



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK  
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK OVER REZERVLI İNFERTİL KADINLARDA SERUM SPEKSİN  
KONSANTRASYONLARININ PREDİKTİF DEĞERİ**

**Dr. Rümeyya Nur KABAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL**

**2024**



**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAğLIK  
UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI ve DOğUM ANABİLİM DALI**

**DüşüK OVER REZERVLİ İNFERTİL KADINLARDA SERUM SPEKSİN  
KONSANTRASYONLARININ PREDİKTİF DEğERİ**

**Dr. Rümeysa Nur KABAN**

**Tez Danışmanı: Doç Dr Ayşegül BESTEL**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL**

**2024**

## BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut yapılan tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut yapılan tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Dr. Rümeyisa Nur Kaban

11.11.2024

## 1.TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren başta değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan Dansuk ve Prof. Dr. Alev Atış Aydın olmak üzere tüm hocalarım, uzman abi ve ablalarım, kıdemlilerime,

Tezimin hazırlanmasında hiçbir yardım ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ayşegül Bestel'e ve tezimi hazırlamakta her konuda yardımcı olan Dr. İsmail Dağ'a,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz, acı tatlı her anımda yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Belda Tuğba Çetin, Dr. Büşra Ünal, Dr. Duygu Çetinkaya Oral ve Dr. Zeynep Varol'a,

Çalışırken keyif aldığım, beraber öğrenip geliştığımız, öğrenmek kadar öğretmenin de ne kadar keyifli olduğunu bana gösteren tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalıştığım süre boyunca bilgi, tecrübe ve yardımları ile bana destek olan başta Öznur İstemi olmak üzere tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline,

Fakülteden beri hiç ayrılmadığım beni her konuda destekleyen ve ileri taşıyan kıymetli arkadaşlarım Dr. Sena Yıldızhan, Dr. Kübra Alkan Şihanlıoğlu ve Dr. Merve Emül'e,

Hayatım boyunca desteklerini hep arkamda hissettiğim, eğitimim boyunca benim için her türlü fedakarlığı yapan, sabırla anlayışla yanımda olan canım aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Rümeyşa Nur KABAN**

**Kasım 2024**

## 2. İÇİNDEKİLER TABLOSU

<b>1</b>	<b>TEŞEKKÜR</b>			iv
<b>3</b>	<b>TABLO VE GRAFİK LİSTESİ</b>			vi
<b>4</b>	<b>KISALTMALAR</b>			vii
<b>5</b>	<b>ÖZET</b>			ix
<b>6</b>	<b>ABSTRACT</b>			x
<b>7</b>	<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>			1
<b>8</b>	<b>GENEL BİLGİLER</b>			3
	8.1.	<b>KADIN İNFERTİLİTESİ</b>		3
		8.1.1.	Öykü ve Fizik Muayene	4
		8.1.2.	Tamısal Değerlendirme	5
		8.1.2.1.	Ovulatuvar Faktör	5
		8.1.2.2.	Over Rezervi	7
		8.1.2.3.	Servikal Faktör	9
		8.1.2.4.	Uterin Anomaliler	9
		8.1.2.5.	Tubal Açıklık	9
		8.1.2.6.	Peritoneal Faktörler	10
		8.1.2.7.	Semen Analizi	10
		8.1.3.	Açıklanamayan İnfertilite	10
	8.2.	<b>KADIN İNFERTİLİTESİ VE SPEXİN</b>		12
<b>9</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>			13
	9.1.	<b>ETİK KURUL ONAYI</b>		13
	9.2.	<b>HASTA SEÇİMİ</b>		14
	9.3.	<b>HASTALARDAN KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI</b>		15
	9.4.	<b>TOPLANAN KAN ÖRNEKLERİNİN ÇALIŞILMASI</b>		15
	9.5.	<b>İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER</b>		16
<b>10</b>	<b>BULGULAR</b>			16
<b>11</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b>			24
<b>12</b>	<b>KAYNAKLAR</b>			28
<b>13</b>	<b>EKLER</b>			33

### 3. TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

**Tablo 1 :** İnfertilite Etiyolojisi

**Tablo 2 :** İnfertilite Değerlendirmesi

**Tablo 3 :** Semen Analizi İçin Referans Değerleri (WHO)

**Tablo 4 :** DOR ve NOR Grubundaki Hastaların Laboratuar Değişkenlerinin Ortalama Değerleri

**Tablo 5 :** Logistik Regresyon ve Yaşa Göre Düzeltilmiş Logistik Regresyon

**Tablo 6 :** ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

**Tablo 7 :** Speksin İçin Kestirim Değeri

**Tablo 8 :** Speksin Değerleri ile Laboratuar Parametreleri, Yaş ve BMI Arasındaki Korelasyon

**Grafik 1 :** DOR ve NOR Grubu Arasındaki Yaş ve BMI Ortalamalarının Karşılaştırılması

**Grafik 2 :** DOR ve NOR Grubu Arasındaki FSH, LH, AFC ve AMH Ortalamalarının Karşılaştırılması

**Grafik 3 :** DOR ve NOR Grubu Arasındaki Speksin Ortalamalarının Karşılaştırılması

**Grafik 4 :** ROC eğrisi

#### 4. KISALTMALAR

<b>AFC</b>	: Antral folikül sayısı
<b>AKT</b>	: Protein kinaz B
<b>AMH</b>	: Anti-müllerian hormon
<b>BMI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>BVI</b>	: Bazal vucüt ısı
<b>CCCT</b>	: Klomifen sitrat deneme testi
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DOR</b>	: Düşük over rezervi
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>ESHRE</b>	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
<b>FSH</b>	: Folikül uyarıcı hormon
<b>GALR1/2/3</b>	: Galanin reseptörü 1/2/3
<b>Gnrh1/3</b>	: Gonadotropin salıcı hormon 1/3
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HOMA-IR</b>	: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi
<b>HSG</b>	: Histerosalpingografi
<b>IVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>LH</b>	: Lüteinize edici hormon
<b>LR</b>	: Olabilirlik oranı
<b>MAP 3/1</b>	: Mitojenle aktive edilen protein 3/1
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktive edilen protein kinaz
<b>mhypoA-Gnrh/ GFP</b>	: Erişkin fare hipotalamik gonadotropin salıcı hormon
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme

<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>NOR</b>	: Normal over rezervi
<b>NPQ</b>	: Nöropeptid Q
<b>PCOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PCT</b>	: Postkoital test
<b>PKA</b>	: Protein kinaz A
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>STAT3</b>	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>TVUSG</b>	: Transvajinal ultrason
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü



## 5. ÖZET

**AMAÇ:** Düşük over rezervi infertilitenin nedenlerinden biridir. Over rezervlerini saptamakta kullanılan yöntemler sınırlıdır. Speksin ise yeni keşfedilen ve nörogonadal aksta ve reproduktif sistem üzerinde etkileri olduğu düşünülen bir nöropeptiddir. Bu çalışmada günümüzde kullanılan yöntemlere ek olarak serumda Speksin düzeylerinin düşük over rezervi olan infertil hastalarla normal over rezervi olan infertil hastalar arasındaki karşılaştırması yapılmış ve düşük over rezervinde prediktif bir değer olabileceği öngörülmüştür.

**MATERYAL VE METOD:** Mayıs 2024 ile Ekim 2024 arasında kliniğimizde İnfertilite Polikliniği'ne başvuran; 20 ile 40 yaş arasında over rezervi düşük infertil 45 hasta ile kontrol grubu olarak açıklanamayan infertilitesi olan ve over rezervi normal 45 hasta olmak üzere 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna onam alındı. Hastalardan kan örnekleri alındı ve serumda Speksin düzeyi çalışıldı.

**BULGULAR:** Çalışmamızda DOR (düşük over rezervi) grubunun yaş ortalamasının NOR (normal over rezevi) grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,0001$ ). DOR grubunun **Speksin** ortalamaları NOR grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,001$ ). DOR varlığının ayırıcı tanısında FSH, E2, AMH, (anti-müllerian hormon hormon) AFC (antral folikül sayısı) ve Speksin değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapıldı. FSH ve E2 için ROC Eğrisi altında kalan alan sınır değer olan 0,700'ün altında kaldı ve anlamsız bulundu. AMH, AFC ve Speksin için sınır değer olan 0,700'ün üstünde ve anlamlı bulundu. Speksin değişkenin kestirim noktası 920 olarak belirlendi. Speksin  $\leq 920$  olan bir hastada DOR görülme riski Speksin  $>920$  olan bir hastadan 7 kat yüksek bulundu. Ayrıca yaş ile Speksin değerinin negatif korele olduğu bulundu.

**SONUÇ:** Çalışmamız sonucunda DOR hasta grubunda serum Speksin konsantrasyonları NOR hasta grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Düşük over rezervini belirlemede prediktif olarak kullanılabilceğini öngörmekle beraber kanıt düzeyini güçlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** over rezervi, Speksin, infertilite, folikül sayısı, AMH (anti-müllerian hormon)

# PREDICTIVE VALUE OF SERUM SPEKXIN CONCENTRATIONS IN INFERTILE WOMEN WITH LOW OVARIAN RESERVE

## 6. ABSTRACT

**OBJECTIVES:** Decreased ovarian reserve is one of the causes of infertility. The methods used to determine ovarian reserves are limited. Speksin is a newly discovered neuropeptide that is thought to have effects on the neurogonadal axis and reproductive system. In this study, Speksin levels in serum were compared between infertile patients with low ovarian reserve and infertile patients with normal ovarian reserve in addition to the currently used methods and it was predicted that it may be a predictive value in low ovarian reserve.

**MATERIALS AND METHODS:** Between May 2024 and October 2024, 90 patients, including 45 infertile patients with low ovarian reserve and 45 patients with unexplained infertility and normal ovarian reserve as a control group that are between the ages of 20 and 40, who applied to the Infertility Outpatient Clinic in our clinic were included in the study. Informed consent form was obtained from the patients. Blood samples were taken from the patients and Speksin level was measured in serum.

**RESULTS:** In our study, the mean age of the DOR (decreased ovarian reserve) group was higher than the NOR (normal ovarian reserve) group ( $p=0.0001$ ). The mean **Speksin** levels of the DOR group were statistically significantly lower than the NOR group ( $p=0.001$ ). Area under the ROC Curve analysis was performed to determine the importance of FSH, E2, AMH, (antimüllerian hormone) AFC (antral follicle count) and Speksin variables in the differential diagnosis of the presence of DOR. The area under the ROC Curve for FSH and E2 was below the cut-off value of 0.700 and was found to be insignificant. For AMH, AFC and Speksin, it was above the cut-off value of 0.700 and significant. The cut-off point of the Speksin variable was determined as 920. The risk of DOR in a patient with Speksin  $\leq 920$  was 7 times higher than in a patient with Speksin  $> 920$ . It was also found that age was negatively correlated with Speksin value.

