir. Ancak kanıtlar kafein tüketiminin olası gebe kalma süresini uzatacağını göstermektedir (Bolumar ve Olsen, 1997; Wilcox ve ark., 1988). Bununla birlikte doğurganlığı etkileyen diğer yaşam faktörleri ekarte edildiğinde (anne yaşı, sigara, alkol kullanımı), düşük ve orta düzeyde kafein alımının doğurganlık üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair az sayıda kanıt vardır (Anonim, 2008; Leviton ve Cowan 2002; Nawrot ve ark., 2003). Kafein kullanımının infertil bireyler üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar ise az sayıdadır ve yeterli değildir(Homan ve ark., 2007; Klonoff-Cohen, 2005).

İnsan sağlığı açısından günde 400 mg kafein herhangi bir sağlık sorununa yol açmamaktadır(Nawrot ve ark., 2003; Higdon ve Frei, 2006; Binns ve Lee, 2008; van Dam, 2008). Ancak hamilelikte güvenli seviye tartışmalıdır. Bu bilgiler ışığında yinede, gebe kalmaya çalışan ya da gebe olan kadınlara günde (iki fincandan az kahveye denk gelen) 100-200 mg kafeinin üzerine çıkılmamasını önermek akıllıca olacaktır (Anonim, 2008; Homan ve ark., 2007, Anonim, 2009; Higdon ve Frei, 2006; Knight ve ark., 2004; Klonoff-Cohen ve ark., 2002).

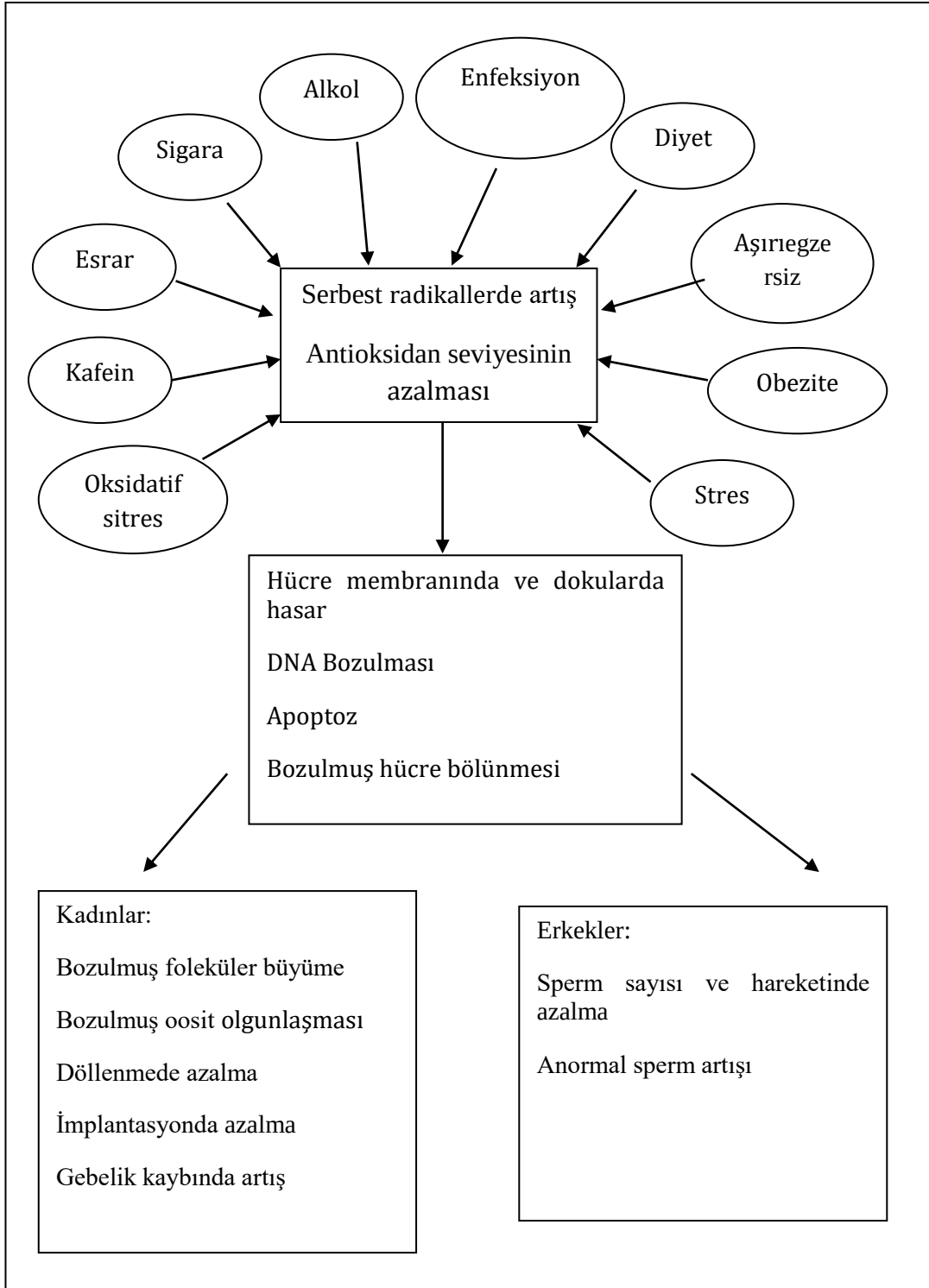
1.2.2.9. Metil Civa Maruziyeti

Yırtıcı balıkları yeme yoluyla metil civa maruziyetinin fetal gelişimi etkileyebileceği göz önüne alındığında, özellikle kadınlara, doğum öncesi dönemde köpekbalığı, kılıçbalığı, kral uskumru ve kiremit balığı yemekten kaçınmaları ve ton balığı alımlarını haftada iki öğün 85 g ile sınırlandırmaları tavsiye edilmektedir (Haris ve ark., 2009; Anonim, 2009; McDiarmid ve ark., 2008).

1.2.2.10. Oksidatif Stres

Artan kanıtlar çeşitli yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan oksidatif stres mekanizmasıyla hem erkek hem de kadınlarda üreme sitemini etkilediğini göstermiştir (Ruder ve ark., 2008; Tremellen, 2008).

İnfertil erkek ve kadınlarda antioksidan seviyesinin azaldığı ve serbest radikallerin arttığı çok sayıda çalışmada rapor edilmektedir (Ruder ve ark., 2008; Tremellen, 2008). Serbest radikallerin sperm motilitesi ve bir oosite kaynaşma yeteneğinde bozulma ya da sperm zarının zarar görmesiyle DNA'nın hasar görmesinden dolayı doğurganlığı etkilediği düşünülmektedir (Tremellen, 2008). Çalışmalar genelde diyet ve diyetle alınan yetersiz antioksidan seviyesine odaklıdır (Ruder ve ark., 2008).Antioksidanların yararlı etkileri hakkında birçok çalışma olmasına rağmen doğurganlığı olumlu ya da olumsuz etkilediğine dair yeterli kanıt yoktur (Ruder ve ark., 2008; Tremellen, 2008; Ebisch ve ark., 2007; Agarwal ve ark., 2008)



Şekil 1.1.İnfertiliteye neden olan yaşam tarzı faktörler (Andersonve ark., 2010)

1.3.Kadın İnfertilitesi İle İlişkili Faktörler

1.3.1.Erken ovaryum yetmezliği

Erken ovaryum yetmezliği (POF) kadınların yaklaşık %1'inde görülen bir rahatsızlıktır. İki durumda ölçülen serum FSH seviyesi yüksekliği ve 40 yaşın altında menstrüel siklusların kesilmesi ile kendini gösterir. Sebepleri genetik yatkınlık, çevresel etkiler, bulaşıcı hastalıklar (kabakulak enfeksiyonu sonrası gibi), otoimmün hastalıklar ve kanser tedavisi olarak sıralanabilir. Bununla birlikte çoğu zaman nedeni belirsizdir. Bilinen en yaygın nedeni Turner sendromudur. Bilinen en yaygın diğer neden ise frajil X mental retardasyon ön mutasyonudur. Tam mutasyon (>200 CGG tekrarı) mental retardasyon ve otizme neden olurken, 55 ile 200 üçlü tekrarın varlığı erken ovaryum yetmezliği ile sonuçlanmaktadır (Hart, 2016). POF antral folikül sayısının azalması ile karakterizedir. Serum AMH (Anti Müllerian Hormon) seviyesi antral folikül sayısını belirlemede kullanılır ve granüloza hücrelerinden salınır. AMH serum seviyesi yüksekliği antral folikül sayısı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle AMH yumurta rezervleri hakkında bir belirteç olarak kullanılır (Dewailly ve ark. 2014). Yapılan çalışmalarda Afrikalı-Amerikalı ve Hispanik kadınların, Kafkasyalı kadınlarda bulunanlardan daha düşük serum AMH seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (Seifer ve ark., 2009).

1.3.2.Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PCOS), kadınlarda görülen en yaygın endokrin bozukluktur. Kadın popülasyonunun %5-10'unu etkilemektedir (Frey, 2008). Ovulasyon bozukluğunun yanı sıra IVF başarı oranlarının da gösterdiği gibi, PKOS varlığında embriyonik implantasyon potansiyeli azalır (Hart, 2016). PKOS'lu kadınlar, hem artan küçük antral folikül sayısı hem de granüloza hücrelerinin intrinsik özellikleri nedeniyle, anovulasyona katkıda bulunabilecek AMH seviyelerinde belirgin artış gösterir (Dewailly, 2016). Kilo kaybının yumurtlamayı düzelttiği ve hiperandrojenizmi azalttığı bulunmuş bu nedenle obezite, metabolik ve yumurtlama işlev bozukluğu ve PKOS ile ilişkilendirilmiştir (Crosignani ve ark., 2003). Ayrıca, düşük sosyoekonomik durumun PKOS fenotipleri ile daha yakından bağlantılı olduğuna (Di Fede ve ark., 2009) ve sosyoekonomik durum-PCOS ilişkisinin obez kadınlar arasında daha belirgin olduğuna dair bazı kanıtlar da vardır (Di Fede ve ark., 2009; Merkin ve ark., 2011).

1.3.3.Endometriozis

Endometriozis, infertilite ile ilişkili patolojik bir pelvik inflamatuvar süreçtir. Endometriozis ile ilişkili infertilitede yer alan mekanizmalar, adezyonlar ve fibroze bağlı anatomik bozulmalardan endokrin anormalliklere ve immünolojik bozukluklara kadar uzanmaktadır (Tanbo ve Fedorcsak, 2017). IVF başarı oranları ile kanıtlandığı gibi, endometriozis varlığında embriyonik implantasyon potansiyeli azalır (Barnhart, 2002). Üreme çağındaki kadınlarda endometriozisin gerçek prevalansı tam olarak belirlenememiştir. Popülasyona dayalı çalışmalarda endometriozisin tahmini genel prevalansı %0,8 ila %6 arasında değişmektedir (Tanbo ve Fedorcsak, 2017). Çalışmaların tümü olmasa da bazılarında Asyalı kadınlar arasında endometriozis prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Jacoby ve ark., 2010).

1.3.4.Rahim miyomları

Leiomyomlar kadın üreme sisteminde en sık görülen benign tümörlerdir. İnfertilite üzerindeki rolleri hala tartışmalı olsa da, bugüne kadarki kanıtlar anatomik yerleşimin üreme sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Leiomyomların, endometriyal kavitenin anatomik distorsiyonu, anormal uterin kontraktilesi, endometriumaya kan akışının azalması ve endometrial reseptivitenin değişmesi gibi nedenlerle fertilitiyi etkileyebileceğine dair birkaç olası mekanizma bildirilmiştir (Siristatidis ve ark., 2016). Uterin miyomlar

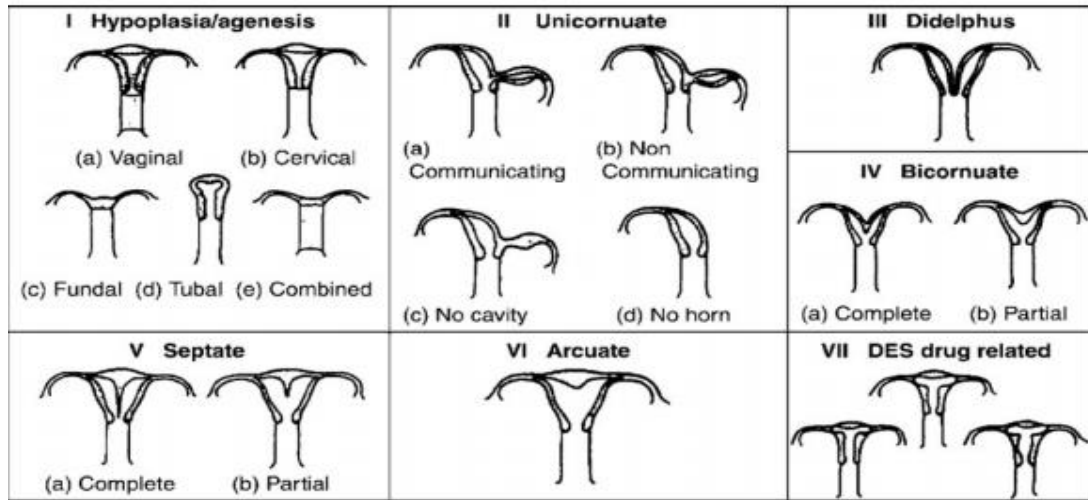
siyahikadınlarda daha yaygındır ve daha fazla sayıda miyom görülebilmektedir(Jacoby ve ark., 2010).

1.3.5.Endometrial polipler

Embriyo implantasyon potansiyelinin azalması ve erken gebelik kayıpları, endometriyal poliplerin varlığını göstermektedir(Hart, 2016). Cerrahi polipektomi sonrasında sürecin tersine döndüğünü gösteren implantasyon belirteçleri olarak IGFBP-1 (Insulin-like growth factor-binding protein-1), TNF-alfa (Tümör nekroz faktörü alfa)ve osteopontinin azalmış orta salgı konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Ben-Nagi ve ark., 2009).

1.3.6.Konjenital uterin anomalileri

Rahim anomalilikleri müllerian gelişim sürecinin bir adımında meydana gelen malformasyonlardan kaynaklanabilir (Devi Wold ve ark., 2006). Şekil 1.2’de 1988 yılında Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından yedi ana gruba ayrılan uterin anomalileri sınıflandırması gösterilmektedir (Letterie, 1998; Devi Wold ve diğerleri,2006). Şekil 1.3’te Amerikan Üreme Tıbbı Derneği’nin yedi ana başlıkta gruplandığı konjenital uterin anomalilerinin ayrıntılı açıklamaları yer almaktadır.