**CONCLUSION:** As a result of our study, serum Speksin concentrations were significantly lower in the DOR patient group than in the NOR patient group. Although it can be used as a predictor for low ovarian reserve, more studies are needed to strengthen the level of evidence

**Key words:** ovarian reserve, Speksin, infertility, follicle count, AMH (anti-müllerian hormone)

## 7. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropeptit Q (NPQ) olarak da bilinen, Speksin (SPX) yakın zamanda yeni peptit hormonlarını tanımlamaya çalışan biyoenformatik teknikleri kullanan iki grup tarafından bağımsız olarak keşfedildi (1,2). Speksin, memeli ve memeli olmayan türlerde yüksek oranda korunmuş 14 amino asitli bir nöropeptiddir (1-3). (4). Buna paralel olarak, Speksin'in mide kası kasılması, adrenokortikal hücre proliferasyonu, kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonu, nosisepsiyon, beslenme ve üreme dahil olmak üzere çok çeşitli fonksiyonları vardır (5-7).

Bu etkileri uygulamak için Speksin, membran galanin reseptörü 2'ye (GALR2) ve galanin reseptörü 3'e (GALR3) bağlanır, ancak galanin reseptörü 1'e (GALR1) bağlanmaz.

Speksin'in üreme üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar öncelikle teleostlarda yürütülmüştür; karışık sonuçlar, Speksin'in hipotalamik-hipofiz-gonadal aksisin hipotalamik ve hipofiz seviyelerinde etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Hipotalamik seviyede, turuncu benekli orfoz ve benekli scattada, Speksin'in mRNA ekspresyonu yumurtalık gelişimi boyunca değişir, ancak Speksin'in in vivo ve in vitro uygulamasının GnRH üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (8,9). Buna karşılık, Speksin'in intraperitoneal enjeksiyonu, gonadotropin inhibe edici hormonun ve GnRH mRNA'nın mRNA ekspresyonunu arttırmıştır (10).

Hipofiz seviyesinde, Speksin'in gonadotropinler üzerinde ya inhibitör etkisi olduğu ya da hiç etkisi olmadığı gösterilmiştir. Speksin'in tilapia'da LH ve FSH'nin plazma seviyelerini baskıladığı rapor edilmiştir (11).

Daha da önemlisi, SPX'in memeli üremesine dahil olduğuna dair dolaylı kanıtlar sağlanmış. Galr2 ve Galr3 mRNA seviyelerinin fare mHypoA-GnRH/GFP nöronlarında palmitat tarafından indüklendiği bildirilmiştir (12).

Bu, GnRH nöronlarının Speksin'e doğrudan duyarlı olabileceği anlamına gelir. Ayrıca, Speksin mRNA'sı mHypoA-GnRH/GFP nöronlarında da eksprese edilir; bu, Speksin'in GnRH nöronlarını düzenlemek için otokrin veya parakrin tarzda hareket edebileceğini düşündürür. GnRH nöronlarının yanı sıra, preoptik alan boyunca proksimal nöronlar da galanin reseptörlerini eksprese eder ve bu nedenle Speksin için potansiyel hedefler olabilir (13).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) konsensusuna göre 12 ay boyunca düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumuna infertilite denir. Bu tanımlama için güncel görüş 35 yaş üstü kadınların infertilite değerlendirmesine alınması için bir yıl beklenmemesi, 6 ay sonra tetkiklere başlanması gerektiği yönündedir. Dünya Sağlık Örgütü infertiliteyi küresel bir sağlık problemi olarak tanımlanmıştır.

İnfertilite, infertil çiftlerin %37'sinde kadın kaynaklı, %8'inde erkek kaynaklı ve %35'inde ise hem erkek hem kadın kaynaklı patolojilere bağlıdır (14). İnfertil çiftlerin yaklaşık %85'inin tanımlanabilir bir nedeni vardır. İnfertilitenin en yaygın nedenleri; anovulasyon, erkek faktörü ve tubal hastalıktır. İnfertil çiftlerin geri kalan %15'inde 'açıklanamayan infertilite' vardır. Yaşam tarzı, çevresel faktörler örneğin obezite ve sigara kullanımı da fertilitiyi etkileyebilir. Ovuluar düzensizlikler infertilite tanısının %25'ini oluştururken, anovulasyonu olan kadınların %70'i polikistik over sendromludur. İnfertilite aynı zamanda altta yatan kronik bir hastalığın da semptomlarından olabilir (15).

Mevcut literatürde, Speksin'in over rezervi düzeyleri, özellikle de düşük over rezervleri üzerindeki fizyolojik ve farmakolojik etkilerine ilişkin aslında çok az bilgi bulunmaktadır. Son yayınlanan çalışmalarda hayvanlarda artan Speksin seviyelerinin LH (lütinizan hormon) salınımını inhibe ettiği görülmüştür. Hipotalamustaki Speksin gen ekspresyonu gonadal hormonlar tarafından etkilenmektedir. Speksin inhibitör bir nöropeptid olarak teleostlarda LH seviyelerini regüle eder. Hipotalamustaki Speksin gen ekspresyonunun 17 $\beta$ - estradiol (E2) ile azaldığı in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar hayvanlarda yapılmıştır, gelecekte memeli hayvan modelleri ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (4). Aynı gen ailesinden olan ve birbiri ile yakın ilişkili olan Kisspeptin ve Speksin seksüel fonksiyonlar, vücut ağırlığı ve metabolizma üzerinde yapısal olarak rol oynarlar. Speksin daha çok lipid metabolizması ve obezite ile ilişkili olarak bulunmuş ve düşük Speksin seviyeleri kolesterol ile korele olmaksızın çocukluk çağı obezitesi ile yakından ilişkili bulunup yetişkinlik çağında obezite için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ortaya konmuştur (16). Pakistan'da Mohummad Hassan Razaa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek infertil bireylerde Speksin değerlerinin sperm parametreleri normal olanlarda daha yüksek olduğu ve birbiri ile pozitif korelasyon halinde olduğunu göstermiştir (17). Salah-Aldeen ve arkadaşlarının yaptığı PCOS ile ilişkili infertilite ve Speksin düzeylerinin araştırıldığı çalışmada; PCOS olan bireylerde Speksin seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu ancak infertil ve fertil grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda Speksin ile vücut kitle indeksi (BMI), LH ve Testosteron seviyelerinin negatif korelasyon gösterdiği; Speksin'in PCOS patofizyolojisinde muhtemel bir rol oynadığı saptanmıştır. (18).

Literatürde Speksin seviyeleri ile infertilite ve over rezervini ilişkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile Speksin peptidi, düşük over rezervli kadınlarda infertilite ve BMI arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## 8. GENEL BİLGİLER

İnfertilite; primer ve sekonder infertilite olarak iki gruba ayrılır. Primer infertilite daha önce hiç gebelik gelişmeyen grup, sekonder infertilite ise daha önce en az bir kez (sağlıklı ya da ölü doğum veya düşükler de dahil) gebelik elde edebilen grubu ifade eder. Hastaların değerlendirmesi genellikle 12 ay sonra başlar, ancak öyküye dayalı olarak infertiliteden şüpheleniliyorsa veya kadın partner 35 yaşından büyükse 6 aydan sonra da başlatılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990-2021 yılları arasında yaptığı derlemeye göre infertilite prevalansı %12,6 ile %17,5 arasında değişmektedir (19).

İnfertilite hem kadın faktörü hem erkek faktörü hem de kombine nedenli olabilir. Ana nedenler; erkek faktörü, ovulasyon bozukluğu, tubal hastalık, endometriozis, uterin, servikal ve peritoneal faktörlerdir. Çiftler öncelikle anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmeli, erkek partnerin semen analizi yapılmalıdır. Yapılan incelemeler sonucunda herhangi bir organik patoloji bulunamazsa açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilir (20). İnfertilite etyolojisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: İnfertilite Etiyolojisi**

Kombine faktör	% 40
Erkek faktörü	% 26-30
Ovulasyon bozukluğu	%21-25
Tubal faktör	%14-20
Diğer (uterin, servikal, peritoneal )	%10-13
Açıklanamayan faktör	%25-28

### 8.1. KADIN İNFERTİLİTESİ

Kadınlarda infertilitenin ilk değerlendirmesi yapılırken iyi bir öykü alınmalı, vajinal ve sistemik muayene sonrası infertilitenin en yaygın nedenlerini saptamaya yönelik en az invaziv yoldan başlanarak sistematik, hızlı ve en uygun maliyetli şekilde gerçekleştirilmelidir. Kadın ve erkek partnerin değerlendirmesine aynı anda başlamak önemlidir.

Overlerdeki oosit sayısı zamanla progresif olarak azalır. 20 haftalık dışı bir fetüsteki oosit sayısı 6-7 milyon iken doğumda 1-2 milyona, pubertede 300.000-500.000 civarına, 37 yaşında 25.000 ve 51 yaşında 1.000 e kadar düşer. Bu azalmanın etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte yaşla birlikte kadın doğurganlığında azalma ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak da kontrasepsiyon uygulamayan toplumlarda fertilitate 20 yaşında pik yapar, 32 yaş

civarında azalır, 37 yaştan sonra düşüğe geçer ve 45 yaş sonrası nadirdir (21). Bu nedenle infertil bir çiftin değerlendirilmesinde kadın yaşı önemli bir faktördür. Daha önce de bahsedildiği gibi değerlendirmeye 12 ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan kadınlar alınmalı ancak 35 yaş üstü olan ya da oligomenore veya amenore öyküsü olan, bilinen tubal, uterin, peritoenal hastalığı olan, bilinen endometriozisi olan, bilinen erkek faktörü olan hastalarda değerlendirmeye 6. aydan sonra başlanmalıdır (22).

### **Öykü ve Fizik Muayene**

Kliniğe ilk başvuruda hastalardan öncelikle ayrıntılı bir anamnez alınmalı, aile öyküsü sorgulanmalı ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Aynı zamanda bu görüşmede gebelik öncesi eğitim verilmeli ve ilgili genetik hastalıklar için testler önerilmelidir.

Ayrıntılı bir anamnez şunları içermelidir:

- Adet döngüsü düzeni (menarş yaşı, döngü uzunluğu ve özelliği, molimina semptomları, dismenore)
- Cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozukluğu
- Önceki korunma yöntemleri
- İnfertilite süresi ve daha önce aldıysa tedavi ve değerlendirmelerin sonuçları
- Gebelik öyküsü (gravida, parite, oluşan gebelik sonuçları; abortus, ektopik gebelik, kürtaj öyküsü)
- Geçirilmiş operasyonlar, hastane yatış öyküsü, ciddi ve sistemik hastalıklar, yaralanmalar, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü ya da cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, bilinen myoma uteri veya endometriozis öyküsü
- Kronik pelvik ve abdominal ağrı, tiroid hastalıkları, hirsütizm, galaktore, disparoni
- Önceki smear tarama sonuçları ve anormal sonuçların tedavisi
- Ailede erken menopoz, gelişme geriliği, doğum defektleri ve fertilite problemleri öyküsü
- Alerjiler ve kullanılan ilaçlar
- Sigara, alkol ve madde kullanımı
- Biyolojik ajanlara maruziyet (22)

Fizik muayenede dikkat edilmesi gereken hususlar:

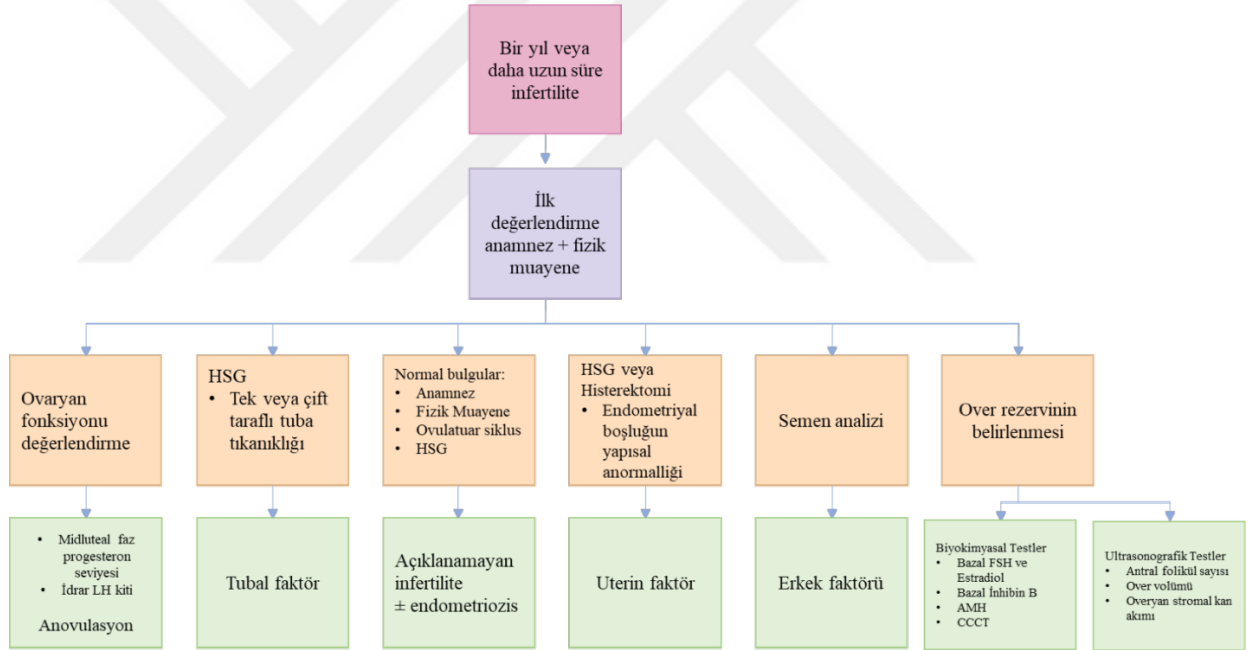
- Hiperandrojenizm bulguları
- Meme muayenesi

- Tansiyon, nabız, vücut kitle indeksi (BMI), kilo
- Tiroid muayenesi, nodül büyüme veya hassasiyet varsa saptanması
- Vajinal veya servikal anomali
- Uterus şekli ve boyutu, mobilitesi, uterin fibroid varlığı
- Adneksiyal kitleler
- Pelvik ve abdominal kitleler, hassasiyet veya organ büyümesi varlığı
- Douglasta kitle veya nodül varlığı

### Tanısal Değerlendirme

Tüm ilgili faktörleri belirlemek amacı ile sistematik, hızlı ve uygun maliyetli bir yöntem izlenmeli en az invaziv yöntemden başlanmalıdır. Araştırmanın hızı ve süresi hastanın yaşına, çiftin infertilite süresine, medikal öykü ve fizik muayenesine göre şekillendirilmelidir.

**Tablo 2: İnfertilite Değerlendirmesi**



#### 8.1.2.1. Ovuluar Faktör

Ovulasyon bozukluğu tüm infertil çiftlerde %15, infertil kadınlarda ise % 40'a varan oranlarda görülür (23). Hastalar genellikle adet düzensizliği (amenore veya oligomenore) şikayeti ile başvururlar. Bu durumun altında yatan sebep araştırılmalı ve sebebe yönelik tedavi başlanmalıdır. En sık nedenler; polikistik over sendromu (PCOS), ani kilo alıp verme, obezite,

ağır egzersiz, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları olabilir. Ancak ovulasyon bozukluğunun nedeni çoğunlukla belirlenemez.

Hastaların menstruel öyküsünün alınması yararlıdır. Reprodüktif çağdaki kadınlardaki normal siklus süresi 21 ile 35 gün arasında değişir (22). Bazı derecelere kadar değişiklik olması normaldir. Bir çalışmada, 6 ay içinde hastaların %56' sında, 1 yıl boyunca takip edilenlerde ise %75'inde adetler arası aralıkta 5 günü aşan değişiklikler gözlenmiştir.

### **Ovulasyonu Saptama Yöntemleri**

- **Bazal Vücut Isısı:** Ucuz ve basit bir yöntemdir. Bu yöntemde hasta sabah kalkmadan bir şey yiyip içmeden bazal vücut ısısını (BVI) kaydeder (22). Tipik olarak bazal vücut ısısı foliküler fazda 36,1 ile 37,1 derece arasında değişir. Ovulasyon sonrası progesteron salınımına bağlı olarak 0,5 ile 1 derecelik bir artış meydana gelir (24). Bu bifazik bir patern oluşturur. BVI takibi ile izlenen döngülerde en yüksek doğurganlık dönemi döngü ortası yükselişten önceki 7 günü kapsamaktadır. Anovulatuvar sikluslarda izlem monofazik bir patern oluşturur. Ancak bazı ovulatuvar siklusu olan kadınların bifazik paterni dökümanate edememesi ve BVI ile ovulasyon zamanının tam olarak bilinmemesi nedeni ile artık tercih edilmeyen bir yöntem haline gelmiştir.
- **Midluteal Serum Progesteron Seviyeleri:** Siklusun uygun döneminde alındığında serum progesteron seviyesi ölçümü objektif bir yöntemdir. Beklenen mens kanamasından yaklaşık olarak 1 hafta önce (döngünün 21 ile 23. günlerinde) alınmalıdır. Progesteron seviyesi 3 ng/dl'den yüksek ise ovulasyon olduğunu gösterir.
- **Üriner Luteinizan Hormon Monitorizasyonu:** Çeşitli ticari "ovulasyon tahmin kitleri" kullanılarak idrarda LH seviyesi bakılabilir. Ovulasyondan 1 ila 2 gün önce gelen döngü ortası LH artışını tanımlanabilir. İdrarda LH tespiti ile yumurtlamanın dolaylı olarak tespiti yapılmış olur ve en yüksek doğurganlık aralığının belirlenmesini sağlar. Ancak kullanım kolaylığı, doğruluk ve güvenilirlik ticari ürünler arasında farklılık gösterebileceğinden testler yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar verebilir.
- **Endometrial Biyopsi:** Sekretuar endometrium gelişimini ve progesteron etkisinde endometriumu göstererek ovulasyonu gösterir. Endometrium örnekleme ile endometrium 'dating'i luteal faz kalitesini ve luteal faz eksikliğini saptamak için uzun süre altın standart olarak kabul edildi. Ancak invaziv bir yöntem olduğundan neoplazi ya da endometrit için klinik şüphe yoksa kullanılmaz.
- **Transvajinal Ultrasonografi:** Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) kullanılarak overlerdeki foliküllerin boyutu, luteinizasyon ve ovulasyonun kanıtı olarak gelişen



foliküllerin izlemi, yumurtlama öncesi folikülün kollabe olması, korpus luteumun görünümü ve douglasta mayi varlığı gözlenebilir. Günümüzde ovulasyonu doğrulamak için en yaygın ve doğru yöntem olarak kullanılmaktadır.

Diğer yöntemler; tiroid fonksiyon bozukluğunun ve hiperprolaktineminin araştırılması için tiroid stimulan hormon (TSH), ve prolaktin düzeylerine bakılması, uygun tedavinin düzenlenmesi, amenoresi olan hastalarda overyen yetmezliğin araştırılması için folikül stimulan hormon (FSH) ve östradiol düzeylerine bakılmasını içerir. Yüksek FSH ve düşük östradiol düzeyleri olan hastalar oosit donasyonu adayı, düşük ya da normal FSH düzeyleri ve düşük östradiol düzeyleri olan hastalar ise ovulasyon indüksiyonu için eksojen gonadotropin stimulan tedaviler için aday olabilir.

Anovulatuvar infertil kadınlarda 3 ile 6 siklus sonrasında ovulasyon indüksiyonu ile gebelik sağlanamazsa ek değerlendirme yapılmalı değerlendirme tamamlanmışsa alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (22).

### **8.1.2.2 Over Rezervi**

Over rezervi, oositlerin sayı ve kalitesini baz alan reproduktif potansiyeldir. Overde istirahat halindeki, büyümeyen primordial folikülleri tanımlar. Bu over rezervi oositlerin kalitesini, büyüyecek folikül sayısını ve reproduktif potansiyeli belirler (25). Kız bebekler 500.000 ile 1 milyon arasında oosit ile doğar. Foliküler atrezi ve ovulasyon oosit sayısında zamanla azalmaya ve menopozun ortaya çıkmasına sebep olur. Yaş ile over rezervi yakından ilişkili olsa da aynı kronolojik yaşlardaki kadınların over rezervleri farklı olabilir (29). Düşük over rezervi (DOR) üreme çağındaki, düzenli adet gören ve over stimülasyonuna verdiği yanıtın veya doğurganlığın benzer yaştaki kadınlara göre azaldığı kadınları tanımlar. Over rezervini belirlemek için kullanılan testler; siklusun üçüncü gününde alınan serum FSH ve östradiol (E2), inhibin B, clomifen sitrat deneme testi (CCCT), erken foliküler fazda bakılan antral folikül sayısı (AFC) ve serum anti-müllerian hormon (AMH) (22). AMH ve antral folikül sayısı yaştan bağımsız olarak standart over rezervini belirleyen testler olarak kullanılır (26-27).

AMH ve inhibin B folikül hücreleri tarafından salgılanan glikoprotein hormonlardır ve foliküler havuzun direkt ölçümleridir. Foliküller yaşla beraber azaldıkça inhibin B salgısı azalır. Azalan inhibin B nedeniyle hipofizdeki negatif feedback azalır ve FSH seviyeleri yükselir. Artan FSH seviyeleri yeni foliküler büyümenin erken başlamasına neden olur, E2 seviyelerinde yükselmeyi teşvik eder ve foliküler fazın ve genel döngünün azalması ile sonuçlanır. Tüm bu hormonların ölçüm ve koordineli değerlendirmesi over rezervinin belirlenmesini sağlar (28).

## **Bazal Serum FSH ve E2**

Adet döngüsünün 2-4. Günlerinde bakılan serum FSH seviyeleri over rezervinin ölçüsü olarak kullanılır (22). Over rezervi azalmış (DOR) kadınlarda bazal serum FSH konsantrasyonları yükselir. Yüksek bazal serum FSH seviyeleri (>10-20 IU/L) DOR için spesifiktir ancak sensitif değildir. FSH seviyeleri siklus ortası ve aralarında değişkenlik gösterdiği için tek seferlik ölçümler yanıltıcı olabilir (28).