Şekil1.2. Konjenital uterin anomalilerinin Amerikan Üreme Tıbbi Derneği tarafından yapılan sınıflandırılması (Anonim, 1988)

1) Müllerian agenezi/hipoplazi a) Vajinal b) Servikal c) Temel d) Tuba e) Kombine	2) Unikornuat Uterus a) İletim ilkel bir boynuz ile sağlanır b) İletim kumayan ilkel bir boynuz vardır c) Boşluğu olmayan ilkel bir boynuz vardır d) Eksik bir ilkel boynuza sahiptir	3) Didelphys Uterus Müllerian kanaldan geçiş yoktur. Spekulum muayenesinde iki hemiserviks görüntüsü ile teşhis koyulabilir.
4) Bikornuat Uterus Boynuzlardan zayıf bir geçiş sağlanabilir. Sadece HSG görüntüsü ile Septat uterusu ayırmak mümkün değildir. a) tam ve b) kısmi	5) Septat Uterus Uterovajinal septumun yokluğu veya eksik emilmesi	6) Arkuat uterus: Uterovajinal septumun neredeyse tamamen emilmesinden kaynaklanan fundus seviyesinde hafif bir girinti vardır.
7) Dietilstilbestrol (DES) Maruz Kalan Uterus: Hastanın utero DES maruziyetinden kaynaklanan T-şekilli uterus (Saravolos ve ark., 2008). En sık görülen rahim anomalisi T şeklinde uterusdur.(Barnhart ve ark., 2002) DES'e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusu uterus varsa cerrahi müdahale tavsiye edilmez.Bu hastaların IVF sonuçları kötüdür ve emriyo implantasyonları oldukça düşüktür (Kuivasaari ve ark., 2005)		

Şekil 1.3. Konjenital uterin anomalilerinin açıklayıcı sınıflandırılması(Devi Wold ve ark., 2006).

En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon septat uterusdur. Bu olgularda gebelik kayıpları oldukça fazladır. Uterin septumu tespit edilmiş, tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunu yapılan kadınlarda spontan abortus oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (Al-Fadhi ve ark., 2006)

Bu sınıflandırmanın yapılabilmesi ve anomalinin teşhis edilebilmesi için gereken tanı yönteminin belirlenebilmesi yalnızca testi yapan klinisyenin şahsi izlenimine bağlıdır (Woelfer ve ark., 2001). Ayrıca bu sınıflandırma tüm anomalileri karşılamamaktadır. Bu nedenle, Amerikan Üreme Tıbbi Derneği sınıflandırması tüm anomaliler için bir çerçeve olmalıdır. Sonuç olarak, karmaşık veya birleşik uterin anomalilerle karşı karşıya kalan klinisyenler, bu tip anomalileri farklı bir sınıfta değerlendirmek yerine, onları belirlenmiş çerçevede en yakın sınıfta tanımlamaya çalışmalıdır (Troiano ve McCarthy, 2004).

1.3.7.Konjenital uterin anomalileri teşhis yöntemleri

1.3.7.1.Histerosalpingografi (HSG)

HSG ilk olarak 1910'da Rindfleisch tarafından kullanılan (Golan ve ark., 1989), kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hahim içi hakkında birçok bilgiye ulaşmamızı sağlar (Letterie, 1998). HSG filminin yorumlanması hayati bir öneme sahiptir (Letterie, 1998). Çünkü HSG filminde tek boynuzlu görünen bir uterus aslında bloke olmuş veya iletişim kurmayan ilkel boynuzlara sahip olabilir (Propst ve Hill, 2000).

Bu durumda gebelik iletişim kurmayan boynuzda meydana geleceği için yırtılmaları neden olabilir. Bu durumda ilkel boynuzun çıkarılmasını gerektirir (Letterie, 1998). İlkel

boynuzların çıkarılması, dismenore ve endometriozisin azalmasını veya önlenmesini sağlayabilir (Taylor ve Gomel, 2008). Transabdominal US'nin, rudimenter horn varlığının teşhisinde %85 duyarlılık ve %100 özgüllük, bir boynuz varlığının değerlendirilmesinde %80 duyarlılık ve %100 özgüllük ile laparoskopik incelemeden daha doğru sonuçlar verdiği gösterildi (Letterie, 1998). US ile yapılan görüntülemeye kararsızlığa düşülürse bu durumda MRI yapmak faydalı olacaktır (Saravolos ve ark., 2008).

HSG uterusun dış konturunu değerlendiremediği için bikornuat uterus ve septat uterus arasında güvenilir bir ayırım yapamaz (Kupesic, 2001; Troiano ve McCarthy, 2004; Braun ve diğerleri, 2005). HSG ile küçük septal kusurlar gözden kaçabilir (Homer ve ark., 2000). Ancak, çoğu DES bağlantılı uterin anomalilerinin teşhisinde doğru kabul edilmiştir (Nguyen ve diğerleri, 1997).

HSG yapılan hastaların yarısından fazlasında anestezi gerektirecek kadar şiddetli olmasa da ağrı tespit edilmiştir (Homer ve diğerleri, 2000). Tur-Kaspa ve ark.(1998) tarafından 61 hasta üzerinde yapılan prospektif, randomize, kör bir çalışmada, 0-10 (10 çok şiddetli ağrı) olarak belirlenmiş ağrı skalasından, kadınların metal kanül kullanılarak yapılan HSG'ye 5,6+2 ağrı puanı ve balon kateter kullanılarak yapılan HSG'ye 3,8+2 olarak puanladığını belirlemiştir. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmasının yanı sıra önemli ölçüde daha az floroskopik süre, daha küçük kontrast madde miktarı kullanılması, hekimin uygulama kolaylığı ve eşzamanlı transservikal tubal kateterizasyona izin vermesi nedeniyle balon kateter HSG'nin geleneksel metal kanül tekniğinden daha üstün olduğu sonucuna vardı (Tur-Kaspa ve diğerleri, 1998).

HSG her ne kadar tanı koymada fayda sağlasa da özellikle hastanın daha önce tubal hastalığı varsa veya Chlamydia trachomatis pozitifse pelvik inflamatuvar hastalık komplikasyonlarına neden olabilir (Homer ve ark., 2000).

Kanama ve nadiren olsa da kontrast maddeye reaksiyon veya uterus yırtılmalarına da neden olabilir (Simpson ve diğerleri, 2006). Ayrıca, güvenlik sınırları içinde gösterilmiş olmasa da, radyasyona ve iyotlu kontrast maddelere maruz kalınmaktadır (Letterie, 1998; Homer ve diğerleri, 2000).

Sonuç olarak, HSG normal veya anormal uterin kavite teşhisi için faydalı bir tarama aracı olarak kullanılmaya devam edilmektedir (Letterie, 1998).

1.3.7.2.İki Boyutlu Ultrason

Transabdominal veya transvajinal US, yaygın olarak kabul edilen ve kullanılan bir tanı aracıdır. Konjenital uterin anomalilerin varlığının değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir. US, ölçümlerin yapılmasına ve gözlemlerin nicelleştirilmesine izin verdiği için diğer yöntemlerden daha avantajlıdır. Bununla birlikte, ABD'de konjenital uterus tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter yoktur (Saravolos ve ark., 2008).

2D US ve histeroskopinin karşılaştırıldığı raporlarda toplanan veriler: 2D US duyarlılık oranını %60'ın altında, özgüllükleri ise yaklaşık %100'lük yüksek bir orada olduğunu belirlemiştir. Geçmişte bazı yazarlar uterin anomalilerinin teşhisinde 2D US yönteminin %90-92 doğruluk oranının olduğunu belirtse de (Byrne ve ark., 2000; Troiano ve McCarthy, 2004) bu duyarlılığı gösteren geçerli raporlar bulunmamaktadır. Nihayetinde 2D US görüntüleme yöntemi için yüksek özgüllüklü düşük duyarlılıklı bir yöntem dememiz şu an için daha doğrudur. 2D US görüntüleme uterin anomalilerinin %50'sini tanımlasa da, teşhisin doğru olma olasılığı çok yüksek gözükmemektedir (Saravolos ve ark., 2008).

1.3.7.3.Sonohisterografi (SHG)

SHG ayrıca histerosonografi veya salin infüzyonlu sonografi olarak da bilinir (Devi Wold ve ark., 2006). US görüntü kalitesini arttırmak için uterus boşluğuna sıvı verilir. Sıvı verilmesi ile

uterus iç kontür hatlarının iyileşmesi hedeflenir. Hastanın uterus görüntüsünün ağrı çekmeden (Alborzi ve ark., 2003) ve güvenle (Hamilton ve ark., 1998) görüntülediği bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda SHG uygulanan kadınların %21,7'sinin acı çektiğini bunun da histeroskopi ve HSG'ye nispeten daha az olduğunu belirtilmiştir (Guimaraes Filho ve ark., 2006).

SHG ve histeroskopi karşılaştırıldığında: SHG'nin konjenital uterin anomalilerin hem teşhisinde hem de kategorize edilmesinde oldukça hassas olduğu görülmektedir. SHG'nin duyarlılık ve özgüllüğü ise sırasıyla %93 ve %99'dur (Raga ve ark., 1996; Jurkovic ve ark., 1995).

SHG'nin uterus anormallikleri hakkında HSG ve US'den daha fazla bilgi sağlayan ve daha güvenilir bir yöntem olduğu belirlenmiştir (DeviWold ve ark., 2006).

1.3.7.4.Üç Boyutlu Ultrason (3D US)

2D US'da olduğu gibi invaziv olmayan bir araştırma yöntemidir. 3D US ilk önce 2D US görüntüsünün bir bilgisayara kaydedilmesi ile başlar. Bir vajinal dönüştürücü enine kesitleri tarar ve kaydeder. Daha sonra bilgisayar görüntüleri birleştirir ve böylece üç düzlemin de görüntülenmesi sağlanır (Raga ve ark., 1996). Hem 3D US hem de 2D US uterus morfolojik kusurlarının ve boyutunun ölçülmesinde kullanılabilir (Salim ve Jurkovic, 2004). Ne yazık ki, 3D US görüntülemenin laparoskopi veya histeroskopiye olan üstünlüğü ile ilgili bir veri yoktur.

Sonuç olarak yapılan çalışmalar 3D US görüntülemenin uterus anomalilerini sınıflandırmakta oldukça güvenli ve yüksek bir doğruluk oranına sahip olduğunu göstermiştir (Wu ve ark., 1997).

1.3.7.5.Histeroskopi

Histeroskopi rahim boşluğunun direct görülmesini sağlayan bir yöntemdir. Uterin anomalileri belirlemede tanı koymak için HSG den sonra kullanılır (Letterie, 1998; Soares ve ark., 2000; Homer ve ark., 2000). Ancak uterusun dış kontürünü belirlemede yetersiz kaldığı için bicornuat ve septat uterus arasındaki doğru ayırım için laparoskopi gereklidir. Bazı araştırmacılar konjenital uterin anomali değerlendirmesinde en doğru sonucun Histeroskopi ve ardından Laparoskopi olduğunu belirtmektedir (Hamilton ve ark., 1998; Letterie, 1998; Homer ve ark., 2000; Grimbizis ve ark., 2001; Taylor ve Gomel, 2008).

Histeroskopinin en büyük dezavantajı genel anestezi ile yapılan işlemin invazivliğidir. Komplikasyonlar HSG'ye benzer ancak bazen hava embolisi ve uterus perforasyonu da gerçekleşebilir (Kupesic, 2001).

1.3.7.6.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

İç ve dış görüntüleme için invaziv olmayan bir yaklaşımdır (Saravolos ve ark., 2008). Histeroskopi ve laparoskopi ile karşılaştırıldığında; uterin anomalisi kanıtlanmış kadınlarda %100 doğru sonuçlar bildirilmiştir (Pellerito ve ark., 1992). Yine yapılan başka bir çalışmada HSG ve laparoskopi ile karşılaştırılmış; uterin anomali tanılarında %100 doğruluk ve %79 özgüllük kaydedilmiştir (Fedele ve ark., 1989).

MRG diğer yöntemlere kıyasla hassas bir yöntem gibi görülüyor. Özellikle laparoskopi gibi invaziv yöntemlerin yerini alabileceği düşünülüyor (Nguyen ve ark., 1997).

1.3.7.7.Laparoskopi

Laparoskopi karın iç yapısını görüntülemeye yarayan invaziv bir yöntemdir. Karın boşluğunun gazla genişletilmesi ve bir kesi açılarak teleskop yardımıyla periton boşluğunun

incelenmesini sağlar. Teleskop yerleştirdikten sonra biyopsi ve çeşitli cerrahi işlemler gerçekleştirilebilir (Monnet ve David, 2003).

Laparoskopinin invazivliğinin minimal olması, hastaların iyileşme sürelerinin hızlı olması, komplikasyonlarının az olması, tanı koymada ki basitlik ve güvenilirliği diğer invaziv yöntemlerden üstünlüğüdür (Monnet ve Twedt, 2003).

Laparaskopi herhangi bir İnfertilite değerlendirmesinde en son kullanılması gereken bir tekniktir (Speroff ve ark., 1989). Son zamanlarda bir çok doktor tarafından daha erken safhalarda kullanılmaktadır (Glatstein ve ark., 1997). Her ne kadar maharetli eller için basit bir yöntem olsa da enfeksiyon ve yaranma gibi riskleri de içerir (Brosens ve Gordon, 1989).

1.4. Erkek İnfertilitesi İle İlişkili Faktörler

Erkek semeninde sperm bulunması; endokrin sistemle koordineli olarak çalışan, spermatogenezin uyarılması ve üreme kanalıyla spermin taşınmasını sağlayan bir dış akıntı sisteminin varlığıyla sağlanır. Bu sistemlerden herhangi birinin bozulması oligoasthenoteratospermiden azospermiye kadar değişik olumsuz etkilere neden olabilir. Erkek infertilite nedenlerinin pretestiküler (testis öncesi nedenler), testiküler ve post-testiküler (testis sonrası) olarak kategorize edebiliriz (Huang ve ark., 2018).

1.4.1. Testis öncesi nedenler (pretestiküler)

Testis öncesi bozukluklar Spermatogenez, hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenin dengeli bir şekilde çalışıp çalışmamasına dayanır. LH ve FSH hipofizden salgılanır, testesteron ise Leydig hücreleri tarafından üretilir. Bu hormonları etkileyen her şey hipogonadizme yol açabilir. Hipogonadropik hipogonadizm (HH), erkeklerde görülen testis öncesi nedenlerin en başında yer alır. Erkek infertilitesi etyolojisi şöyle kategorize edilebilir: konjenital, edinilmiş fonksiyonel olarak alt sınıflara ayrılabilir (Silveira ve Latronico, 2013). İHH ve Kallmann sendromu konjenital/genetik nedenleri arasında yer alır. Yüzün orta kısımlarında belirgin kusurlarla kendini belli eden bu hastalıklar; gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) reseptörü gen mutasyonları ve GnRH salgısının azalması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Amerikan Üroloji Birliği (AUA) Testosteron seviyesi <150g/dl ve daha düşük olan, LH seviyesi normal İHH'lı hastalar için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önermektedir (Mulhall ve ark., 2018). Ayrıca Avrupa Uzlaşı Bildirisi de, konjenital HH hastalarına hipoplazi veya aplazi bulunacağı için MRI yapılmasını önermektedir (Boehm, ve ark., 2015).