Bazal östradiol seviyeleri düşük over rezervini saptamak için tek başına kullanılmaz. Bazal FSH değerlerinin doğruluğunu göstermesi açısından değerlidir. Serum E2 seviyelerinde erken yükselme reproduktif yaşlanmanın göstergelerinden biridir ve normalde yükselmiş olması gereken FSH seviyelerini düşürerek testin yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Bazal FSH düzeyleri normal ancak E2 seviyeleri yükselmiş (>60-80 pg/ml) ise düşük over rezervleri ile ilişkili olabilir (28).

## **Klomifen Sitrata Deneme Testi (CCCT)**

Klomifen sitrat (CC) östrojen reseptörlerine hem agonistik hem de antagonistik tarzda etki gösterir (29). Hipotalamik -hipofizer seviyedeki anti-östrojenik etkisi nedeni ile FSH ve LH seviyelerinin yükselmesine neden olur. Negatif feedback yoluyla normal folikül rezervine sahip overlerin CC tarafından uyarıldıktan sonra FSH düzeylerini normale döndürebildikleri, düşük over rezervi olanlarda ise FSH düzeylerinin yüksek seviyelerde kaldığı kabul edilir (29). Klomifen sitrat deneme testinde siklusun 5. ve 9. günleri arasında klomifen sitrat verilir. 3. ve 10. günlerde ise serum FSH ve E2 ölçümleri yapılır. CCCT testi sonrasında yükselmiş FSH değerleri düşük over rezervini gösterir (28).

## **Anti-müllerian hormon Hormon**

Erken foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır. Gonadotropinlerden bağımsız olarak salgılandığı hem normal, genç, ovulatar kadınlarda hem de infertil kadınlarda siklulardan bağımsız olarak düzeyleri tutarlı kalır. Perioovulatar dönemde bakılan AMH sonuçlarının artan FSH ile birlikte yüksek saptanacağı bu nedenle erken foliküler fazda bakılması gerektiğini öneren çalışmalar da vardır ancak değişim diğer testlere göre minimal olduğundan göz ardı edilir (30). Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda seviyeleri düşük çıkabilir. AMH over rezervinin FSH'dan daha hassas bir ölçüsüdür. Bu nedenle AMH over rezervinin biyolojik belirteci olarak FSH ve E2'nin yerini almıştır (28). PCOS'lu kadınlarda düzeyi 2-3 kat artmıştır. Düşük serum AMH seviyeleri (<1 ng/ml) ovaryen stimülasyona düşük yanıt, düşük embriyo kalitesi, yardımcı üreme teknikleri ile alınan kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (22).

### **Antral Folikül Sayısı ve Over Volümü**

Over rezervinin ultrasonik ölçümü antral folikül sayısını ve over volümünü içerir. Over volümü yaşla birlikte azalır ve over rezervinin bir belirteci olarak görülebilir ancak siklus aralarında ve siklusta değişkenliği ve genel olarak hassasiyetinin az olması nedeni ile tercih edilmez. Antral folikül sayısı (AFC) ise erken foliküler fazda TVUSG ile sayılan her iki overde 2-10 mm çapındaki antral folikül sayısının toplamıdır (28). Düşük AFC toplam 3-6 antral folikül olarak kabul edilir ve infertil kadınlarda 40 yaşa kadar fertil kadınlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Deneyimli kliniklerde yüksek özgüllük ve duyarlılık sonuçları elde edilmiştir (22).

Over rezervi ve fertilité yaşla azalır. Bu nedenle over rezervinin gelecekteki üreme potansiyelini öngörmesi gerektiği varsayımına yol açsa da çalışmalar bunu doğrulamamıştır. AMH ve AFC şu anda over rezervinin en hassas ve spesifik ölçümleridir. Bu testler DOR riski yüksek olan kadınlarda örneğin; 35 yaş üstü, ailede erken menopoza öyküsü olan, tek overi olan veya over cerrahisi geçirmiş, kemoterapi ve pelvik radyasyon öyküsü olan, açıklanamayan infertilitesi olan ve gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt göstermiş olan hastalarda prognostik bilgi sağlayabilir (22). Yardımcı üreme tekniklerinde oosit veriminin iyi belirleyicileri olmasına rağmen reproduktif potansiyeli ölçmek için rutin olarak kullanılması ve infertilite tedavilerine başlamadan önce doğurganlık testi olarak kullanılması önerilmez (28).

#### **8.1.2.3. Servikal Faktör**

Servikal mukus üretimi ya da sperm mukus etkileşimindeki anormallikler infertilitenin nadiren temel nedenidir. Servikal mukus incelemesi kronik servisitini saptanıp tedavi edilmesini sağlayabilir. Servikal faktör infertilitesi için ovulasyondan kısa süre önce alınan servikal mukus örneğinin ilişkiden sonraki saalarda motil sperm varlığı açısından değerlendirildiği postkoital test (PCT) geleneksel olarak kullanılıyordu. Ancak günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır (22).

#### **8.1.2.4. Uterin Anomaliler**

İnfertilite nedenleri arasında nadir olarak görülseler de uterin anomaliler ekarte edilmelidir. Leiomyom, konjenital malformasyon ve over patolojileri de dahil olmak üzere uterin patolojilerin tanısında ultrason, 3 boyutlu ultrason ve MRI kullanılabilir. Histerosalpingografi (HSG), uterin kavitenin şekli, boyutu ve gelişimsel anomalilerin (unikornuat, septat, bikornuat uteri) ve diğer anomalilerin (endometrial polip, submüköz myom, sineşi) tanımlanmasında kullanılır. Ancak pozitif prediktif değeri düşüktür. Septat uterus ile bikornu uterusu ayıramaz ve ileri tetkikler gerekir.

Sonohisterografi; uterin kaviteye salin verdikten sonra TVUSG ile uterin kaviteyi ve patolojilerini tanımlamakta kullanılır. Histereskopi altın standart tanı yöntemidir. Ancak en invaziv ve maliyetli yöntem olduğundan ileri tetkik ve değerlendirme için HSG ve sonohisterografi gibi daha az invaziv yöntemlerden sonra kullanılır (22).

#### **8.1.2.5. Tubal Açıklık**

Tubal hastalık infertilitenin önemli nedenlerinden olup özellikle ekarte edilmelidir. Tubal tıkanıklığın tanısının konmasında birden fazla yöntem gerekir.

Kontrast madde kullanılarak yapılan HSG tubal açıklığın değerlendirilmesinde standart tanı yöntemidir ve terapötik fayda da sağlayabilir. HSG ile proksimal ve distal oklüzyon, salpenjit, istmik nodüller, fimbriyal fimozis ve peritubal adezyonların varlığı ortaya koyulabilir. Salin infüzyon sonografisi ile tubal açıklık verilen sıvının douglasta birikmesi ile gösterilebilir. Ancak bilateral tubal değerlendirme sağlamaz.

Laparoskopi ve metilen mavisi veya indigo karmin ile serviks yoluyla yapılan kromotübasyon tubal açıklığı veya proksimal ve distal tıkanıklığı gösterebilir (22).

#### **8.1.2.6. Peritoneal Faktörler**

Endometriozis ve pelvik ya da adneksiyel adezyonlar infertilitenin bir diğer nedeni olabilir. Öykü ve fizik muayene bulguları şüphe uyandırabilir, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda göz önünde bulundurulmalıdır.

TVUSG ile endometrioma gibi pelvik patolojiler gösterilebilir. Pelvik anatomisinin doğrudan görsel olarak incelendiği laparoskopi peritoneal faktörlerin tanısı için tek spesifik yöntemdir. Ancak başka türlü tanı koyulamayan, HSG’de anomali görülen, pelvik peitoneal hastalık için risk faktörleri barındıran hastalarda klinisyen kararına göre kullanılmalı, rutin tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır (22).

#### **8.1.2.7. Semen Analizi**

2-7 günlük cinsel perhiz sonrasında hastane koşullarında elde edilen ejakülatın incelenmesidir. Temel olarak sperm konsantrasyonu, motilitesi, canlılık ve morfoloji değerlendirilir. Tüm ejakülat bir numune kabında toplanmalıdır. Ejekülyondan sonra motilite azaldığından likefaksiyon tamamlandıktan sonra 30 dakika içinde incelemeye başlanmalıdır (31).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2010- 2020 arasında elde ettiği dataya göre erkeklerdeki sperm analizinin alt referans değerleri ve %95 güven aralığı değerleri aşağıdaki gibidir (32).

#### **Tablo 3: Semen Analizi için Referans Değerleri (WHO)**

Parametre	5. Persentil	%95 Güven Aralığı
Semen Hacmi	1,4 ml	6,2 ml
Sperm konsantrasyonu	16 x 10 <sup>6</sup> /ml	208 x 10 <sup>6</sup> /ml
Toplam sayı	39 x 10 <sup>6</sup> /ml	701 x 10 <sup>6</sup> /ml
Toplam motilite	% 42	% 90
İleri hareketli sperm sayısı	% 30	% 77
Yerinde hareketli sperm sayısı	%1	% 32
Hareketsiz spermatozoa	% 20	% 58
Canlılık	% 54	% 97
Normal formlar	% 4	% 39

### 8.1.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilitenin tanımında bilim dünyası kesin bir birliğe varamamıştır. En güncel tanımıyla; 12 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerde ovulasyonun, tubal açıklığın, normal spermiyogramın varlığı ortaya konmasına rağmen gebe kalınmaması durumunda koyulan dışlama tanısıdır (33). 35 yaş üstü kadınlarda 6 aylık başarısız gebelik denemesi sonrası 40 yaşa yaklaştıkça daha erken olarak değerlendirilmeye başlanması önemlidir (22). İnfertil çiftlerin %30'una dışlama tanısı olarak açıklanamayan infertilite tanısı konur (34). Bu teşhisin potansiyeli kullanılan yöntem ve araçlara bağlıdır. Ayrıca infertilitenin açıkça bilinen nedenlerinin yanı sıra üreme sürecindeki tespit edilemeyen bazı kusurlar da gebe kalmayı engelleyebilir. Örneğin minimal/ hafif düzeyde endometriozisi olan hastalar ile açıklanamayan infertilitesi olan hastaların spontan gebelik sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir (37). Bu da temel infertilite araştırması ile ortaya çıkmayan sebeplerden biri olabileceğini düşündürür. Tanımlanmış bir nedenin yokluğunda açıklanamayan infertilitenin tedavisi genellikle empiriktir.