Hipofiz hastalığının bir sonucu olan dolaşımdaki yüksek prolaktin (Hiperprolaktin) seviyesi, LH ve FSH salınımı için gereken GnRH salınımını engeller (Milenković ve ark., 1994) Prolaktin seviyesinin yüksekliği, libido ve fertilité azalmasına nadir olarak da jinekomasti ve galaktoreye neden olabilir (Berezin ve ark., 1995). Hiperprolaktin prolaktinomadan kaynaklanabilir. Serum prolaktin düzeyi prolaktinoma varlığı ile orantılıdır. Bu nedenle serum prolaktin seviyesi 80 ng/ml nin üzerinde ise prolaktinoma teşhisi koyulabilmektedir (Colao ve ark., 2003). Yüksek prolaktin seviyesinde, prolaktinoma şüphesiyle tümörün görüntülenmesi için hipofiz bezine MRI yapılması tavsiye edilmektedir. Ancak 3mm gibi küçük lezyonların tespiti MRI ile çok mümkün olmadığından, koronal ve sagittal düzlemin eşzamanlı alınması ile dinamik MRI uygulaması %93 oranında yerinin ve boyutunun saptanmasını sağlar (Kinoshita ve ark., 2015).

AUA testosteron eksikliğine ilişkin, testosteron seviyesi <150 ng/dl den düşük olan ve LH ve FSH seviyeleri düşük veya normal olan hastalarda prolaktin seviyesi ne olursa olsun hipofiz MRI yapılmasını önerir (Mulhall ve ark., 2018).

1.4.2. Testis nedenleri (testiküler)

İnfertilitenin testisle bağlantılı nedenleri (primer testis yetmezliği), spermatogenez bozuklukları ifade eder. Bazı kromozom bozuklukları, ilaç, kemoterapi, kanser tedavisi,

radyasyon tedavisi, enfeksiyon travma ve varikosele bağı etkilere de erkek infertilitesinin testis nedenlerindendir. Primer testis yetmezliği hastalarında hipergonadotropik hipogonadizm vardır (Huang ve ark., 2018).

Varikozel, Subklinik varikozel sadece skrotal US'de görülür, fiziki muayene ile saptanamaz (Practice, 2015) Tanı kesin olmadığında renkli dopler uygulamak, varikozel tespitinde %85 duyarlılık ve özgüllük sağlayacaktır (Pilatze ve ark., 2011).

1.4.2.1.Kriptorşidizm

Kriptorşidizm veya UDT (inmemiş testis), testislerden birinin veya her ikisinin de skrotuma inmemeş olarak tanımlanır. Tedavi edilmediklerinde baba olma şansları oldukça düşmektedir (Lee,1996;1997). Cerrahi müdahale 6 ile 12 aylıkken yapılır (Radmayr, 2017; Kolon ve ark., 2014).

Şu anda kriptorşidizmin rutin değerlendirmesi için DWI (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) önerilmektedir (Huang ve ark., 2018)

1.4.2.2.Testis kanseri

Testis kanseri HPG ekseninde bozulmalar, spermatogenezin bozulması veya testis bariyerinin bozulması nedeniyle ortaya çıkar (de Bruin ve ark., 2009; Paoli, 2009). Malign olmayan testiküler kitleler için US yüksek oranda yanlış sonuçlar vermektedir. Bu nedenle rutin erkek infertilite teşhisi için US kullanmak doğru bir yaklaşım değildir (Huang ve ark., 2018).US kullanılması testiküler lezyonun çıkarılmasını kolaylaştırarak fertilitenin korunmasına yardımcı olabilir (Hopps ve Goldstein, 2002).

1.4.2.3.Obstrüktif olmayan azospermi (NOA)

Bir üreme kanalında ejakülatta (azoospermi) sperm olmaması, spermatogenezin ciddi bozulduğunu gösterir. En yaygın genetik nedenleri Klinefelter sendromudur (McQuaid ve Tanrikut, 2013).(47, XXY) ve Y kromozomu mikrodelsiyonlarıdır. Obstrüktif azospermiyi (OA), NOA'dan ayırt etmek için serum FSH düzeyi ve testis polar uzunluğu kullanılır (Schoor ve ark., 2002; Huang ve ark., 2018). NOA hastalarının %70'ini teşhis etmek için iki taraflı testis hacmi toplamının <20 ml ve Doppler sonografide üçten az intratestiküler damarın saptanması gerekir (Moon ve ark., 2006; Abdulwahed ve ark., 2013).

1.4.3.Testis sonrası nedenler (post-testiküler)

Erkek infertilitesi, boşalma sırasında spermin dışarıya çıkmasını engelleyen bir nedenden kaynaklanabilir. En yaygın nedenleri vas deferens'in (CAVD) doğuştan tek veya çift taraflı olmaması, epididimal tıkanıklık ve ejakülatör kanal tıkanıklığıdır. Vas deferens'in (CAVD) konjenital bilateral yokluğu, 1600 erkekten 1'inde ve kistik fibrozlu (KF) erkeklerin çoğunda bulunur (Oates ve Amos, 1994). CAVD genetik nedenlerle meydana gelen bir sorundur. CFTR genindeki mutasyonlar veya böbrek malformasyonu ile bağlantılıdır. Diğer tıkanıklık nedenleri ise enfeksiyon, travma ve ya vazektomi olabilir (Huang ve ark., 2018).

Obstrüktif azospermi vakalarında spermatogenez çok tipiktir. Bu vakalarda *in vitro* kullanım için cerrahi sperm alımı ve enjeksiyonla fertilizasyon mümkündür (Huang ve ark., 2018).

Sinüzit-infertilite sendromu olarak da adlandırılan Young sendromu ise, bronşektazi, rinosinüzit ve azospermi gibi semptomların nadir bir kombinasyonudur, çünkü genital kanaldan sperm taşınmasının fonksiyonel olarak engellenmesi şeklinde kendini gösterir (Handelsman ve ark., 1984). Ejakülatör kanal tıkanıklığı, testis sonrası yetersizlik vakalarının %1-3'ünde bulunur (Meacham ve ark., 1993). Bu tıkanıklıklar kistik veya postinflamatuar olmak üzere iki gruba ayrılır. Kistik tıkanıklıklar genellikle doğuştandır (Pryor ve Hendry, 1991).Ejakülatör kanalın postinflamatuar obstrüksiyonu genellikle üretral prostatite sekonderdir. Ejakülatör kanalların veya seminal veziküllerin konjenital tıkanıklıkları

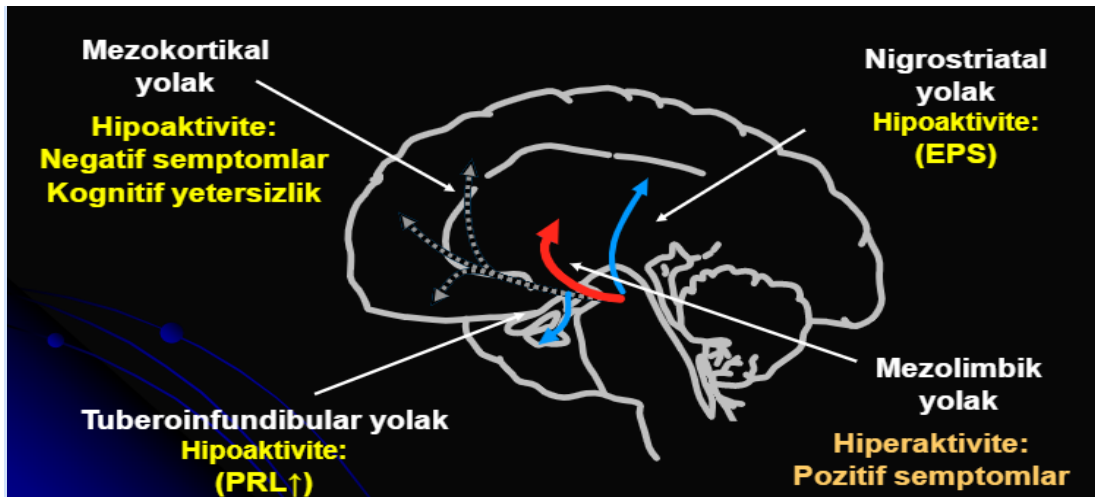
genellikle düşük semen hacmi, azalmış seminal fruktoz ve seminal sıvının asit pH'ı ile ilişkilidir (Jungwirth ve ark., 2012).

1.5. Tuberoinfundibular Dopaminerjik Yolak ve İnfertilite

Santral sinir sisteminin büyük bir kısmını oluşturan dopamin, Arvid Carlsson tarafından bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Carlsson, L-Dopa ile tedavi edilen hayvanların beyinlerinde spektrofotometriyi kullanarak dopamini keşfetmiş ve dopaminin beyin doğal bir bileşeni olduğunu belirtmiştir (Iversen, S. ve Iversen, L., 2007).

Dopamin, hareket ve davranışların kontrol edilmesi; motivasyon, bilişsel işlevler ve duygusal değişimler; prolaktin ve α MSH salınımının kontrol edilmesi ve kardiyovasküler sistemde kan basıncının düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde görev almaktadır (Strange, 1993).

1979'da dopamin etkisinin birden çok reseptör ile etkili olduğu gösterilmiştir. Bu reseptörler D1, D2 ve son yıllarda yapılan moleküler klonlama çalışmaları ile D3, D4 ve D5 reseptörleri olduğu tespit edilmiştir (Sayın, 2008). Beyinde substantia nigra (SN), Ventral Tegmental Alan (VTA) ve hipotalamusun arkuat çekirdeği ile ilişkili dört farklı dopaminerjik yolak vardır (Şekil 2.4). Nigrostriatal sistem; SN'dan dorsal striatuma uzanmaktadır. Bilişsel birleşme, alışma, duygusal-motor ve koordinasyon bu yolağın DA metabolizması ile ilişkilidir. Mezolimbik yolak; haz duyguları, ödül ve istek ile ilişkilidir. Mezolimbik yolak; VTA ve ventral striatum, hipokampus ve amigdala arasında aktif olan bir DA yolağıdır. Ödül istek ve haz duyguları ile ilişkilidir. Mezokortikal yolak; VTA'dan başlayıp prefrontal, dorsolateral prefrontal, temporal, parietal ve anterior singulat yapıları arasında etkinlik göstermektedir. Özellikle bilişsel işlevlerde örneğin çalışma belleğinde devreye girmektedir. Tuberoinfundibular yolak ise; meziobazal hipotalamusun (tuberal bölge) arkuat çekirdeğinden tuberoinfundibular bölgeye uzanan DA yolağıdır. Bu bölgede salınan DA, Tuberoinfundibular yolak ile hipofiz bezinin ön bölgesindeki prolaktin salınımını düzenlemektedir (Meisenzahl ve ark. 2007). Tuberoinfundibular yolaktan salınan DA prolaktin salınımını negatif olarak düzenlemektedir (Brink ve ark., 2018).



Şekil 1.4. Dopamin Yolakları (Inoue ve Nakata, 2001)

Prolaktin (PRL), hipofiz lateralinde bulunan hücrelerden salgılanan bir hormondur (Sinha, 1995). Ön hipofiz bezinin laktotrof hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan bir polipeptit hormondur. En çok memelilerde süt salgılanmasını sağladığı için adını bu işlevinden almıştır (Riddle ve ark., 1933). Hipotalamusu etkileyerek kendi salgılanmasını düzenlemektedir

(Freeman ve ark., 2000). Serum PRL yüksekliği hipotalamik DA sentezini ve kandaki DA konsantrasyonunu artırır ve artan DA nedeniyle PRL salgısı azalır (Freeman ve ark., 2000).

Dopaminin ön hipofize iletimini bozan herhangi bir faktör hiperprolaktinemi ile sonuçlanabilir (Missale ve ark., 1998).Hipofizin prolaktin salgısı, hipotalamustaki endokrin nöronlar tarafından düzenlenmektedir. Bu süreçteki en önemli nöronlar, D2 reseptörlerine etki etmek için DA salgılayan ve prolaktin salgılanmasını engelleyen arkuat çekirdeğinin nörosekretuar tuberoinfundibulum nöronlarıdır (Missale ve ark., 1998; Seeman ve Van Tol, 1994).

DA aktivitesi çok çeşitli eylemlerle düzenlenmektedir.DA,D2 benzeri oto reseptörlerle kendi dinamiklerini düzenlemektedir. Hücre dışı DA seviyesinin düzenlenmesi,intrasinaptik enzim parçalanması (iki temel enzim MAO ve COMT) ve presinaptik DA transporter (DAT) tarafından presinaptik hücreye geri alımı ile gerçekleşmektedir. DA nörotransmisyonunda önemli bir yere sahip olan dopamin transporter (DAT) proteini sinaptik boşluktaki dopaminin presinaptik nörona geri alınmasını sağlar ve DAaktivitesini sonlandırmış olur.DAT, DA sentezleyen nöronlarda bulunduğu için dopaminerjik nöron yoğunluğunu gösteren belirteç gibidir(Meisenzahl ve ark. 2007).

Tuberoinfundibular yolak ve DA nörotransmisyonu ile doğrudan ilişkili olan dopamin transporter (DAT) proteini, DA fonksiyonunun ve nörotransmisyonunun anlaşılması açısından çok önemlidir. Bu bağlamda DAT proteinini kodlayan gendeki varyasyonların infertilite açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu tez çalışmamızda, Türk popülasyonunda kadın infertilitesi ile SLC6A3 (DAT1) gen varyantları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız girişimsel olmayan klinik bir araştırma olarak tasarlanmış ve Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (328,08/09/2020). Tüm çalışmalarımız Helsinki deklarasyonuna uyum içinde yürütülmüştür. Hasta grubu, aşağıda sıraladığımız dahil edilme kriterlerine uygun hastalardan oluşmuştur: (a) Gönüllü formunu imzalamış olmak, (b) 20-40 yaş aralığında olmak, (c) Üreme sisteminde anatomik değişikliğin olmaması, (ç) Hormonal tedavi görmemiş olması, (d) En az 1 yıllık infertilitenin olması, (e) Gebe kalma isteğinin bulunması, (f) Geçmiş veya mevcut nörolojik ve/veya psikiyatrik rahatsızlığının olmaması, (g) Bağımlılık yapıcı madde kullanımı geçmişinin olmaması, (ğ) Kafa travması geçmişinin olmaması, (h) Antidepresan gibi nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçları kullanmama.(ı) Kronik alkolik olmama ve sigara kullanmama, (i) Fertil kontrol grubu ise, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerden seçilmiştir. Ek olarak, erkek faktörlü infertilite ekarte edilmiştir. Kontrol grubunu ise aynı dönemlerde hastaneye gelen ve yardımcı üreme teknikleri kullanmaksızın, en geç 1 yıl içinde ve en az bir çocuğu olan bireyler oluşturmuştur.