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) kılavuzlarına göre açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde temel infertilite araştırmasına ek yöntemler önerilmiştir. Buna göre; adet döngüsü düzenli ise over rezervini araştırmanın 6-12 aylık gebe kalma olasılığını belirlemede rolü yoktur. Yine adetler düzenli ise kılavuza göre ovulasyonun tespit edilmesi ve oosit kalitesinin belirlenmesi de ek olarak önerilmez. Histerosalpingografi ve histerosalpingo-kontrast-sonografi; laparoskopi ve kromopertübasyona göre öncelikli olarak

önerilir. Yüksek riskli olduğu düşünölen hastalarda klamidyä antikör testi tubal oklüzyon olasılığını açıklamak için kullanılabilir. Ultrason, tercihen 3D ultrason uterin anomalileri göstermek için kullanılmalıdır. İlk seçenek olarak MRI kullanılması ultrasonda anomali saptanmayan hastalarda önerilmez. Rutin diagnostik laparoskopî ve servikal patoloji saptamak için postkoital test yapılması açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda önerilmez. WHO kriterlerine göre normal aralıkta semen analizi olan hastalarda ek testiköler görüntöleme, sperm antikörleri ya da spermde DNA fragman analizi gibi ek testler önerilmez (34).

Açıklanamayan infertilite hastalarında Çölyak hastalığının araştırılması önerilebilir, ancak diğler otoimmün hastalıkların ve tiroid antikörlerinin araştırılması önerilmez (34). TSH değerinin bilinmesi prenatal iyi bir klinik değerdendirme için önemlidir (34, 36).

Trombofili ile ilgili yapılan çalışmalar açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda kalıtsal trombofili ve protrombin gen mutasyonu prevalansının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (35). Ancak kanıt düzeyi düşük, maliyeti potansiyel faydaya kıyasla yüksek olduğundan rutin olarak araştırılması önerilmemektedir (34).

D vitamini ve Prolaktin değerdelerinin görölmesi ve genomik testler yapılmasının açıklanamayan infertilite tanısında yeri yoktur. Yine prenatal değerdendirmede BMI ölçümü iyi bir klinik değerdendirme için önerilir (34).

### **8.1. KADIN İNFERTİLİTESİ VE SPEKSİN**

Speksin'in yeni tespit edilen ve daha çok enerji metabolizmasındaki rolü araştırılan bir nöropeptid olarak infertilitedeki rolü henüz net olarak ortaya konmamıştır. Özellikle obezite, diyabet ve polikistik over sendromu gibi enerji homeostazisi ve üreme ile ilgili bozukluklarda Speksin düzeylerinin değıştiğı görölmektedir (39). Ancak yapılan araştırmalar hipotalamus-hipofiz- adrenal aksın modölatörleri olan nöropeptidlerin aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-gonadal aksı da etkileyebileceğı hipotezini sunmaktadır (38). Stres, hipotalamus-hipofiz-gonadal aks üzerinde ve diğler nörohormonal yollar üzerinde kritik öneme ve steroid konsantrasyonu üzerinde etkiye sahiptir. Bu nörohormonal yollarda görev alan Speksin'in GnRH eksprese eden nöronlardan salındığı ve buna yanıt verdiğı ve fertilité üzerinde etkisi olduğu düşünölmektedir (39). Daha önce de bahsedildiğı gibi speksinin üreme üzerindeki etkileri teleostlarda çalışılmış ve hipotalamus-hipofiz-gonadal aksta hipotalamus ve hipofizi etkilediğı düşünölmüştür.

Speksin ile obezite arasındaki bağılantıya dikkat edilmiş ve bir dizi klinik çalışmada BMI yüksekliğı, yağ kütleli, trigliserit ve kolesterol yüksekliğı olan hastalarda, diyabet ve

alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olanlarda speksin düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (39). İnfertiliteyi etkileyen ve prenatal değerlendirmede önemi olan bu enerji metabolizması bozuklukları ile birbiri ile koordine çalışan üreme aksında da görev alan Speksin'in infertilite etyolojisinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

İnfertil ve fertil erkeklerde Speksin seviyeleri ile lipit profili ve sperm parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada speksin seviyelerinin sperm parametreleri normal olan bireylerde daha yüksek olduğu ve birbiri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (17). Bir başka çalışmada obez ve polikistik over sendromu olan hastalarda granüloza hücrelerinden ve folikül sıvısından alınan Speksin seviyelerinin düşük olduğu Speksin'in aynı zamanda Galanin Reseptör 2 ve 3 (GALR2/3) ve MAP3/1, STAT3 ve AKT yoluyla hücre proliferasyonunu ve GALR2/3 MAP3/1 ve PKA aracılığıyla E2 sekresyonunu inhibe ederek granüloza hücre fonksiyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (40).

Speksin yeni keşfedilmiş bir nöropeptiddir. Yapılan çalışmalar infertilite üzerinde etkisi olabileceğini ya da infertil bireylerde düzeylerinin referans olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Üzerinde daha çok çalışmaya ihtiyaç olan bu nöropeptid için yapılan bu çalışmanın da katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## **9. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **9.1. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif vaka kontrollü çalışma olarak planlandı.

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27/03/2024 tarihinde, 2024.03.59 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. (EK-1)

Çalışmanın ön hazırlığı Mohammad Hassan Raza ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (17) baz alınarak yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü G-Power 3.0.1 yazılımıyla hesaplandı. Düşük over rezervi olan 45 hasta ve kontrol grubu olarak açıklanamayan infertilitesi olup over rezervi normal olan 45 hasta olmak üzere örneklem boyutumuz 90 hasta olarak hesaplandı. Mayıs 2024 ile Ekim 2024 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde İnfertilite polikliniğine başvuran hastalar

prospektif şekilde, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan tüm kadınlardan çalışma öncesi yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

## 9.2. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma 45 çalışma ve 45 kontrol grubu çalışması toplamda 90 katılımcıdan oluşmaktadır.

Poliklinik muayenelerinde tüm katılımcıların ayrıntılı tıbbi özellikleri kaydedildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş sınırı 20 ile 40 arasında tutuldu. En az 1 yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde etmekte zorluk yaşayan yaşları 20 ile 35 yaş arasındaki hastalar ile 6 ay düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmakta zorlanan 35 ile 40 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. 90 infertil kadın bu çalışmaya dahil edilerek iki gruba ayrıldı.

Tüm infertil kadınlar yumurtalık rezerv paternlerine göre iki ana gruba ayrıldı. Kontrol (NOR) grubu normal over rezervi olan infertil kadınları içerirken, düşük over rezervi (DOR) grubu daha önce de bahsedildiği gibi günümüzde en spesifik ve sensitif olarak kullanılan AMH düzeyi ve antral folikül sayısı kullanılarak, AMH seviyesi  $<1$  ve antral folikül sayısı (AFC) 3-6 arasında olan hastalardan seçildi.

Hastalardan ayrıntılı bir anamnez alındı. Yaş, meslek, menarş zamanı, son adet tarihi ve adet düzeni, obstetrik öykü, hasta ve eşinin geçirilmiş operasyon öyküsü, dismenore, disparoni, sigara ve alkol kullanımı, hirsütizm, galaktore gibi bulguların varlığı, kronik hastalık bilgileri, kullanılan ilaçlar, infertilite öyküsü, koitus sıklığı, daha önce kullanılan kontraseptif yöntemler ve süresi kaydedildi. Korunmasız cinsel ilişki süresi 12 hastada 1 yıl ve üzerinde geriye kalan 33 hastada ise 2 yıl ve üzerindeydi.

Fizik muayenede boy ve kilo ölçümü yapıldı. Vücut kitle indeksi (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) hesaplandı. Spekulum ile ve bimanuel muayene ile pelvik muayene yapıldı. Vulva, vajen ve servikte anomali olup olmadığı, enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Transvajinal ultrasonla uterus ve adneksler değerlendirildi. Olası pelvik kitle veya adezyon varlığı açısından tarandı. Bilateral antral folikül sayımı yapıldı.

Hastaların histereosalpingografi (HSG) sonuçları değerlendirildi. Uterin kavitenin konturlarının normal olduğu ve bilateral tubalardan pasaj olduğu görüldü. Tek taraflı tubal tıkanıklık saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların pap smear sonuçlarının normal olduğu görüldü. Adetin 2-4. Günleri arasında hormon paneli görüldü. FSH, LH, Prolaktin, Estradiol, TSH değerleri değerlendirildi. Her hastadan AMH değeri ve beklenen adetten 1 hafta



önce midluteal faz progesteron değerleri görüldü. Her hastanın eşinden spermiogram görüldü. Üroloji görüşü alınarak erkek faktörü dışlandı.

Çalışmaya HSG sonuçları normal olan, TSH, LH ve prolaktin değeri normal sınırlarda olan, antral folikül sayısı 3-6 arasında olup AMH değeri <1 olan ve over rezervinin düşük olduğunu düşündüren, FSH ve estradiol değeri ise normal sınırlarda veya over rezervinin düşük olduğunu gösterecek şekilde yüksek saptanan; 35 yaş altı olan hastalarımızda en az 1 yıldır, 35 yaş üstünde olan hastalarımızda ise en az 6 aydır gebe kalmaya çalışan primer veya sekonder infertil hastalar dahil edildi. Kontrol grubumuz ise over rezervi normal olan açıklanamayan infertil hastalardan oluşmaktaydı.

Endometrioma öyküsü olan, geçirilmiş pelvik cerrahisi olan, TVUSG'de myom saptanan, düzensiz adet döngüsü tarifleyen ve kronik pelvik ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aynı şekilde kronik hastalığı olan Tip 2 Diyabeti olup insülin kullanan ve hipertansiyon öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna onam alındı. Topladığımız kan örneklerinden serumda Speksin seviyesi çalışıldı.

### **9.3. HASTALARDAN KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI**

İnfertilite polikliniğimize başvurup çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna imza alındı. Çalışma ve kontrol gruplarımızdan antekübital venden vacutainer ile sarı kapaklı, jel içeren biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Elde edilen kan örnekleri 4.000 rpm (10 dakikada devir) santrifüjde işlendi. Serum toplandı ve analize kadar -80°C'de saklandı.

### **9.4. TOPLANAN KAN ÖRNEKLERİNİN ÇALIŞILMASI**

Saklanan serumlar daha sonra 15pexin değerlerini ölçmek için kullanıldı. Serumlar oda sıcaklığına getirildi. Speksin'in serum konsantrasyonu, üreticinin protokolüne göre bir enzim bağlantılı immünolojik test (ELISA) kiti (Katalog Numarası: 201-12-7257; Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd., Çin) kullanılarak iki kopya halinde test edildi. Analiz içi ve analizler arası varyasyon katsayıları sırasıyla < %10 ve < %12 idi. Speksin duyarlılık değeri 18.452 pg/mL'dir.

Speksin konsantrasyonuna karşı standart bir optik yoğunluk (OD) eğrisi oluşturmak için, numuneler, standart numuneler ve biyotin etiketli antikorlar, işaretleyici antikor için önceden kaplanmış mikro gözeneklere eklendi ve 450 nm dalga uzunluğunda bir mikroploka spektrofotometresi (Smart Microplate Reader; USCN KIT INC.) ile standart numunelerin ve

numunelerin OD değerleri daha sonra tespit edildi. Numunelerdeki Speksin konsantrasyonları daha sonra numunelerin OD değeri standart eğriyle karşılaştırılarak belirlendi.