Ekim 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında, Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne başvuran ve dahil edilme kriterlerine uyan gönüllülere yüz yüze planlanan soruların sorulması ve yazılı onam formlarının alınması ile inceleme sürecimiz başlamıştır. Kriterlerimize uyan bu hastalardan EDTA'lı tam kan örnekleri (1 tüp) alınmıştır. Çalışmamızın başında, 115 fertil ve 107 infertil gönüllüden kan toplanmıştır. Toplamda 222 adet olan hastanın dosyaları daha sonra incelendiğinde; 4 infertil hasta erkek faktörü nedeniyle, 11 fertil ve 5 infertil hasta ise dahil edilme kriterlerine uymadığı tespit edilerek çalışmamızdan çıkarılmıştır. Çalışmamıza 104 fertil ve 98 infertil hasta ile devam edilmiştir.

İnfertil hastaların infertilite nedenleri araştırılırken kanlarındaki AMH, FSH ve E2 değerlerine de bakılmaktadır. FSH kadınlarda ovaryumda yer alan foliküllerin doğru şekilde gelişmesini sağlar. Erkek ve kadında ayrı ayrı görevleri bulunan FSH hormonu hem testislerin çalışmasını sağlar hem de kadınlarda oositlerin düzenlenmesine yardımcı olur. FSH hormonu, özellikle üreme konusunda, en etkili hormonların başında gelir. Bu nedenle FSH hormon seviyesindeki herhangi bir bozukluk hem kadınlarda hem de erkeklerde infertilite sorununu ortaya çıkarmaktadır. AMH, hem kadınlarda hem de erkeklerde sentezlene bir hormondur. AMH kadınlarda oosit rezervini tahmin etmek amacıyla kullanılmaktadır. AMH testi kadınların erken menapoz veya oositlerin kısıtlılığı hakkında bilgi vermektedir. AMH değerinin düşük çıkması oosit sayısının azaldığını göstermektedir. E2 hormonu cinsel işlevsellik tensorumudur. Kadınlarda ovaryum folikülleri ile üretilir. Kadınlarda E2 hormonunun yüksek olması genel olarak ovaryum ile ilgili problemlerin bir göstergesidir. Biz de yapmış olduğumuz çalışmada infertil hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinde FSH, AMH ve E2 değerlerine bakarak aralarındaki farkları değerlendirdik.

2.1.DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu şu aşamalarda gerçekleştirilmiştir: GeneAll marka ClinicSV adlı izolasyon kiti kullanılmıştır. Mikrosantrifüj tüplerine alınan kan örnekleri üzerine Proteinaz K pipetlenmiş,

üzerine BL buffer ve %100 absolutethanol eklenmiş G tipi kolona aktararak 8 000 Rpm'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Tekrar Buffer BW eklenerek 8000 rpm de 30 sn santrifüj edilmiştir. Buffer TW eklenerek 8000 Rpm'de 30 sn tekrar santrifüj edilmiştir. 14000 rpm de 1 dk ve son olarak yeni bir mikrosantrifüj tüplerine alınarak üzerine Buffer AE eklenerek 14000 Rpm'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Böylelikle DNA izolasyon kiti kullanılarak genomik DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Spektrofotometrik yöntemlerle DNA'nın konsantrasyonu ve saflığı kontrol edilmiştir. 260/280 oranı 1,7-1,9 olan DNA örnekleri saf olarak kabul edilmiştir ve elde ettiğimiz saf DNA örnekleri -20°C'de saklanmıştır.

2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

DNA izolasyonu sonrasında; WizPure™ marka, PCR 2X Master kiti ile PCR aşamasına geçilmiştir. VNTR (variable number tandem repeat) polimorfik varyantlarının tespiti için PCR reaksiyonunda DAT1 Forward Primer 'TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG' ve DAT1 Reverse Primer 'CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG' kullanılmıştır. PCR reaksiyonu için kullanılan forward ve reverse primerler Tablo 2.1'de ve reaksiyon koşulları ise Tablo 2.2'de gösterilmektedir. PCR reaksiyonu Applied Biosystems™ Veriti termalcycler cihazında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2.1. PCR Reaksiyonu için kullanılan primerlere ait bilgiler

Primer Adı	Primer Dizisi	Tm (°C)
DAT1Forward Primer	TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG	66
DAT1Reverse Primer	CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG	68

Tablo 2.2. PCR reaksiyon koşulları

PCR Reaksiyonu Koşulları			
	Temp (°C)	Time	Cycle
İlk Denatürasyon	95	4 min.	1
Denatürasyon	94	30 sec.	35
Bağlanma	65	1 min.	
Uzama	72	30 sec.	
Final Uzama	72	3 min.	1

SLC6A3 geninin VNTR polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu ile analiz edilmektedir. Boyutları, analiz edilen VNTR'nin altı ile 12 kopyasını temsil eden 324 ile 564 bp arasında değişmektedir (324 bp= 6 tekrar/6R, 404 bp= 8 tekrar/8R, 444 bp= 9 tekrar/9R, 484 bp= 10 tekrar/10R, 524 bp= 11 tekrar/11R, 564 bp= 12 tekrar/12R)(Kirchheiner J.ve ark., 2006).

SLC6A3 geninin 3' UTR (translasyona uğramayan) bölgesinde tanımlanan DA transporter (DAT1) 40 baz çifti (40-bp) değişken sayı tandem tekrar dizi polimorfizmi (VNTR), 9 veya 10 tekrarlı (R) iki yaygın allele sahiptir (Heinz ve ark., 2000; Van de Giessen ve ark., 2009).

Çalışmamızda; 9-allel: 444 bp ve 10-allel: 484 bp dışında kalan 6 fertil (11-allel 1, 10/11-allel 3, 10/7-allel 2 kişi) ve 8 infertil (11-allel 1, 10/7-allel 4, 10/11-allel 2, 9/7-allel 1 kişi) hasta daha çalışmadan çıkartılmıştır. Yaptığımız çalışmada hasta grubundan 8 ve kontrol grubundan 7 birey 9/9 allel taşıyıcısıydı (homozigot). Ayrıca hasta grubundan 41 kişi, kontrol grubundan ise 52 kişi 10/10 allel taşıyıcısıydı (homozigot). Hasta grubunda 41, kontrol grubundan 39 kişi 9/10allel taşıyan bireydi(heterezigot).

2.3.Agoroz Jel Elektroforezi

Agaroz jel elektroforezi için öncelikle 0.9g Agarose tartırılmış üzerine 30 µl 1xTBE buffer eklenmiştir. Karışım berraklaşınca dek ısı ile muamele edildikten sonra içerisine 3 µl GelGreenNucleicAcid Gel Stain eklenip çalkalanmıştır. Donması için tanka dökülmüştür. 16'lı geniş tarak kullanılmıştır. Donduktan sonra elektrotlara bağlanan jel elektroforezine 10µl PCR ürünü, 4 µl DNA Ladder yüklenmiştir. 70 voltta 50 dk yürütülmüştür. BlookLedTransillüminatör cihazında görüntülenmiş ve fotoğraflanmıştır.

2.4.İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) 22. (IBM SPSS Statistics 22.0) versiyon kullanılmıştır. Normallik dağılımı Kalmogrov –Smirnov ile değerlendirilmiş ve p değeri 0,05'ten küçük olduğu için nornal dağılım varsayımının sağlanmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle istatiksel karşılaştırmalarda sürekli değişkenler, ortalama, ortanca (medyan) ile birlikte min. ve max. değerleri kullanılmıştır. İnfertil bireylerin bağımsız değişkenlerle olan ilişkisi normal dağılım göstermediği için infertil gruplarının birbirleri ile olan ilişkileri ve hasta ve kontrol grubunun yaş karşılaştırması Kruscal Wallis testi kullanılarak incelenmiştir. Genotip ve allel grupları arasındaki ilişkiyi belirlemek için Lojistik Regresyon kullanılmıştır.

3.BÖLÜM

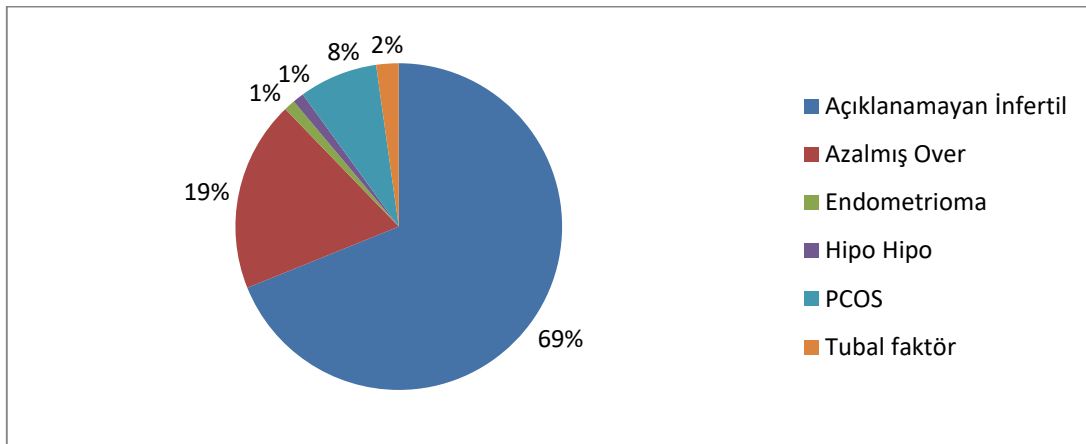
BULGULAR

Çalışmamız Ekim 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında, Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne başvuran ve dahil edilme kriterlerine uyan gönüllülerden toplanan EDTA'lı tam kan örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın başında 115 fertil ve 107 infertil gönüllüden kan toplanmıştır. Toplamda 222 adet olan hastanın dosyaları incelendiğinde; 4 infertil hasta erkek faktörü nedeniyle, 11 fertil ve 5 infertil hasta ise dâhil edilme kriterlerine uymadığı tespit edilerek çalışmamızdan dışlanmıştır. Toplanan EDTA'lı kan örneklerinde *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi incelenmiş ve 9-allel: 440 bç ve 10-allel: 480 bç dışında kalan 6 fertil ve 8 infertil hasta daha çalışmadan çıkartılmıştır. Çalışmamıza 98'i fertil, 90'ı ise infertil hasta olmak üzere 188 gönüllü üzerinden devam edilmiştir.

98 fertil hastanın genel özellikleri incelendiğinde; 89 fertil bireyin gebe, 2 bireyin emziriyor ve 7 bireyin ise gebelik öyküsünün olduğu tespit edilmiştir.

Hastaneye gelen infertil hastaların infertilite nedenleri araştırılırken kanlarındaki AMH, FSH ve E2 değerlerine bakılmaktadır. Sadece infertil hasta grubundan AMH, FSH ve E2 kan değerleri istendiği için kontrol grubunda bu değerler bulunmamaktadır. İnfertil hastaların da sadece özel dönemlerinde ve bazı hasta gruplarında bu değerler istendiği için infertil hastaların tamamında bu değerler bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda infertil alt gruplarında AMH değeri olan infertil hastaların AMH değerlerini (Çizelge 4.2.), FSH değeri olan hastaların, FSH değerlerini (Çizelge 4.3.) ve E2 değeri olan hastaların E2 değerini (Çizelge 4.4.) kendi içinde karşılaştırarak infertil alt grupları ile bu değerlerin ilişkili olup olmadığını tespit ettik.

188 bireydenoluşan çalışmamızda, infertil hastalar hastalık tipine göre değerlendirildiğinde; 62 hastanın açıklanamayan infertil, 17'sinin Azalmış Over, 1'inin Endometrioma, 1'inin Hipogonadotropikhipogonadizm (Hipo Hipo/HH), 7'sinin PCOS ve 2'sinin Tubal Faktör tanısı aldığı tespit edilmiştir. İnfertil hastaların büyük çoğunluğunu açıklanamayan infertil hastaların oluşturduğu görülmektedir(Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çalışmaya katılan hastaların infertilite tipi ve oranı

Hasta grubunun %69'unun (62 birey) Açıklanamayan İnfertil hastalardan oluştuğunu görüyoruz. Bu da bu alanda daha pekçok çalışma yapılması gerektiğini bize bir kez daha göstermektedir. İkinci sırada ise %19 (17 birey) yoğunlukla Azalmış Over grubu hastalarının yer aldığını görmekteyiz. Üçüncü sırada ise %8 (7 birey) yoğunlukla PCOS hastaları oluşturmaktadır.

188 bireyden oluşan kontrol ve hasta grubu yaşları karşılaştırıldığında, $p>0,05$ olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak infertil hastalar ve kontrol grubu yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan fertil ve İnfertil bireylerin yaş karşılaştırması

	Yaş Değerleri			
	n	Mean	Ortanca(EK_EB)	P değeri
Hasta Grup	90	28,61	28(20-40)	>0,05*
Kontrol Grubu	98	29,19	28(20-40)	

*Kruskal-Wallis $p=0,505$, EK:en küçük, EB: en büyük

Çalışmamız 90 hasta ve 98 kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışmamıza katılan deneklerin genel özelliklerine baktığımızda hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının çok benzer olduğunu görmekteyiz. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p=0,505$). Bu sonucun ortaya çıkmasında, hasta ve kontrol grubu yaş sınırlandırmasının (20-40 yaş arası) neden olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 3.2. İnfertilite alt gruplarında AMH değerleri karşılaştırması

İnfertilite Alt Grupları	AMH Değerleri				
	n	Mean	Ortanca(EK- EB)	<i>P</i> <i>değeri</i>	Post-hoc <i>P</i> değeri
Açıklanamayan İnfertil (1)	37	4,78	4(1,30-21)	<0,001*	1-2: <0,001
					1-3: 0,413
					1-4: 1
					1-5: 1
					1-6: 1
Azalmış Over (2)	16	0,64	0,68(0,03-1,21)		2-3: <0,001
					2-4: 1
					2-5: 0,128
					2-6: 1
Endometrioma (3)	1	4,2	4,2(4,2-4,2)		3-4: 1
					3-5: 1
HipoHipogonodizm (4)	1	3,39	3,39(3,39-3,39)		4-5: 1
					4-6: 1
PCOS (5)	4	12,43	12,36(8-17)		5-6: 1
Tubal faktör (6)	2	5,92	5,92(3,70-8,14)		6-3: 1

*Kruskal-Wallis test, EK:en küçük, EB: en büyük

Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre $p < 0,001$ olması gruplardan en az bir tanesinin arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteriyor. ($H(5)=40,2$; $p < 0,001$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi sonucunda, Açıklanamayan İnfertil-Azalmış Over ve Azalmış Over – Endometrioma ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulundu(Tablo 3.2).

Hastaneye gelen hastaların hastalığı hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olabilmek ve hastalığını teşhis edebilmek üzere regl döngüsünün 3. veya 4. günlerinde bazı hormon testleri yapılmaktadır. AMH testi bunlardan biridir ve oosit rezervini tespit etmek için kullanılır. AMH düşük çıkarsa hastanın oosit rezervinin düşük olduğu düşünülür.Tablo 3.2’de yaptığımız çalışmanın hasta grubu da bunu desteklemektedir. AMH seviyesi ile İnfertilite arasında anlamlı bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır($p < 0,001$). Özellikle de Açıklanamayan İnfertilite ile Azalmış Over grubu arasında ve Azalmış over ve Endometrioma grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu görmekteyiz ($p < 0,001$).

Tablo 3.1. İnfertilite alt gruplarında FSH değerleri karşılaştırması

İnfertilite Alt Grupları	FSH Değerleri			
	n	Mean	Ortanca(EK- EB)	P değeri
Açıklanamayan İnfertil	59	6,19	6,10(0,20-11)	>0,05
Azalmış Over	16	8	7(2-20)	
Endometrioma	1	5	5(5-5)	
HipoHipogonadizm	1	1	1(1-1)	
PCOS	6	4,78	4,65(3,90-6)	
Tubal faktör	2	7,35	7,35(5,70-9)	

*Kruskal-Wallis test, EK:en küçük, EB

Tablo 3.3. Kuskal_Wallis test sonucuna göre $p>0,05$ olması gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteriyor. İnfertil hastalar ve FSH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($H(5)=9,1$; $p=0,104$).

Tablo 3.2. İnfertilite alt gruplarında E2 değerleri karşılaştırması

İnfertilite Alt Grupları	E2 Değerleri			
	n	Mean	Ortanca(EK- EB)	P değeri
Açıklanamayan İnfertil	59	60,96	39(12-561)	>0,05
Azalmış Over	16	78,88	66,5(22-368)	
Endometrioma	1	58	58(58-58)	
HipoHipogonadizm	1	5	5(5-5)	
PCOS	6	42,98	45,5(25-57)	
Tubal faktör	2	60,5	60,5(45-76)	

*Kruskal-Wallis test, EK:en küçük, EB

Tablo 3.4. Kuskal_Wallis test sonuçlarına göre $p>0,05$ olması gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteriyor. İnfertil hasta grupları ile E2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($H(5)=7,7$; $p=0,17$).

Tablo 3.3. İnfertilite alt gruplarında yaş değerleri karşılaştırması

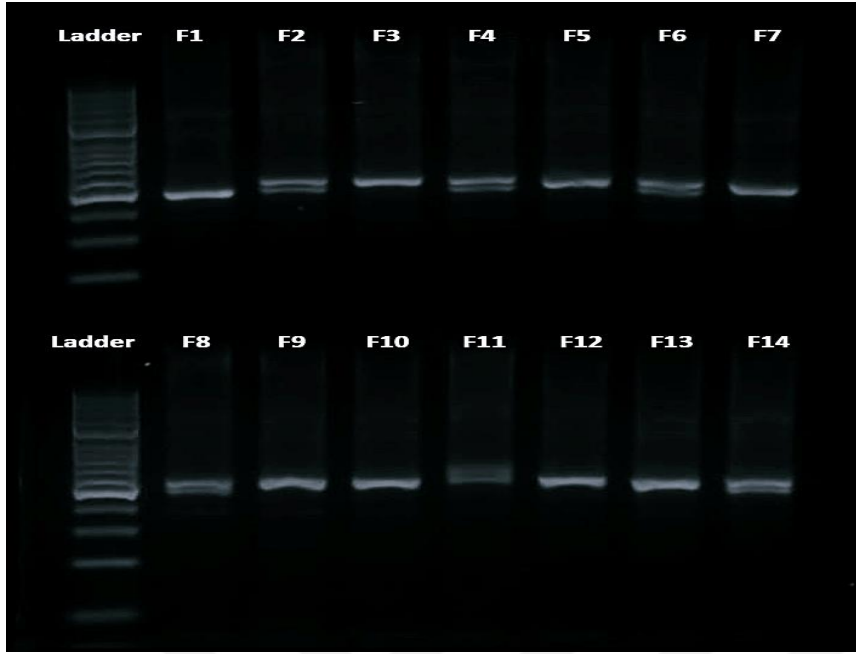
İnfertilite Alt Grupları	Yaş Değerleri				
	n	Mean	Ortanca(EK-EB)	<i>P</i> değeri	Post-hoc Pdeğeri
Açıklanamayan İnfertil 1	62	27,06	26(20-39)	<0,05*	1-2 : < 0,001
					1-3: 1
					1-4: 1
					1-5: 1
Azalmış Over 2	17	34	35(26-40)		2-3: 1
					2-4: 1
					2-5: 0,739
					2-6: 1
Endometrioma 3	1	28	28(28-28)		3-4: 1
					3-5: 1
					3-6: 1
HipoHipogonodizm 4	1	30	30(30-30)		4-5: 1
				4-6: 1	
PCOS 5	7	28,57	29(21-34)	5-6: 1	
Tubal faktör 6	2	30,5	30,50(29-32)	6-1: 1	

*Kruskal-Wallis test, EK:en küçük, EB

Tablo 3.5. Kuskal_Wallis test sonuçlarına göre $p < 0,001$ olması gruplardan en az bir tanesinin arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteriyor. ($H(5)=20,97$; $p=0,001$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi sonucunda, Açıklanamayan İnfertil-Azalmış Over ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$).

Sonuçlar değerlendirildiğinde hasta grupları üzerinde yaş etkili olmaktadır ($p=0,001$). Özellikle de Açıklanamayan İnfertilite ve Azalmış Over grupları arasında anlamlı bir ilişki yaş faktörü ile ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan fertil ve infertil grubua ait agaroz jel elektroforezi görüntüleri Resim 3.1 ve Resim 3.2’de gösterilmiştir.



Resim 3.1.Fertil hasta grubunda agaroz jel elektroforez görüntüsü



Resim 3.2.İnfertil hasta grubunda agaroz jel elektroforez görüntüsü

SLC6A3 (DAT1) genindeki VNTR polimorfizminin infertilite üzerine etkisini araştırmak için yapmış olduğumuz çalışmada 90 infertil ve 98 fertil kadın ile çalışılmıştır. Çalışmamız sonucunda; SLC6A3 (DAT1) genindeki VNTR polimorfizminin infertilite üzerinde etkisinin olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Bu alışmamızda VNTR polimorfizmine ait hasta gruptaki 10R/10R genotip frekansı %45,55, 9R/10R frekansı %45,55 ve 9R/9R frekansı %8,9; kontrol grubunda 10R/10R genotip frekansı %53,1, 9R/10R frekansı %39,8, 9R/9R frekansı ise %7,1 olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda 10R allel frekansı %68,3, kontrol grubunda ise %73; hasta grubunda 9R allel %31,7 ve kontrol grunda ise %27 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile en kalabalık hasta grubu olan Açıklanamayan İnfertilite grubu arasında genotip ($p=0,385$) ve allel ($p=0,588$) karşılaştırması yaptığımızda da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Açıklanamayan İnfertilite grubu genotip dağılımı incelendiğinde (tablo 4.8.) 10R/10R ve 9R/10R frekanslarının (% 46,77) aynı olduğu, 9R/9R frekansının (% 6,46) ise daha düşük olduğu belirlendi. Diğer infertil alt gruplarında bu durumun değişkenlik gösterdiği görülmektedir. 9R ve 10R allel dağılımına baktığımızda 10R allel frekansının tüm alt gruplarda daha fazla ya da eşit sayıda olduğunu tespit ettik. Yapığımız alışma gruplarında infertilite alt gruplarındaki birey sayıları birbirine eşit değildi. Sonularındaha iyi değerlendirilebilmesi için eşit sayıda birey içeren gruplar arasında değerlendirme yapmanın daha anlamlı olacağını düşünüyoruz.

Tablo 3.4. Kontrol ve hasta grubunda DAT1 VNTR polimorfizminin genotip ve allel frekans karşılaştırması

		Fertil n (%)		İnfertil n (%)		Fertil & İnfertil
		Frekans	%	Frekans	%	p value&odd's ratio (95%CI)
	Genotip					
	10R/10R	52	53,1	41	45,55	0,425; 1 (1-1,001)
	9R/10R	39	39,8	41	45,55	
	9R/9R	7	7,1	8	8,9	
	Total	98	100	90	100	
						p value &odd's ratio (95%CI)
	10R/10R+9R/10R	91	92,9	82	91,1	0,66; 0,788 (0,274-2,270)
	9R/9R	7	7,1	8	8,9	
	Allel					
	10R	143	73	123	68,3	0,325; 0,800 (0,513-1,248)
9R	53	27	57	31,7		

* Lojistic regresyon, p değeri hasta ve kontrol grubu karşılaştırması. Cl güven aralığı.

Tablo 3.6. Çalışma ve kontrol gruplarında *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi; Genotip ve allel dağılımı açısından $P > 0,05$ anlamlılık düzeyinde incelendiğinde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi ile kadın infertilitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 3.5. İnfertilite alt gruplarında DAT 1 VNTR polimorfizminin genotip ve allel frekansları karşılaştırması

Genotip/ Allel	Kont- rol n (%)	İnfertil n (%)	Açıkla- nama- yan infertil grup n(%)	Azalmış Over grubu n(%)	Endo- metri- -oma grub u n(%)	Hipo- gono- dizm grub u n(%)	PCOS grubu n(%)	Tubal faktör grubu n(%)	P^a ; OR (95% CI)	P^b ; OR (95%CI)
10R/10R	52 (53,1)	41 (45,55)	29 (46,77)	9 (52,94)	0 (0)	1 (100)	2 (28,6)	0 (0)		
9R/10R	39 (39,8)	41 (45,55)	29 (46,77)	5 (29,42)	1 (100)	0 (0)	4 (57,1)	2 (100)	0,385;	0,418;
9R/9R	7 (7,1)	8 (8,9)	4 (6,46)	3 (17,64)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (1-1,001)	0,999 (0,998-
Total	98 (100)	90 (100)	62 (100)	17 (100)	1 (100)	1 (100)	7 (100)	2 (100)		1,001)
10R/10R + 9R/10R	91 (92,9)	82 (91,1)	58 (93,5)	14 (82,4)	1 (100)	1 (100)	6 (85,7)	2 (100)	0,866; 1,12 (0,313-	0,170; 2,786 (0,64-12,05)
9R/9R	7 (7,1)	8 (8,9)	4 (6,5)	3 (17,6)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)		
10R	143 (73)	123 (68,3)	87 (70,2)	23 (67,65)	1 (50)	1 (100)	8 (57,1)	2 (50)	0,588; 0,87 (0,53-	0,524; 1,29 (0,589-
9R	53 (27)	57 (31,7)	37 (29,8)	11 (32,35)	1 (50)	0 (0)	6 (42,9)	2 (50)	1,43)	2,828)

OR Odds ratio, CI Güven aralığı

P^a : p değeri kontrol ve açıklanamayan İnfertil grubunun karşılaştırma değeridir; P^b : p değeri Azalmış Over ve kontrol grubu karşılaştırma değeridir.

Çizelge 4.7. Kontrol grubu ile açıklanamayan infertilite ve azalmış over grupları (en yoğun hasta sayısına sahip gruplar) karşılaştırılmıştır. Her iki karşılaştırma grubunda da

(kontrol grubu/açıklanamayan İnfertilite grubu (a) ve kontrol grubu/azalmış over grubu (b)) *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi; genotip ve allel dağılımı açısından $p>0,05$ anlamlılık düzeyinde incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi ile kadın infertilitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.



4.BÖLÜM

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki kadınlardan kaynaklanan infertilite oranı erkeklere oranla çok daha yüksektir. Kadınların tek başına infertiliteye etkisi üçte bir iken erkeklerin beşte bir olduğu tespit edilmiştir(Thonneau ve ark., 1991). Kadınların kendiliğinden gebe kalma olasılığını etkileyen üç ana faktör vardır: a)Kadının istenilen zaman aralığında gebe kalamaması (b) yaşı ve (c) hastalıkla ilişkili infertilite (Gnoth ve ark., 2005).Gebeliklerin yüzde sekseni fertil dönemde düzenli ilişki ile ilk altı siklusta meydana gelmektedir. Menstrual döngünün verimli penceresinde zamanlanmış ilişkinin, spontan gebelik olasılığını artırdığı kanıtlanmıştır (Gnoth ve ark., 2005).Kadınların bu verimli zaman aralığında gebe kalamaması, istenilen zaman aralığında gebe kalamamayı ifade eder. Bazı Avrupa ülkelerinde ilk doğum bakımından anne ortalama yaşı 30 civarındadır ve birçok kadın ilk çocuklarını 35 yaşında veya daha büyük yaşlarda doğurmaktadır(Eijkemans ve ark., 2014). Doğurganlık 25-30 yaşlarında düşmeye başlamaktadır. Bu nedenle kadınların çocuk isteğinin gecikmesi infertiliteye sebep olan bir durumdur(Eijkemans ve ark., 2014). Kadınların spontan doğurganlıkları ile yaş dağılımı analiz edilmiş ve yaşa bağlı doğurganlık kaybının 25 yaşında % 4,5, 30 yaşında % 7, 35 yaşında % 12 ve 38 yaşında % 20 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu kaybın 41 yaşında % 50, 45 yaşında % 90 ve 50 yaşında ise % 100 civarında olduğu gösterilmiştir (Eijkemans ve ark., 2014). Hastalıklar her iki cinsiyet için infertilite sebebi olabilmektedir. Kadın hastalıklarının sebep olduğu infertilite nedenleri ise; erken ovaryum yetmezliği, polikistik over sendromu, endometriozis, rahim miyomları, endometrial polipler ve konjenital uterin anomalileridir (Mélodie veChristine, 2018).