## 9.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. DOR sonucunun ayırıcı tanısı için FSH, E2, AMH, AFC ve Speksin değişkenlerinin ROC Eğrisi altında kalan alanlar hesaplanmış, Speksin değişkeni için Duyarlılık zgllk, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve LR(+) değerleri ile değişkenlerin kestirim değeri (Cut off) belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 10.BULGULAR

Çalışmaya 45 düşük over rezervi olan infertil hasta ve 45 normal over rezervi olan kontrol grubu infertil hasta olmak üzere toplam 90 hasta katıldı. Çalışmaya katılan hastalardan over rezervi düşük olan hastaların yaş ortalaması  $33,22 \pm 4,64$ , normal olan hastaların yaş ortalaması  $27,76 \pm 4,06$  olup DOR grubunun yaş ortalamaları NOR grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). DOR grubunun FSH ortancası 8 (5,83-13,3), ortalaması  $11,99 \pm 11,71$ ; NOR grubunun FSH ortancası 6,6 (5,05-7,23), ortalaması  $6,25 \pm 1,53$  olup her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ). DOR grubunun E2 ortancası 65 (41-149), ortalaması  $111,49 \pm 101,76$  ve NOR grubunun E2 ortancası 46 (34,5-55), ortalaması  $54,38 \pm 47,02$  olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ). DOR grubunun AMH ortancası 0,43 (0,17-0,65), ortalaması  $0,42 \pm 0,2$  ve NOR grubunun AMH ortancası 3 (1,86-4,26), ortalaması  $3,6 \pm 2,09$  olup iki grup arasındaki AMH farkı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). DOR grubunun AFC ortancası 5 (4-6) ortalaması  $5,16 \pm 1,68$  ve NOR grubunun AFC ortancası 13 (10,5-17,5), ortalaması  $13,58 \pm 3,91$  olup DOR grubunun AFC ortalamaları NOR grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Her iki grupta da incelenen TSH, LH, PRL ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. DOR grubunun Speksin ortancası 985,67 (784,1-1288,63), ortalaması  $1536,86 \pm 1661,7$  ve NOR grubunun Speksin ortancası 1310

(959,08-2329,96), ortalaması 2608,04±2754,79 olup Speksin ortalamaları DOR grubunda NOR grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001).

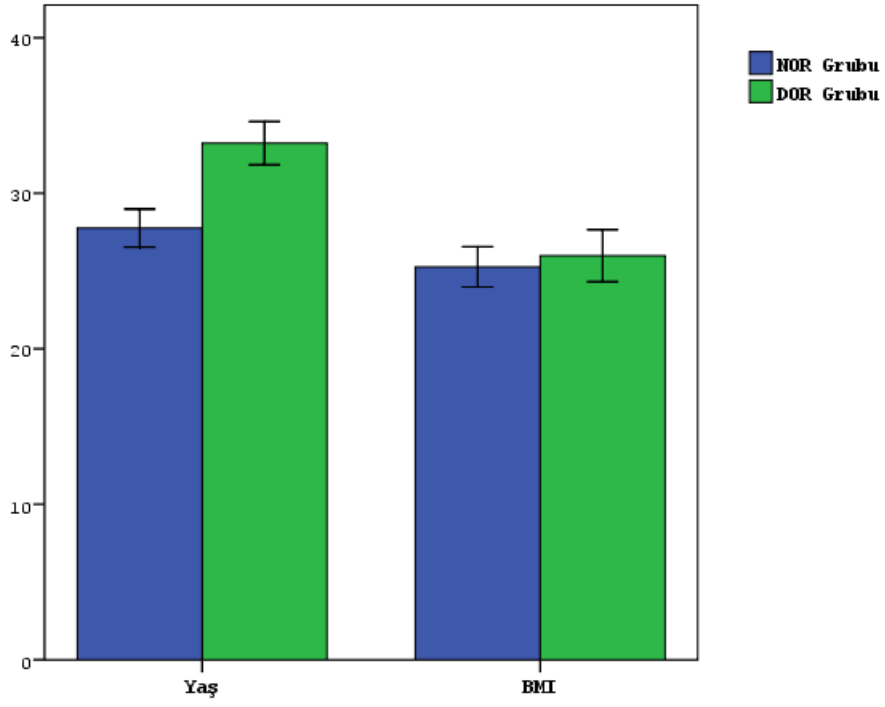
**Tablo 4: DOR ve NOR Grubundaki Hastaların Labarotuar Değişkenlerinin Ortalama Değerleri**

Grup		NOR Grubu n:45	DOR Grubu n:45	p
Yaş	Ort±SS	27,76±4,06	33,22±4,64	0,0001*
BMI	Ort±SS	25,26±4,31	25,99±5,57	0,492*
	Ort±SS	6,25±1,53	11,99±11,71	
FSH (IU/L)	Median (IQR)	6,6 (5,05-7,23)	8 (5,83-13,3)	0,002†
	Ort±SS	9,13±6,47	9,2±9,97	
LH (IU/L)	Median (IQR)	7,29 (5,7-11,45)	6,2 (4,6-9,83)	0,290†
	Ort±SS	54,38±47,02	111,49±101,76	
E2 (pg/L)	Median (IQR)	46 (34,5-55)	65 (41-149)	0,002†
	Ort±SS	3,6±2,09	0,42±0,28	
AMH (ng/mL)	Median (IQR)	3 (1,86-4,26)	0,43 (0,17-0,65)	0,0001†
	Ort±SS	13,58±3,91	5,16±1,68	
AFC	Median (IQR)	13 (10,5-17,5)	5 (4-6)	0,0001†
TSH (mIU/L)	Ort±SS	2,14±0,91	2,13±0,79	0,950*
PRL (µg/L)	Ort±SS	17,98±7,44	15,32±5,77	0,062*
Speksin (pg/mL)	Ort±SS	2608,04±2754,79	1536,86±1661,7	
	Median (IQR)	1310 (959,08-2329,96)	985,67 (784,1-1288,63)	0,001†

**\*Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi**

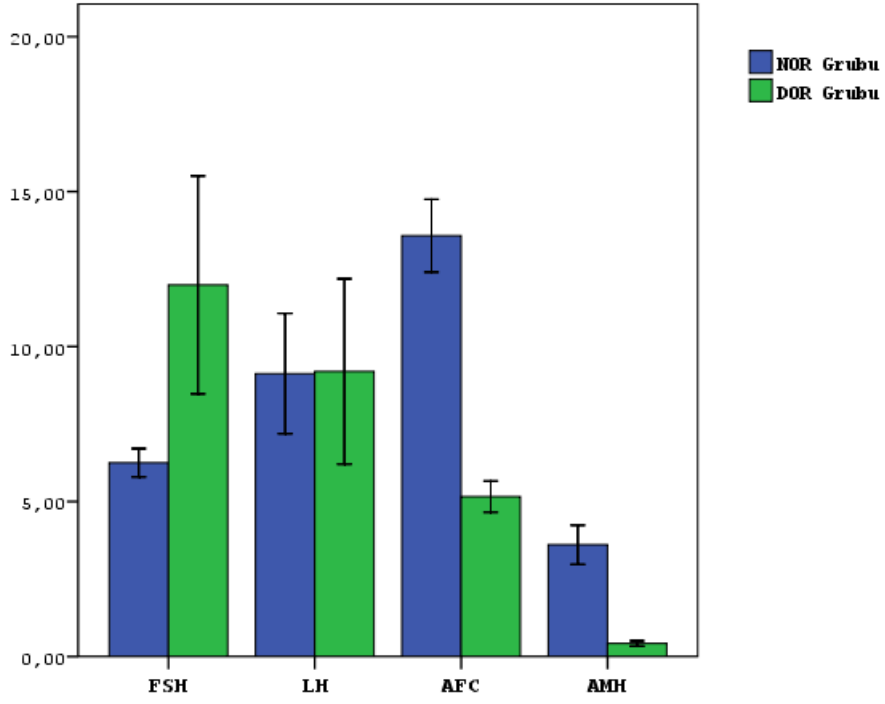
(Ort: ortalama, SS: standart sapma, IQR: çeyreklik aralık, BMI: vücut kitle indeksi, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: lüteinize edici hormon, E2: estradiol, AMH: anti-müllerian hormon, AFC: antral folikül sayısı, TSH: tiroid stimüle edici hormon, PRL: prolaktin, NOR: normal over rezervi, DOR: düşük over rezervi, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili gruplarının karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.)

**Grafik 1: DOR ve NOR Grubu Arasındaki Yaş ve BMI Ortalamalarının Karşılaştırılması**



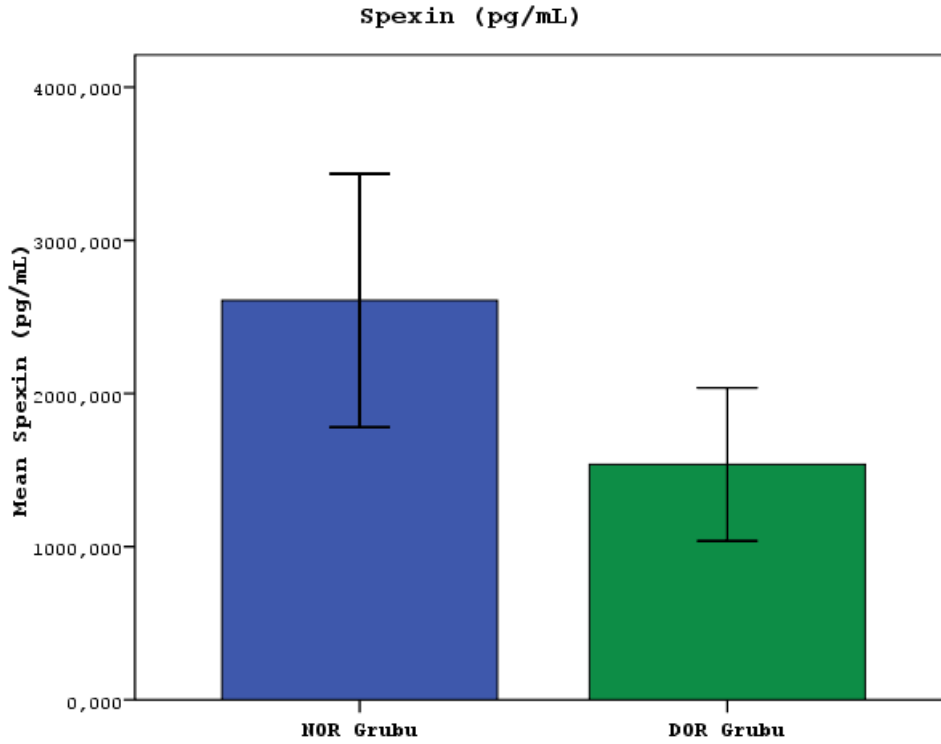
(NOR: normal over rezervi, DOR: düşük over rezervi, BMI: vucüt kitle indeksi)

**Grafik 2: DOR ve NOR Grubu Arasındaki FSH, LH, AFC ve AMH Ortalamalarının Karşılaştırılması**



(NOR: normal over rezervi, DOR: düşük over rezervi, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: lüteinize edici hormon, AMH: anti-müllerian hormon, AFC: antral folikül sayısı)

### Grafik 3: DOR ve NOR Grubu Arasındaki Speksin Ortalamalarının Karşılaştırılması



(NOR: normal over rezervi, DOR: düşük over rezervi)

DOR varlığını etkileyen faktörleri belirlemek için Yaş, FSH, E2, AFC ve Speksin değişkenleri ile Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Yaş ( $p=0,656$ ), FSH ( $p=0,519$ ), E2 ( $p=0,269$ ) ve Speksin ( $p=0,707$ ) istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, AFC düşüklüğü etkili faktör olarak belirlenmiştir ( $p=0,006$ ).