LH ve FSH, insan ovaryumu üzerinde çift düzenleyici etki göstermektedir. Foliküllerin normal gelişimi ve ovulasyonun gerçekleşmesi ile düzenli menstrüasyon sağlanır. LH, 17 Beta-estradiol ve PRL, ön hipofiz bezinin özel hücrelerinde sentezlenen ve salgılanan protein yapıda hormonlardır. Dopaminerjik yollardan biri olan tuberoinfundibular yolak prolaktin salınımını düzenlemektedir (Brink ve ark. 2018; Corti ve ark. 2011). Tuberoinfundibular yolaktaki dopaminerjik nöronlar hipofiz portal sistemine DA salgılar, bu da hipofiz laktotroflarında D2 reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar ve PRL gen ekspresyonunun ve PRL salınımının baskılanmasına neden olur. Özetle serumdaki PRL seviyesi ile DA konsantrasyonu arasında negatif ilişkinin olduğu söylenebilir (Freeman ve ark., 2000).PRL'nin infertilite üzerinde doğrudan etkisinin olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (McNatty ve ark., 1974). Ovaryum perfüzyon tekniği kullanılarak yapılan çalışmada PRL'nin progesteron ve insan ovaryumu tarafından salgılanan (Sinha, 1995) beta-estradiol sekresyonu üzerinde doğrudan inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (Demura ve ark., 1982). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, PRL reseptörü (PRL-R) olmayan farelerin primer folikül sayısının azaldığı gösterilmiştir (Demura ve ark., 1982).

LH, 17 Beta-estradiol ve progesteron sekresyonunu uyarır ve ovulasyona yol açan enzimleri aktive eder (Lipener ve Greep, 1971; Charming, 1969). Hiperprolaktinemi hastası kadınlarda luter al fazın kısalması; LH, FSH ve östradiol seviyelerini azaltmakta bu durum da amenore ile sonuçlanmaktadır.Erkeklerde ise testosteron düzeyleri baskılanmakta ve sperm sayısı ve motilitesi azalmaktadır (Melmed ve ark., 2008).

Son yıllarda yapılan çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, genetik faktörlerin infertilite üzerindeki etkileri giderek önem kazanmaktadır. Hem erkek infertilitesi hem de kadın infertilitesi ile ilgili tespit edilmiş ve tespit edilmeyi bekleyen birçok genetik ve çevresel

faktör vardır. Genetik bazlı yapılan meta-analiz çalışmaları popülasyonlara ait bazı genlerde meydana gelen polimorfizmlerin fertilité üzerinde oldukça etkili olduğunu göstermektedir. İnfertilitenin oluşmasına neden olan olası aday genlerde meydana gelen polimorfizmlerin tespit edilmesi, infertilite teşhis ve tedavisi açısından son derece önemlidir.

Endometriozis, prolaktin seviyesindeki hafif bir artışla ilişkilendirilmiştir (Cunha-Filho ve ark., 2001; Wang ve ark., 2009). Endometriozis ve prolaktin seviyesi arasındaki ilişkinin DRD2 polimorfizmiyle bağlantısını araştıran bir çalışmada hiperprolaktinemi ve endometriozis arasındaki ilişkiye dayanarak, infertil kadınlarda polimorfizmlerin sıklığını belirlemek için hiperprolaktinemi ile ilişkili DRD2 polimorfizmi değerlendirilmiş ve orta ve hafif şiddetli endometriozist hastalarda daha yüksek serum prolaktin seviyeleri tespit edilmiştir (Cunha-Filho ve ark., 2002). Brezilya popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise infertil kadınlarda DRD2 rs6277 polimorfizmi ile endometriozis arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bilibio ve ark., 2013). Benzer şekilde, DRD4 48bp VNTR ve DRD2 TaqI A polimorfizmlerinin, insan üremesini ve cinsel davranışları etkilediği ileri sürülmektedir (Anonim, 2007). Yapılan farklı bir çalışmada, DRD2 geninin 6. ekzonunda yer alan C4532T varyasyonunun, güvercinlerin üreme özellikleri üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Yin ve ark. 2017).

Tuberoinfundibular dopaminerjik yolak ve DA nörotransmisyonu ile doğrudan ilişkili olan dopamin transporter (DAT) proteini, DA fonksiyonunun ve nörotransmisyonunun anlaşılması açısından oldukça önemlidir. Bu bağlamda DAT proteinini kodlayan gendeki varyasyonların infertilite açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. DAT1 geninin 3'-translasyona uğramayan bölgesinde (3'-UTR) 40-bç'lik VNTR polimorfizmi görülmektedir (Vandenbergh ve ark., 1992; Sano ve ark., 1993). Literatürde, DAT1 geni ile ilişkili olduğu düşünülen dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (Cook ve ark., 1995), Parkinson hastalığı (Le Couteur ve ark., 1997; Mercier ve ark., 1999), alkolizm (Sander ve ark., 1997; Muramatsu ve Higuchi, 1995), şizofreni (Blum ve ark., 1997; Maier ve ark., 1996) ve erken boşalma (LPE) gibi hastalıklar ile DAT1 VNTR polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. DAT1 geni ve LPE arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada; LPE sorunu yaşayan hastalarda DAT1 VNTR polimorfizminin etkili olduğu bildirilmiştir (Eltonsi, ve ark., 2017).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfertilite, en az 12 ay korunmasız düzenli cinsel birliktelik sonucunda gebe kalınamaması durumudur. Çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir ve infertilite görülen çift sayısı her geçen gün artmaktadır. Dünya genelinde infertilite görülen çift sayısı, 1990'da 42 milyon iken 2010 yılı verilerine göre 48,5 milyona yükselmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın 2010 verilerine göre Türkiye'de 2 milyon çiftte infertilite tanımlanmıştır (Yılmaz ve Yardımcı, 2015). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçlarına göre bir kadın için doğurganlık son 25 yılda 0,4 azalmıştır. Doğurganlık bölgeden bölgeye değişmektedir. En yüksek doğurganlık oranı Doğu'da yaşayan kadınlarda görülmektedir. Kentte yaşayan kadınlarda doğurganlık kırsala göre daha azdır. Refah seviyesi de doğurganlığı etkilemektedir. Refah seviyesi arttıkça doğurganlık azalmaktadır (Anonim, 2018).

İnfertiliteye sebep olabilecek faktörleri incelediğimizde; pek çok etkenin infertiliteye sebep olabileceğini görmekteyiz. Bunlardan ilki hastalıkla ilişkili infertilitedir. Hastalıkla ilişkili infertiliteyi üç grupta inceleyebiliriz. Bunların ilki hem kadınlarda hem de erkeklerde görülebilen hastalıkların neden olduğu infertilite nedenleridir. Bu hastalıklar; hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, siliyer fonksiyon bozuklukları, kistik fibroz, enfeksiyon ve sistemik hastalıklardır (Mélodie ve Christine, 2018). Kadınların hastalıklarından kaynaklanan infertilite nedenleri; erken yumurtalık yetmezliği, polikistik over sendromu, endometriozis, uterus miyomları, endometrial polipler (Mélodie ve Christine, 2018) ve konjenital uterin anomalileridir (Acien, 1993; Raga ve ark., 1997; Grimbizis ve ark., 2001; Küpesiç, 2001). Erkeklerin hastalıklarından kaynaklanan infertilite nedenleri ise testis öncesi nedenler, testis nedenleri ve testis sonrası nedenler olarak sıralanmaktadır (De Kretser ve Baker, 1996). Bir diğer infertilite nedeni ise yaşam tarzı ile ilgili faktörlerdir. Bunlar: kabus sıklığı, diyet ve aşırı egzersiz (Hart, 2016), stres (Gaskin ve ark., 2015), sigara kullanımı (Dechanet ve ark., 2011; Kunzle ve ark., 2003), esrar kullanımı (Wang ve Maccarrone, 2006; Alvarez, 2015), obezite (Smurthwaite ve Bagheri, 2017; Best ve Bhattacharya, 2015; Hammoud ve ark., 2010), alkol alımı (Rossi ve ark., 2014; Sharpe, 2010), kafein kullanımı (Anonim, 2008; Leviton ve Cowan 2002; Nawrot ve ark., 2003) ve oksidatif stres (Gaskin ve ark., 2015; Jozkow ve Medras, 2012) gibi faktörlerdir.

Günümüzde yapılan çalışmalar göstermektedir ki genetik faktörler infertilite üzerinde oldukça etkilidir. 2019 yılında, 17-54 yaş arası 1381 bireyin dahil edildiği çalışmada; azospermi, habitüel abortus ve primer infertilite grupları oluşturulmuş ve bu gruplardaki kromozom anomalileri ve polimorfizmler retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre %9,8'inde, bir kromozom anomalisi ya da polimorfizm olduğu gözlemlenmiştir. Bu infertilite gruplarının %5,65'inde polimorfizm, %4,2'sinde ise kromozom anomalisi tespit edilmiştir (Gümüş, 2019).

Prolaktin hormonunun oosit gelişimi ile ilişkisi çok açık ve net olarak bilinmektedir. Prolaktin salınımı, dopaminerjik yollardan olan tuberoinfundibular yolak tarafından kontrol edilmektedir (Brink ve ark. 2018; Corti ve ark. 2011). Bu yoldaki dopaminerjik nöronlar hipofiz portal sistemine DA salgılayarak D2 reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar ve prolaktin gen ekspresyonunun ve prolaktin salınımının baskılanmasına neden olmaktadır (Freeman ve ark., 2000). DA nörotransmisyonunda önemli bir yere sahip olan dopamin transporter (DAT) proteini, sinaptik boşluktaki dopaminin presinaptik nörona geri alınmasını sağlar ve DA aktivitesini sonlandırmış olur. DAT proteini, DA nörotransmisyonunun terminasyonu açısından oldukça önemli bir moleküldür (Meisenzahl ve ark. 2007). Tuberoinfundibular yolak ve DA nörotransmisyonu ile doğrudan ilişkili olan DAT proteini, DA fonksiyonunun ve nörotransmisyonunun anlaşılması açısından çok önemlidir.

Çalışma ve kontrol gruplarında *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi; genotip ve allel dağılımı açısından $P > 0,05$ anlamlılık düzeyinde incelendiğinde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi ile kadın infertilitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. *SLC6A3 (DAT1)* genindeki VNTR polimorfizmi ile kadın infertilitesi arasındaki ilişkiyi araştıran farklı etnik gruplarda popülasyon çalışmalarına ve örneklem büyüklüğünün artırılmasına gerek duyulmaktadır. Çalışmamızın dopaminerjik sistemin infertilite üzerindeki etkilerini araştıran yeni çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abdulwahed, S.R., Mohamed, E.E., Taha, E.A., Saleh, M.A., Abdelsalam, Y.M., ElGanainy, E.O., (2013). Sensitivity and specificity of ultrasonography in predicting etiology of azoospermia. *Urology*, 81(5), 967-71.
- Acien P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993;8:122-126.
- Agarwal, A., Gupta, S., Sekhon, L., Shah, R., (2008). Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal*, 10, 1375-1403.
- Ahmad, A., Patrizio, P., (2013). Cystic fibrosis and fertility, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 25 (3), 167-172.
- Al-Fadhi, R., Kelly, S.M., Tulandi, T., Tan, S.L., (2006). Effects of different stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 28(10), 888-891.
- Alborzi, S., Dehbashi, S., Parsanezhad, M.E., (2002). Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy. *Fertility And Sterility*, 78(1), 176-178.
- Alvarez, S., (2015). Do some addictions interfere with fertility?. *Fertility and Sterility*, 103(1), 22-26.
- Anderson, K., Nisenblat, V., Norman R., (2010). Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – A review. , 50 (1), 8-20
- Anonim, 1988. The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*, 49, 944- 955.
- Anonim, 1991. Medical Research Council Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 338: 131-137.
- Anonim, 2007. Health Council of the Netherlands. Preconception Care: A Good Beginning. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007 / 19E.
- Anonim, 2007. Polymorphisms in the DAe D4 and D2 Receptor Genes and Reproductive and Sexual Behaviors *Evolutionary Psychology*. 5(4): 696-715
- Anonim, 2008. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril*, 90, S1-S6.
- Anonim, 2009. Government of South Australia Department of Health. South Australian Perinatal Practice Guidelines, Accessed 17 June 2009.
- Anonim, 2010. Thyroid Disorders and Pregnancy Part 1. The Australian Thyroid Foundation. NHMRC Public Statement: Iodine supplementation for pregnant and breastfeeding women, January 2010.
- Anonim, 2012. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. World Health Organization, 2008.
- Anonim, 2015. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(3), e18-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.103
- Anonim, 2018. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2008 Raporu. 2012 [cited 2018 Jul 20].

- Augood, C., Duckitt, K., Templeton, A.A., (1998). Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 13, 1532–1539
- Barnhart, K., Dunsmoor-Su, R., Coutifaris, C., (2002). Effect of endometriosis on in vitro fertilization, *Fertil. Steril.* 77 (6), 1148–1155.
- Barnhart, K., Dunsmoor-Su, R., Coutifaris, C., (2002). Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 77(6), 1148–1155. doi:10.1016/s0015-0282(02)03112-6
- Battista, N., Pasquariello, N., Di Tommaso, M., Maccarrone, M., (2008). Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction. *J Neuroendocrinol*, 20 (Suppl 1), 82–89.
- Berezin, M., Shimon, I., Hadani, M., (1995). Prolactinoma in 53 men: Clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). *Journal of Endocrinological Investigation*, 18(6), 436–440. doi:10.1007/BF03349742
- Ben-Nagi, J., Miell, J., Yazbek, J., Holland, T., Jurkovic, D., (2009). The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings, *Reprod. BioMed. Online*, 19 (5), 737–744.
- Best, D. and Bhattacharya, S., (2015). Obesity and fertility. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1), p.5-10. doi:10.1515/hmbci-2015-0023.
- Bilibio, J.P., Matte, U., de Conto, E., Genro, V.K., Souza, C.A. and Cunha-Filho, J.S.(2013). DAe receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. *Fertil Steril* 99: 1340-1345.
- Binns, C.W., Lee, A.H., (2008). Fraser, M.L., Tea or coffee? A case study on evidence for dietary advice. *Public Health Nutr*, 2008, 11, 1132–1141.
- Blum, K., Braverman, E.R., Wu, S., Cull, J.G., Chen, T.J., Gill, J. Wood, R., Eisenberg, A., Sherman, M., Davis, K.R., Matthews, D., Fischer, L., Schnautz, N., Walsh, W., Pontius, A.A., Zedar, M., Kaats, G., Comings, D.E., 1997. Association of polymorphisms of DAe D2 receptor (DRD2), and DAe transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997; 2: 239–246.
- Boehm, U., Bouloux, P.M., Dattani, M.T. et al., (2015). Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(9), 547-64. doi:10.1038/nrendo.2015.112
- Boivin, J., Takefman, J.E., Tulandi, T., Brender, W., (1995). Reactions to infertility based on extent of treatment failure. *Fertil Steril*, 63(4), 801-7.
- Boivin, J., Takefman, J.E., (1995). Stress level across stages of in vitro fertilization in subsequently pregnant and nonpregnant women. *Fertil Steril*, 64, 802-10. 24.
- Bolumar, F., Olsen, J., (1997). Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol*, 145, 324–334
- Bossé, R., Fumagalli, F., Jaber, M., Giros, B., Gainetdinov, R.R., Wetsel, W.C., Missale, C., Caron, M.G., 1997. Anterior Pituitary Hypoplasia and Dwarfism in Mice Lacking the DAe Transporter. *Neuron*, 19, 127–138
- Brosens, I.A., Gordon, A.G., (1989). *Tubal Infertility*. London-New York, Gower Medical.
- Bongaarts, J., (2015). Global fertility and population trends. *SeminReprod Med*, 33(1), p. 5-10.
- Brink, W.J., Semra, P., Köhler, I., Elizabeth, C.M., (2018). Access to the CNS: Biomarker Strategies for DAergic Treatments. *Pharmaceutical Research*, 35(3), 64.
- Byrne, J., Nussbaum-Blask, A., Taylor, W.S., Rubin, A., Hill, M., O'Donnell, R., Shulman, S., (2000). Prevalence of Müllerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet*, 94, 9–12.