Tek değişkenli testlerde yaş değişkeni anlamlı bulunmuş ve diğer değişkenler üzerindeki etkisi göz önüne alınarak yaşa göre Düzeltilmiş Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Yaşın etkisi göz önüne alınarak yapılan bu analizde E2 ( $p=0,071$ ) ve Speksin ( $p=0,511$ ) değişkenleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş FSH yüksekliği ( $p=0,046$ ) ve AFC düşüklüğü ( $p=0,005$ ) etkili faktörler olarak belirlenmiştir.

**Tablo 5: Logistik Regresyon ve Yaşa göre Düzeltilmiş Logistik Regresyon**

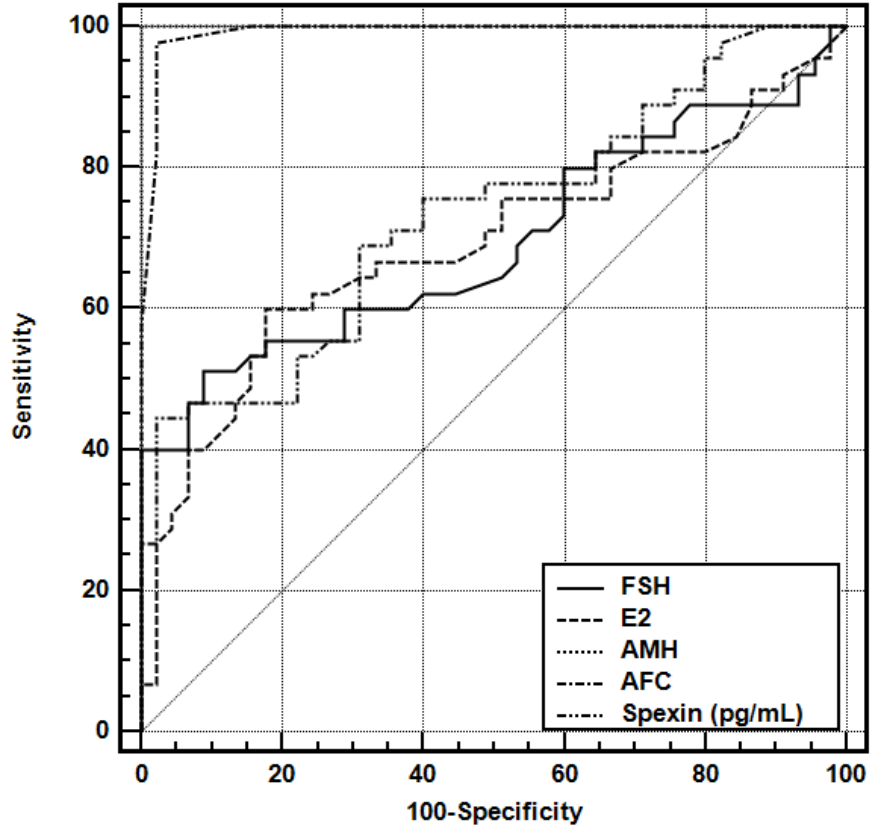
	Yaşa Göre Düzelenmiş			
	OR (%95 G.A)	p	OR (%95 G.A)	p
<b>Yaş</b>	0,92 (0,63-1,34)	0,656		
<b>FSH (IU/L)</b>	1,19 (0,70-2,02)	0,519	1,22 (1,00-1,43)	<b>0,046</b>
<b>E2 (pg/L)</b>	1,04 (0,97-1,13)	0,269	1,01 (0,99-1,04)	0,071
<b>AFC</b>	0,2 (0,06-0,63)	<b>0,006</b>	0,95 (0,92-0,99)	<b>0,005</b>
<b>Speksin (pg/mL)</b>	1,00 (0,98-1,01)	0,707	1,01 (0,98-1,05)	0,511

(FSH: folikül uyarıcı hormon, E2: estradiol, AFC: antral folikül sayısı, GA: güven aralığı,  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.)

DOR varlığının ayırıcı tanısında FSH, E2, AMH, AFC ve Speksin değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. FSH için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,694 (0,588-0,787), E2 için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,690 (0,584-0,783) bulunmuştur. Bu değişkenler için ROC Eğrisi altında kalan alan istenilen sınır değer 0,700 altındadır.

AMH için ROC Eğrisi altında kalan alan 1,000 (0,959-1,000), AFC için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,992 (0,944-0,998), Speksin için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,731 (0,628-0,819) bulunmuştur. Bu değişkenler için ROC Eğrisi altında kalan alan istenilen sınır değer 0,700 üzerindedir.

**Grafik 4: ROC Eğrisi**



(FSH: folikül uyarıcı hormon, E2: estradiol, AMH: anti-müllerian hormon, AFC: antral folikül sayısı)

**Tablo 6: ROC Eğrisi Altında Kalan Alanlar**

	AUC	SE	95% CI
FSH	0,694	0,056	0,588 - 0,787
E2	0,690	0,056	0,584 - 0,783
AMH	1,000	0,000	0,959 - 1,000
AFC	0,992	0,010	0,944 - 0,998
Spexin (pg/mL)	0,731	0,053	0,628 - 0,819

(FSH: folikül uyarıcı hormon, E2: estradiol, AFC: antral folikül sayısı, GA: güven aralığı,  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.)



**Tablo 7: Speksin İçin Kestirim Değeri**

<b>Kestirim Değeri</b>	<b>Duyarlılık</b>	<b>Özgüllük</b>	<b>PKD</b>	<b>NKD</b>	<b>LR (+)</b>
<b>≤920</b>	56,67	93,33	87,50	63,60	7,00

(PKD: pozitif kestirim değeri, NKD: negatif kestirim değeri, LR: olabilirlik oranı)

Speksin değişkeninde  $\leq 920$  kestirim noktası için Duyarlılık 56,67, Özgüllük 93,33, Pozitif Kestirim Değeri 87,50, Negatif Kestirim Değeri 63,60 ve LR (+) değeri 7 bulunmuştur. Yani Speksin değeri  $\leq 920$  olan bir hastada DOR görülme riski Speksin değeri  $> 920$  olan bir hastadan 7 kat yüksek bulunmuştur.

Tüm hasta gruplarında Speksin değerleri ile BMI, FSH, LH, E2, AMH, AFC ve PRL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Speksin değerleri ile yaş değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r = -0,248$   $p = 0,019$ ).

Speksin değerleri ile TSH değerleri arasında DOR grubunda negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r = -0,249$   $p = 0,018$ ).

NOR grubunda Speksin değerleri ile yaş, BMI, FSH, LH, E2, AMH, AFC ve PRL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Speksin değerleri ile TSH değerleri arasında NOR grubunda da negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r = -0,341$   $p = 0,022$ ).

**Tablo 8: Speksin Değerleri ile Laboratuvar Parametreleri, Yaş ve BMI Arasındaki Korelasyon**

		Speksin (pg/mL)		
		Tüm Hasta Grubu	NOR Grubu	DOR Grubu
Yaş	r	<b>-0,248</b>	-0,083	-0,267
	p	<b>0,019</b>	0,586	0,077
BMI	r	-0,116	0,001	-0,251
	p	0,277	0,994	0,096
FSH (IU/L)	r	0,006	0,156	0,141
	p	0,955	0,307	0,357
LH (IU/L)	r	-0,017	0,104	-0,149
	p	0,875	0,496	0,327
E2 (pg/L)	r	-0,063	-0,024	0,056
	p	0,553	0,874	0,716
AMH (ng/mL)	r	0,088	-0,167	0,253
	p	0,412	0,273	0,094
AFC	r	0,169	-0,041	-0,017
	p	0,111	0,789	0,912
TSH (mIU/L)	r	<b>-0,249</b>	<b>-0,341</b>	-0,112
	p	<b>0,018</b>	<b>0,022</b>	0,464
PRL (µg/L)	r	-0,095	-0,131	-0,188
	p	0,372	0,392	0,216

#### Pearson Korelasyon testi

(BMI: vücut kitle indeksi, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: lüteinize edici hormon, E2: estradiol, AMH: anti-müllerian hormon, AFC: antral folikül sayısı, TSH: tiroid stimüle edici hormon, PRL: prolaktin, NOR: normal over rezervi, DOR: düşük over rezervi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.)

## 11. TARTIŞMA VE SONUÇ

Speksin yeni keşfedilen ve literatürde infertilite üzerine yapılan çalışma sayısının az olduğu bir nöropeptiddir. Yapılan araştırmalarda speksinin nörogonadal aks üzerinde önemli bir yere sahip olabileceği keşfedilmiştir. Enerji metabolizması ve hipotalamus-hipofiz-gonadal aksta yer alması, obez ve PCOS'lu kadınlarda granüloza hücrelerinde Speksin'in mRNA ekspresyonunun azaldığını gösteren çalışmalar bize Speksin ile over dokusu arasındaki ilişkinin over rezervi hakkında bilgi verebileceğini düşündürdü (40). Böylelikle çalışmamızda over rezervi düşük olan infertil hastalarda Speksin seviyelerinin kontrol grubu olan normal over rezervli infertil hastalarla karşılaştırılması yapılmış ve düşük over rezervi olan hastalarda Speksin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Over rezervi ve fertilitenin ileri yaş ile azaldığı bilindiğine göre çalışmamızda tüm hasta gruplarında yaş ile Speksin seviyelerinin negatif korele olduğunun saptanması Speksin düzeylerinin over rezervi hakkında bize bilgi sağlayabileceğini gösterir (21-22). Ancak çalışmamızda NOR ve DOR grupları arasında da yaş farkının anlamlı çıkması çalışmamızın zayıf kalan ve geliştirilmesi gereken bir yönüdür. Daha dar yaş aralıklı çalışma gruplarında benzer çalışmaların varlığına ihtiyaç vardır.

Yaptığımız literatür taramasında Kurowski ve arkadaşlarının yaptığı obez ve PCOS'lu 164 hastadan oluşan çalışmada granüloza hücrelerinde ve folikül sıvısında Speksin seviyelerini ölçülmüş ve obez ve PCOS'lu hastalarda Speksin seviyelerinin düşük olduğunu saptanmıştır (40). Aynı zamanda Speksin'in granüloza hücreleri ve steroidogenez üzerinde inhibitör etkileri olduğunu ve Speksin'in PCOS patogenezinde kilit bir rolü olabileceğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da düşük over rezervli hastalarda düşük seviyelerde Speksin bulunması ovulatuvar disfonksiyonu olan infertil kadınlarda Speksin seviyelerinin yönlendirici olabileceğini düşündürmektedir.