Carp, H.J.A., Selmi, C., Shoenfeld, Y., (2012). The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *Journal of Autoimmunity*, 38 (2-3), 266-274.

Charming, C.P., (1969) The use of tissue culture of granulosa cells as a method of studying the mechanism of luteinization. In: McKern KW (eds) *The Gonads*. Appleton-Century-Crofts, New York, p 245.

Chavarro, J.E., Rich-Edwards, J.W., Rosner, B.A., Willett, W.C., (2007). Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol*, 110, 1050-1058.

Colao, A., Sarno, A.D., Cappabianca, P., et al., (2003). Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*, 148, 325-31.

Corti, O., Lesage, S., Brice, A., (2011). What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev*, 91(4), 1161- 1218.

Crosignani, P.G., Colombo, M., Vegetti, W., Somigliana, E., Gessati, A., Ragni, G., (2003). Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet, *Hum. Reprod.* 18 (9), 1928-1932.

Cunha-Filho, J.S., Gross, J.L., Lemos, N.A., Brandelli, A., Castillos, M., Passos, E.P. (2001). Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res*, 33:216-20.

Cunha-Filho, J.S. Gross, J.L., Lemos, N.A., Dias, E.C., Vettori, D., Souza, C.A., Passos, E.P. (2002). Prolactin and growth hormone secretion after thyrotrophin-releasing hormone infusion and DAergic (DA2) blockade in infertile patients with minimal/mild endometriosis. *Hum Reprod*, 17:960-5.

Czeizel, A.E., (1999). Ten years experience in periconceptual care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 84, 43-49.

Damseh, N., et al., (2017) Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*, 10, p. 67-74.

De Bruin, D., de Jong, I.J., Arts, E.G., et al., (2009). Semen quality in men with disseminated testicular cancer: relation with human chorionic gonadotropin beta-subunit and pituitary gonadal hormones. *Fertility and Sterility*, 91, 2481-6.

Dechanet, C., et al. (2011). Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*, 17(1), p. 76-95.

De Kretser D.M., Baker H.W.G. (1996). Human infertility: the male factor. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, ed. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2030-61.

Demura, R., Ono, M., Demura, H., Shizume, K., Oouchi, H., (1982) Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J ClinEndocrinolMetab*, 54, 1246-50

Demyttenaere, K., Bonte, L., Gheldof, M., Vervaeke, M., Meulman, C., Vanderschuerem, D., D'Hooghe, T., (1998). Coping style and depression level influence outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 68(6), 1026-1033.

De Rosa, M., et al., (2003). Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*, 20(1-2), p. 75-82.

Devi Wold, A.S., Pham, N., Arici, A., (2006) Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Sem Reprod Med*, 24, 25-32.

Dewailly, D., Andersen, C.Y., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Griesinger, G., Kelsey, T.W., Marca, A.L., Lambalk, C., Mason, H., Nelson, S.M., Visser, J.A., Walles, W.H., Anderson, R.A., (2014).

The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women, *Human Reproduction Update*, 20 (3), 370–385.

Dewailly, D., (2016). Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink? *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 37, 5–11.

Di Fede, G., Mansueto, P., Longo, R.A., Rini, G.B., Carmina, E., (2009). Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome, *Fertility and Sterility*, 91 (5), 1853–1856.

Eastman, C. (2005). Iodine supplementation. the benefits for pregnant and lactating women in Australia and New Zealand. *O&G Mag*, 7, 65–66.

Ebisch, I.M., Thomas, C.M., Peters, W.H., Braat, D.D., (2007). SteegersTheunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update*, 13, 163–174.

EH Cook, J.r., Stein, M.A., Krasowski, M.D., Cox, N.J., Olkon, D.M., Kieffer, J.E., Leventhal, B.L.,1995. Association of attention-deficit disorder and the DAe transporter gene. *Am J Hum Genet*, 56, 993–998.

Eijkemans, M.J.C., van Poppel, F., Habbema, D.F., Smith, K.R., Leridon, H., te Velde, E.R.,2014. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod*, 29(6), p. 1304–12.

Eley, A., Pacey, A.A, Galdiero, M., Galdiero, M., Galdiero, F., (2005). Can chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis*, 5 (1), 53–57.

Eltonsi, T.K.,Tawfik, T.M., Rashed, L.A., GamalEl Din, S.F. Mahmoud, M.A., 2017. Study of the link between DAe transporter gene polymorphisms and response to paroxetine and escitalopram in patients with lifelong premature ejaculation. *International Journal of Impotence Research*,29,235-239

Fedele, L., Dorta, M., Brioschi, D., Massari, C., Candiani, G.B., (1989). Magnetic resonance evaluation of double uteri. *Obstet Gynecol*, 74, 844– 847.

Fernandez, A., Karavitaki, N., and Wass, J.A., (2010). Prevalence of pituitary adenomas: a communitybased,cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72(3), p. 377-82.

Franks, S., (2008). Polycystic ovary syndrome in adolescents, *Int. J. Obes*, 32 (7), 1035–1041.

Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., (2000). Prolactin: structure, function, andregulation of secretion. *PhysiolRev*, 80(4), 1523–631.

Frey, K.A., Navarro, S.M., Kotelchuck, M., Lu, M.C., (2008). The clinical content of preconception care: preconception care for men. *Am J Obstet Gynecol*, 199, S389–S395.

Fride, E., (2003). Multiple roles for the endocannabinoid system during the earliest stages of life:pre- and postnatal development. *J Neuroendocrinol*, 20, 75–81.

Fried, P.A., Watkinson, B., Gray, R., (2003). Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol*, 25 (4), 427–436.

Forges, T., Monnier-Barbarino, P., Alberto, J.M., Guéant-Rodri-guez, R.M., Daval, J.L., Guéant, J.L., (2007). Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update*, 13, 225–238.

Gaskins, A.J., Rich- Edwards, J.W., Lawson, C.C., Schernhammer, E.S., Missmer, S.A., Chavarro, J.E., (2015). Work schedule and physical factors in relation to fecundity in nurses. *Occup Environ Med*, 72(11), p. 777-83.

Glatstein, I.Z., Harlow, B.L., Hornstein, M.D., (1997). Practice patterns among reproductive endocrinologists: the infertility evaluation. *Fertily and Sterility*, 67, 443-451.

Gnoth, C.,Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges,J., Freundl, G., 2005. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*, 20(5), p. 1144-7.

- Golan, A., Langer, R., Bukovsky, I., Caspi, E., (1989). Congenital anomalies of the Muüllerian system. *Fertility and Sterility*, 51, 747–755.
- Grimbizis, G.F., Camus, M., Tarlatzis, B.C., Bontis, J.N., Devroey, P., (2001). Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment
- Guimaraes Filho, H.A., Mattar, R., Pires, C.R., Araujo Junior, E., Moron, A.F., Nardoza, L.M., (2006 a). Comparison of hysterosalpingography, hysterosonography and hysteroscopy in evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent pregnancy losses. *Arch Gynecol Obstet*, 274(5), 284–288.
- Gümüş, E. (2019). Primer İnfertilite, Azospermi ve Habitüel Abortus Hasta Gruplarındaki Kromozom Anomalilerinin ve Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi. *Van Medikal Journal*, 26(1):12-17.
- Hamilton, J.A., Larson, A.J., Lower, A.M., Hasnain, S., Grudzinskas, J.G., (1998). Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod*, 13, 2463–2473.
- Hammoud, A., Carrell, D.T., Meikle, A.W., Xin, Y., Hunt, S.C., Adams, T.D., Gibson, M., (2010). An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. *Fertil Steril*, 94(5), p. 1734-8.
- Harris M, Bennett J, Del Mar C et al. Guidelines for Preventive Activities in General Practice, 7th edn. South Melbourne, Vic., Australia: The Royal Australian College of General Practitioners, 2009.
- Hart, R.J., (2016). Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*, 96(3), p. 873-909.
- Heinz, A., Goldman D., Jones, D.W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J.G., et al., (2000). Genotype influences in vivo DAe transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22, 133–9. doi:10.1016/S0893-133X(99)00099-8.
- Higdon, J., Frei, B., (2006). Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 46, 101–123.
- Hildebrandt F., Benzing T., Katsanis N., (2011) Ciliopathies, *The new england and journal of medicine*, 64(16), 1533-1543. doi:10.1056/nejmra1010172
- Homan, G.F., Davies, M., Norman, R.J., (2007). The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing fertility treatment: a review. *Hum Reprod Update*, 13, 209–223.
- Handelsman, D.J., Conway, A.J., Boylan, L.M., Turtle, J.R., (1984). Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections, *N. Engl. J. Med.* 310 (1), 3–9.
- Homer H.A., Li T.C., Cooke Ian D., (2000). The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and Sterility* 73(1), 1–14. doi:10.1016/S0015-0282(99)00480-x
- Hopps C.V., Goldstein M., (2002). Ultrasound guided needle localization and microsurgical exploration for incidental nonpalpable testicular tumors. *The Journal of Urology*, 168(3), 1084–1087. doi:10.1016/S0022-5347(05)64580-6
- Huang I.S., Huang W.J., Lin A.T., (2018). Distinguishing non-obstructive azoospermia from obstructive azoospermia in Taiwanese patients by hormone profile and testis size. *J Chin Med Assoc*, 81:531–5.
- Huang I.S., Wren J., Bennett N.E., Brannigan R.E., (2018). Clinical Consultation Guide on Imaging in Male Infertility and Sexual dysfunction. *European Urology Focus*, 4(3), 338–347.
- Hughes D., (2008). Primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Child Health*. 13, 672-4.
- Hughes, E.G., Brennan, B.G., (1996). Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril*, 66, 679–689.
- Inoue A., Nakata Y., (2001). Strategy for Modulation of Central DAe Transmission Based on the Partial Agonist Concept in Schizophrenia Therapy. *Jpn J pharmacol.* 86: 376-380.

Iversen, S.D., Iversen, L.L., (2007). DAe: 50 years in perspective. , 30(5), 0–193.

Jacoby, V.L., Fujimoto, V.Y., Giudice, L.C., Kuppermann, M., Washington, A.E., (2010). Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 202 (6), 514–521.

Jenkins, J., Daya, S., Kremen, J., Balasch, J., Barratt, C., Cooke, L., Lawford-Davies, J., De Sutter, P., (2004). European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., "Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Human Reproduction*, 19(12), 2687–2688"

Jozkow, P. and Medras M., (2012). Psychological stress and the function of male gonads. *Endokrynol Pol*, 63(1), p. 44–9.

Jozkow, P., Rossato, M., (2017). The impact of intense exercise on semen quality, *Am. J. Mens Health*, 11 (3), 654–662.

Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., Krausz, C., (2012). European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update, *Eur. Urol*, 62 (2), 324–332.

Jurkovic D., Geipel A., Gruboeck K., Jauniaux E., Natucci M., Campbell S., (1995). Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5, 233–237.

Karinen, L., Pouta, A., Hartikainen, A.L., Bloigu, A., Paldanius, M., Leinonen, M., Saikku, P., Järvelin, M.R., (2004). Association between chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the northern Finland birth cohort 1966 (NFBC 1966), at the age of 31 years, *Epidemiology & Infect*, 132 (5), 977–984.

Kars, M., et al., (2009). Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of DAe agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(8), p. 2729–34.

Kinoshita M, Tanaka H, Arita H, et al., (2015). Pituitary-targeted dynamic contrast-enhanced multisection CT for detecting MR imaging— occult functional pituitary microadenoma. *Am J Neuroradiol*, 36, 904–8

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Sasse, J., Bauer, M., Roots, I. And Brockmöller, J., (2007). A 40-basepair VNTR polymorphism in the DAe transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment, *The Pharmacogenomics Journal*, 7(1), 48–55

Klonoff-Cohen, H., Bleha, J., Lam-Kruglick, P., (2002). A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*, 17, 1746–1754

Klonoff-Cohen, H., (2005). Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update*, 11, 179–203.

Knight, C.A., Knight, I., Mitchell, D.C., Zepp, J.E., (2004). Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: estimates from the Share of Intake Panel survey. *Food Chem Toxicol*, 42, 1923–1930

Kolon T.F., Herndon C.D., Baker L.A., et al., (2014). Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*, 192, 337–45.

Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, et al., (2005). Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and liveborn rates. *Hum Reprod*, 20(11), 3130–5.

Kunze, R., et al., (2003). Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril.* 79(2), p. 287–91.

Kupesic S., (2001). Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 387–400.

Lapane, K.L., Zierler, S., Lasater, T.M., Stein, M., Barbour, M., Hume, A.L., (1995). Is a history of depressive symptoms associated with an increased risk of infertility in women? *Psychosom Med*, 57, 509–513.

Le Couteur, D.G., Leighton, P.W., McCann, S.J., Pond, S.M., 1997. Association of a polymorphism in the DAE-transporter gene with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12, 760–763.

Lee L., (2011). Mechanisms of mammalian ciliary motility: Insights from primary ciliary dyskinesia genetics. *Gene*, 473, 57–66.

Lee P.A., O'Leary L.A., Songer N.J., Coughlin M.T., Bellinger M.F., LaPorte R.E., (1996). Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. *Pediatrics*, 98, 676–9.

Lee P.A., O'Leary L.A., Songer N.J., Coughlin M.T., Bellinger M.F., LaPorte R.E., (1997). Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 151, 260–3.

Letterie G.S., (1998). Structural abnormalities and reproductive failure: Effective techniques of diagnosis and management. New York: Blackwell Science

Levitas, E., Lunenfeld, E., Weiss, N., Friger, M., Har-Vardi, I., Koifman, A., Potashnik, G., (2005). Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples, *Fertil. Steril*, 83 (6), 1680–1686.

Leviton, A., Cowan, L., (2002). A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol*, 40, 1271–1310.

Lipener H., Greep R.O., (1971). Inhibition of steroidogenesis at various sites in the biosynthetic pathway in relation to induced ovulation. *Endocrinology*, 88, 602

Loges N.T., Olbrich H., Becker-Heck A., Häffner K., Heer A., Reinhard C., Schmidts M., Kispert A., Zariwala M.A., Leigh M.W., Knowles M.R., Zentgraf H., Seithe H., Nürnberg G., Nürnberg P., Reinhardt R., Omran H., (2009). Deletions and point mutations of LRRC50 cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects. *Am J Hum Genet*, 85, 883–9

Lumley, J., Watson, L., Watson, M., Bower, C., (2001). Periconceptional supplementation with folate and / or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD001056

Maheshwari A., P.M., Shetty A., Bhattacharya S., (2008). Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *FertilSteril*, 90, p. 1036–1042.

Maier, W., Minges, J., Eckstein, N., Brodski, C., Albus, M., Lerer, B., Hallmayer, J., Fimmers, R., Ackenheil, M., Ebstein, R.E. Borrmann, M., Lichtermann, D., Wildenauer, D.B., 1996. Genetic relationship between DAE transporter gene and schizophrenia: linkage and association. *Schizophr Res*, 20, 175–180.

Meacham, R.B., Hellerstein, D.K., Lipshultz, L.I., (1993). Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male, *Fertil. Steril*. 59 (2), 393–397.

Mélotie, V.B., Christine, W., (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10

McDiarmid, M.A., Gardiner, P.M., Jack, B.W., (2008). The clinical content of preconception care: environmental exposures. *Am J Obstet Gynecol*; 199, S357–S361.

McNatty K.P., Sawers R.S., McNeilly A.S., (1974). A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. *Nature*, 250, 653

McQuaid J.W., Tanrikut C., (2013). Ejaculatory duct obstruction: current diagnosis and treatment. *Curr Urol Rep*, 14, 291–7.

- Meisenzahl E.M, Schmitt G.J., Scheuerecker J et.al., (2007). The role of DAe for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 19, 337-345.
- Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., (2008). Anterior Pituitary. In: Kronenberg HM Williams Textbook of Endocrinology, 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 180-92.
- Mercier, G., Turpin, J.C., Lucotte, G., 1999. Variable number tandem repeat DAe transporter gene polymorphism and Parkinson's disease: no association found. *J Neurol*, 246, 45-47.
- Merkin, S.S, Azziz, R., Seeman, T., Calderon-Margalit, R., Daviglus, M., Kiefe, C., Matthews, K., Sternfeld, B., Siscovick, D., (2011). Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome, *J. Women's Health (Larchmt)* 20 (3), 413-419.
- Milenković L., D'Angelo G., Kelly P.A., Weiner R.I., (1994). Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 1244-7.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., Caron, M.G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78:189-225.
- Mitchell, C., Prabhu, M., (2013). Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment, *Infect Dis Clin North Am*, 27 (4), 793-809.
- Monnet, E., Twedt D.C., (2003). Laparoscopy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(5), 1147-63. doi:10.1016/s0195-5616(03)00058-5
- Moon M.H., Kim S.H., Cho J.Y., Seo J.T., Chun Y.K., (2006). Scrotal US for evaluation of infertile men with azoospermia. *Radiolog*, 239, 168-73.
- Mueller, B.A., Daling, J.R., Weiss, N.S., Moore, D.E., (1990). Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology*, 1, 195-200.
- Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E., et al., (2018). Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol*, 200, 423-32. 1147-1163.
- Muramatsu, T., Higuchi, S., 1995. DAe transporter gene polymorphism and alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun*, 211, 28-32.
- Nachtigall, R.D., (2006). International disparities in access to infertility services, *Fertil. Steril.* 85 (4), 871-875.
- Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J., Rotstein, J., Hugenholtz, A., Feeley, M., (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*, 20, 1-30.
- Nguyen L., Harford R.I., Trott E.A., (1997). Evaluating Müllerian anomalies as a cause of recurrent pregnancy loss. *Delaware Med J*, 69, 209-212.
- Oates, R.D., Amos, J.A., (1994). The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis, *J. Androl*, 15 (1), 1-8.
- Ochsendorf, F.R., (2008). Sexually transmitted infections: impact on male fertility, *Andrologia*, 40 (2), 72-75.
- Ombelet, W., et al., (2008). Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 14(6): p. 605-21.
- Omu, A.E., (2013). Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity, *Medical Principles and Practice*, 22 (Suppl 1), 30-42.
- Ong, T., Marshall, S.G., Karczeski, B.A., Stern, D.L., Cheng, E., Cutting, G.R., (1993). Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. *GeneReviews* ((R)), Editors, Seattle (WA).

- Paoli D., Gilio B., Pirolì E., et al., (2009). Testicular tumors as a possible cause of antisperm autoimmune response. *Fertil Steril*, 91, 414–9.
- Park, B., McPartland, J.M., Glass, M., (2004). Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70: 189–197.
- Pellerito J.S., McCarthy S.M., Doyle M.B., Glickman M.G., DeCherney A.H., (1992). Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal ultrasound, and hysterosalpingography. *Radiology*, 183,795– 800.
- Pilatz A., Altinkilic B., Köhler E., Marconi M., Weidner W., (2011). Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol*, 29, 645–50.
- Propst A.M, Hill J.A., (2000). Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 18, 341–350.
- Radmayr C., (2017). Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology guidelines. *J Pediatr Urol*, 13, 550.
- Raga F., Bonilla-Musoles F., Blanes J., Osborne N.G., (1996). Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril*, 65, 523–528.
- Raga F., Bauset C., Remohi J., Bonilla-Musoles F., Simon C.,(1997). Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod*, 12:2277– 2281.
- Ragheb, A.M., Sabanegh, E.S., Jr., (2009). Smoking and male fertility: a contemporary review. *Arch Med Sci*, 5 (1A), S13–S19.
- Riddle, O., Bates, R.W., Dykshorn, S.W., (1933). The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol*, 105, 191–216
- Ruder, E.H., Hartman, T.J., Blumberg, J., Goldman, M.B., (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update*, 14, 345–357.
- Rutstein, S.O., Shah, I., (2004). Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports No. 9, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Rossato, M., Pagano, C., Vettor, R., (2008). The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol*, 20 (Suppl 1): 90–93.
- Rossi, B.V., Abusief M., and Missmer S.A., (2014). Modifiable Risk Factors and Infertility: What are the Connections? *Am J Lifestyle Med*, 10(4), p. 220–231. doi.org/10.1177%2F1559827614558020
- Pryor, P.J., Hendry, W.F., (1991). Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients, *Fertil. Steril*, 56 (4), 725–730.
- Salim, R., Jurkovic D., (2004). Assessing congenital uterine anomalies: the role of three-dimensional ultrasonography. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18, 29 –36.
- Sander, T., Harms, H., Podschus, J., Finckh, U., Nickel, B., Rolfs, A. Rommelspacher,H., Schmidt, L.G., 1997. Allelic association of a DAe transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry*, 41, 299–304.
- Sanders, K.A., Bruce, N.W., (1999). Psychosocial stress and treatment outcome following assisted reproductive technology. *Hum Reprod*, 14(6), 1656–6.
- Sano, A., Kondoh, K., Kakimoto, Y., Kondo, I. 1993..A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human DAe transporter gene. *Hum Genet*, 91, 405–406.
- Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C., (2008). Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human Reproduction Update*, 14(5), p. 415–429.

- Saiardi, A., Bozzi, Y., Baik, J.H. and Borrelli, E. 1997. Antiproliferative role of DAe: loss of D2 receptors causes hormonal dysfunction and pituitary hyperplasia. *Neuron* 19, 115–126 .
- Sayın, A., (2008). DA Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. *Klinik Psikiyatri*, 11:125-134
- Seeman, P., Van Tol, H.H. (1994). Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*, 15:264
- Seifer, D.B., Golub, E.T., Lambert-Messerlian, G., Benning, L., Anastos, K., Watts, D.H., Cohen, M.H., Karim, R., Young, M.A., Minkof, H., Greenblatt, R.M., (2009). Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women, *Fertility and Sterility*, 92 (5), 1674–1678.
- Schmidt, L., (2010). Should men and women be encouraged to start childbearing at a younger age? *Expert Rev ObstetGynecol*, 5, p. 145-147.
- Schoor R.A., Elhanbly S., Niederberger C.S., Ross L.S., (2002). The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol*, 167, 197–200.
- Schrijver, I., (2011). Mutation distribution in expanded screening for cystic fibrosis: making up the balance in a context of ethnic diversity, *Clin. Chem*, 57 (6), 799–801.
- Schwartz, R.S., Hildebrandt, F., Benzing, T., Katsanis, N., (2011) Ciliopathies, 64(16), 1533-1543. doi:10.1056/nejmra1010172
- Sharpe, R.M., (2010). Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R SocLond B BiolSci*, 365(1546), p. 1697-712.
- Silveira L.F., (2013). Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1781–8.
- Simpson, WL Jr, Beitia, LG, Mester, J., (2006). Hysterosalpingography: a reemerging study. *Radiographics*, 26, 419–431.
- Sinha, Y.N.(1995). Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *EndocrRev*, 16(3): 354–69
- Siristatidis, C., Vaidakis, D., Rigos, L., Chrelias, G., Papantoniou, N., Leiomyomas and infertility, *Minerva Ginecol*. 68 (3) (2016) 283–296.
- Smeenk, J.M., Verhaak, C.M., Eugster, A., van Minnen, A., Zielhuis, G.A., Braat, D.D., (2001). The effect of anxiety and depression on the outcome of invitro fertilization. *Hum Reprod.*, 16(7), 1420-3.
- Smurthwaite, K. and Bagheri, N., (2017). Using Geographical Convergence of Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes at the Neighborhood Level to Inform Policy and Practice. *Prev Chronic Dis*, 14, p. E91.
- Soares, S.R., Barbosa dos Reis MM, Camargos AF., (2000). Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and Sterility*, 73(2), 406–411. doi:10.1016/s0015-0282(99)00532-4
- Speroff, L., Glass, R.H. Kase, N.G., (1989). Investigation of the infertile couple. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Williams & Wilkins, pp 513-546.
- Strandell, A., Lindhard, A., Waldenström, U., Thorburn, J., Janson, P.O., Hamberger, L., (1999). Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum. Reprod*, 14 (11), 2762–2769.
- Strange, Philip G., (1993). [New Comprehensive Biochemistry], Chapter 9 DAe receptors, 251–265.
- Tanbo, T., Fedorcsak, P., (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options, *Acta Obstet. Gynecol. Scand*, 96 (6) (2017) 659–667.
- Taylor E, Gomel V., (2008). The uterus and fertility. *Fertil Steril*, 89, 1– 16.

Tersigni, C., Castellani, R., De Waure, C., Fattorossi, A., De Spirito, M., Gasbarrini, A., Scambia, G., Di Simone, N., (2014). Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human Reproduction Update*, 20 (4), 582–593.

Thiering, P., Beaurepaire, J., Jones, M., Saunders, D., Tennant, C., (1993). Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology (IVF/ET). *J Psychosom Res*; 5:481-491.

Thonneau P., Marchand S., Tallec A., et al., (1991). Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions. *Hum Reprod*, 6,811-816.

Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update*, 14, 243–258.

Troiano R.N., McCarthy S.M., (2004). Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology*, 233,19 –34.

Tur-Kaspa I., Gal M., Hartman M., Hartman J., Hartman A., (2006) A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertility and Sterility*, 86(6), p1731–1735. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.044

Valdes-Socin, H., et al., (2014). Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 5, p. 109.

Van Dam, R.M., (2008). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33, 1269–1283.

Van de Giessen E.M., de Win M.M.L., Tanck M.WT., van den Brink W., Baas F., Booij J., (2009). Striatal DAe transporter availability associated with polymorphisms in the DAe transporter gene SLC6A3. *J Nucl Med* 50, 45-52. 10.2967/jnumed.108.053652.

Vandenbergh, D.J., Persico, A.M., Hawkins, A.L., Griffin, C.A., Li, X., Jabs, E.W. Uhl, G.R.(1992). Human DAe transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1104–1106.

Vissenberg, R., Manders, V.D., mastenbroek, S., Fliers, E., Afink, G.B., Ris-Stalpers, C., Goddijn, M., Bisschop, P.H., (2015). Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/ thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update*, 21 (3), 378–387.

Wang H., Dey S.K., Maccarrone M., (2006). Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev*, 27(5), p. 427-48.

Wang, H., Gorpudolo, N., Behr, B. (2009). The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Surv*, 64:542–7

Watkins-Chow, D.E., Camper, S.A., 1998. How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland?, 14(7), 284–290.

Waylen, A.L., Metwally, M., Jones, G.L., Wilkinson, A.J., Ledger, W.L., (2009). Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis, *Hum Reprod Update*, 15, 31–44.

Wilcox, A.J., Weinberg, C., Baird, D.D. (1988). Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet*, 2, 1453–1456.

Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., Baird, D.D., (1995). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby, *N. Engl. J. Med.*, 333 (23), 1517–1521.

Williams, D., (2009). Supplements necessary despite fortified bread. *Aust Doct*, 17 (2).

Woelfer B., Salim R., Banerjee S., Elson J., Regan L., Jurkovic D., (2001). Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by threedimensional ultrasound screening. *Obstetrics & Gynaecology*, 18(1), 1099– 11093.

Wu M.H. Hsu C.C. Huang K.E. (1997). Detection of congenital Mu'llerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound. *J Clin Ultrasound*, 25, 487–492.

Yilmaz, F., Yardımcı H. (2015). Body Mass Index Effects On Infertility. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal* Vol 1, No Suppl 1

Yin, Z., Dong, X., Ma, Y. and Dong, D. (2017). Association of DAe D2 Receptor Gene Polymorphisms with Reproduction Traits in Domestic Pigeons (*Columba livia*). *Japan Poultry Science Association*, 54: 13-17.

Zegers-Hochschild, F., et al., (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertility and Sterility*, 108(3), p. 393-406.

Zimmerman, M., Delange, F., (2004). Iodine supplementation of pregnant women in Europe. a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr*, 58, 979–984.



EKLER
EK 1

EK-1 Klinik araştırmalar etik kurul karar formu

KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Tuberinfundibular Dopaminerjik Yolağın Kadın İnfertilitesindeki Rolü: SLC6A3 (DAT1) Gen Varyantlarının İnfertilite İle İlişkisi		
VARSA ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU			

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Hitit Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Hitit Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı Fen Edebiyat Yerleşkesi Ulukavak Mahallesi Çiftlik Çayırı Cad. No:45 Kat 1 19040 Merkez Çorum		
	TELEFON	0364 2193000/ 3300		
	FAKS	0364 222 11 02		
	E-POSTA	etikkurultip@hitit.edu.tr		

BAşVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAşTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ümit GÖRKEM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAşTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAşTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hitit Üniversitesi			
	VARSA İDARI 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	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz					
ARAşTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

radığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tuberinfundibular Dopaminerjik Yolağın Kadın İnfertilitesindeki Rolü: SLC6A3 (DAT1) Gen Varyantlarının İnfertilite ile ilişkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:328	Tarih: 08/09/2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/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			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				