Al-Rifae ve arkadaşlarının yaptığı BMI ve Speksin, büyüme hormonu ve Leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen 40 hastadan oluşan çalışmada infertil obez hastalarda Speksin seviyelerinin düşük Leptin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (41). G. Anik Ilhan ve arkadaşlarının yaptığı PCOS'lu 120 hastadan oluşan bir bildiri PCOS'lu hastaların serum Speksin seviyelerinin kontrol gruba göre daha düşük olduğu ayrıca Speksin seviyelerinin HDL ile pozitif, HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) ile negatif korele olduğu bulunmuştur. Biz çalışmamızda over rezervini tek parametre olarak kıyaslayabilmek için hastaların BMI değerlerini normale yakın sınırlarda tuttuk. Bu nedenle enerji merabolizmasında yeri olabileceği bu araştırmalarla gösterilen Speksin'in bizim çalışmamızda BMI ile anlamlı korele olmaması beklenen bir sonuçtu. Ancak yukarıda bahsedilen hastaların aynı zamandan infertil olması infertilite ve Speksin'in ilişkili olduğunu; PCOS'lu hastalarda infertilitenin sebeplerinden birinin ovulatuvar disfonksiyon olması ve Speksin ile negatif korele olması ve bizim çalışmamızda da DOR ve Speksin'in negatif korele olması birbirini destekler niteliktedir (46).

Mohammad Hassan ve arkadaşlarının yaptığı 44 anormal sperm parametreleri olan ve 44 normal spermiyogramı olan hastada Speksin ve Kisspeptin nöropeptidlerinin düzeylerinin araştırıldığı çalışmada normal spermiyogramı olan hastalarda Speksin ve Kisspeptin seviyelerinin daha yüksek olduğu anormal spermiyogramı olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu da hem kadın hem erkek üreme fizyolojisinde

Speksin'in aktif rol oynadığı, infertil hasta araştırmasında kullanmanın anlamlı olabileceğini düşündürmektedir (17).

Khadir A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre plazma Speksin düzeyleri Tip 2 diyabeti olan veya olmayan obez hastalar ve normal kilolu hastalara kıyasla düşük düzeyde bulunmuştur. Aynı şekilde yüksek tansiyonlu hastalarda da Speksin seviyeleri düşük bulunmuş egzersiz ile Speksin düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu Speksin düzeylerinin fiziksel egzersize verilen yanıtın bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bizim yaptığımız çalışmada BMI ile Speksin arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamış olup bu; daha önce de bahsedildiği gibi çalışmamıza ile ileri derece obez hasta katılmamış, BMI'nin normal ve normale yakın sınırlarda tutulmuş olması ile alakalı olabilir. Daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (43).

Sun X ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Speksin'in kilo vermede önemli bir rolü olabileceği, insülin direnci şiddetinin ölçülmesinde kullanılabileceği ve metabolik hastalıklarla yakından ilişkili olabileceği saptanmıştır (44). Aksu O ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroditli ve ötrioid hastalar arasında Speksin düzeyleri kıyaslanmış; yüksek antikor seviyeleri olan Hashimoto tiroditli hastalarda yüksek Speksin seviyeleri bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda ise Speksin seviyeleri TSH ile negatif korele görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda TSH düzeyleri normal sınırlarda olan hastalar katılım sağlamış olup bulduğumuz sonuçta da TSH düzeyleri normalin üst sınırına yakın hastalar için bir korelasyon ortaya çıkmıştır. Speksin'in hipotiroidi tanısında kullanılması için kesin tanı hastalarla daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Speksin ve infertilite üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca literatürde over rezervi ve Speksin düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada düşük over rezervli hastalarda serum Speksin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanması; düşük over rezervi için Speksin düzeyinin 920'nin altında olmasının istatistiksel olarak anlamlı çıkması ileride over rezervi için prediktif bir değer olarak kullanılması açısından umut vericidir. Over rezervinin belirlenmesine yardımcı olarak, ileri yaş veya ek hastalığı bulunan ve daha hızlı bir değerlendirilmenin gerekli olduğu hastalarda zaman ve kaynak tasarrufu sağlayarak hastaların IVF'ye (in vitro fertilizasyon) yönlendirilmesini sağlayabilir. Ancak Speksin'in overdeki ve hipogonadal akstaki rolünün daha iyi belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; infertil hastaların değerlendirilmesinde over rezervinin önemi aşikardır. Over rezervini değerlendirmede kullanılan antral folikül sayısı ve AMH' ye alternatif olabilecek ya da birlikte kullanılabilir; hastaları yardımcı üreme tekniklerine yönlendirirken kullanılan bir biyobelirteç olarak Speksin düzeylerinin ölçümü ve prediktif olarak kullanılması düşünülebilir. Çalışmamızda anlamlı çıkan düşük over rezervli hastalarda anlamlı derecede düşük Speksin düzeylerinin over rezervi ve Speksin'e dair başka çalışmaların da önünü açacağını düşünmekteyiz. Ancak daha büyük popülasyonlu, çok merkezli ve daha dar yaş aralıklı çalışmalarla bu korelasyonun kanıt gücünün artırılması gerektiğine inanmaktayız.



## 12. KAYNAKLAR

1. Mirabeau, O., Perlas, E., Severini, C., Audero, E., Gascuel, O., Possenti, R., ... & Gross, C. (2007). Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome research*, 17(3), 320-327.
2. Sonmez K., Zaveri N. T., Kerman I. A., Burke, S., Neal, C. R., Xie, X., ... Toll, L. (2009). Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones. *PLoS Comput Bio* 5, Article e1000258.
3. Kim, D. K., Yun, S., Son, G. H., Hwang, J. I., Park, C. R., Kim, J. I., ... & Seong, J. Y. (2014). Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*, 155(5), 1864-1873.
4. Lv, S. Y., Zhou, Y. C., Zhang, X. M., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2019). Emerging roles of NPQ/Spexin in physiology and pathology. *Frontiers in Pharmacology* 10, 457.
5. Wong, M. K., Sze, K. H., Chen, T., Cho, C. K., Law, H. C., Chu, I. K., & Wong, A. O. (2013). Goldfish speksin: Solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 305, E348–E366.
6. Walewski, J. L., Ge, F., Lobdell, H., Levin, N., Schwartz, G. J., Vasselli, J. R., ... Berk, P. D. (2014). Speksin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 22, 1643–1652.
7. Liu, Y., Li, S., Qi, X., Zhou, W., Liu, X., Lin, H., ... Cheng, C. H. K. (2013). A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish, *Carassius auratus*. *Molecular and Cellular Endocrinology* 374, 65–72.
8. Deng, S. P., Chen, H. P., Zhai, Y., Jia, L. Y., Liu, J. Y., Wang, M., ... Li, G. L. (2018). Molecular cloning, characterization and expression analysis of speksin in spotted scat (*Scatophagus argus*). *General and Comparative Endocrinology* 266, 60–66.
9. Li, S., Liu, Q., Xiao, L., Chen, H., Li, G., Zhang, Y., & Lin, H. (2016). Molecular cloning and functional characterization of speksin in orange-spotted grouper (*Epinephelus*). *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology* 196-197, 85–91.
10. Wang, S., Wang, B., & Chen, S. (2018). Speksin in the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*): molecular cloning, expression profiles, and physiological effects. *Fish Physiology and Biochemistry* 44, 829–839.

11. Cohen, Y., Hausken, K., Bonfil, Y., Gutnick, M., & Levavi-Sivan, B. (2020). *Speksin and a Novel Cichlid-Specific Speksin Paralog Both Inhibit FSH and LH Through a Specific Galanin Receptor (Galr2b) in Tilapia*. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 11, 71.
12. Wang, L., Tran, A., Lee, J., & Belsham, D. D. (2020). *Palmitate differentially regulates Speksin, and its receptors Galr2 and Galr3, in GnRH neurons through mechanisms involving PKC, MAPKs, and TLR4*. *Molecular and Cellular Endocrinology* 518, 110991.
13. Hermanowicz, B., Bogus-Nowakowska, K., Równiak, M., Żakowski, W., Wasilewska, B., Najdzion, J., & Robak, A. (2015). *Distribution of Galanin and Galanin Receptor 2 in the Pre-optic Area of the Female Guinea Pig*. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 44, 308–316.
14. Moridi, A., Roozbeh, N., Yaghoobi, H., Soltani, S., Dashti, S., Shahrahmani, N., & Banaei, M. (2019). *Etiology and risk factors associated with infertility*. *Int J Women's Health Reprod Sci*, 7(3), 346-353.
15. Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). *Diagnosis and management of infertility: a review*. *Jama*, 326(1), 65-76.
16. Lin, C. Y., Huang, T., Zhao, L., Zhong, L. L., Lam, W. C., Fan, B. M., & Bian, Z. X. (2018). *Circulating spexin levels negatively correlate with age, BMI, fasting glucose, and triglycerides in healthy adult women*. *Journal of the Endocrine Society*, 2(5), 409-419.
17. Hassan, M., Ashraf, M., Khan, S., Farooqui, N., Azhar, A., & Rehman, R. (2021). *Kisspeptin and spexin: lipid profile and sperm parameters in infertile and fertile male subjects*. *Journal of University Medical & Dental College*, 12(4), 235-239.
18. Salah-Aldeen, O. A., Ali, E. A., & Hameed, B. H. (2023). *Spexin as a marker of ovarian dysfunction in PCOS related infertility*. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 18(2).
19. Cox, C. M., Thoma, M. E., Tchangelova, N., Mburu, G., Bornstein, M. J., Johnson, C. L., & Kiarie, J. (2022). *Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis*. *Human Reproduction Open*, 2022(4), hoac051.
20. Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). *Evaluation and treatment of infertility*. *American family physician*, 91(5), 308-314.
21. No, C. O. (2014). *Female age-related fertility decline*. *Fertility and Sterility*, 101(3), 633-634.

22. Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Gracia, C., La Barbera, A., ... & Widra, E. (2015). *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertility and sterility*, 103(6), E44-E50.
23. Mosher, W. D., & Pratt, W. F. (1990). *Fecundity and infertility in the United States, 1965-88 (No. 192). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics.*
24. Pallone, S. R., & Bergus, G. R. (2009). *Fertility awareness-based methods: another option for family planning. The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(2), 147-157.
25. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Aging and infertility in women. Fertility and sterility*, 86(5), S248-S252.
26. Holte, J., Brodin, T., Berglund, L., Hadziosmanovic, N., Olovsson, M., & Bergh, T. (2011). *Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. Fertility and sterility*, 96(3), 594-599.
27. Nelson, S. M., Fleming, R., Gaudoin, M., Choi, B., Santo-Domingo, K., & Yao, M. (2015). *Antimüllerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. Fertility and Sterility*, 104(2), 325-332.
28. Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., Falcone, T., Hansen, K., Hill, M., ... & Yaeger, B. (2020). *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertility and sterility*, 114(6), 1151-1157.
29. Hendriks, D. J., Broekmans, F. J. M., Bancsi, L. F. J. M. M., De Jong, F. H., Looman, C. W. N., & Te Velde, E. R. (2005). *Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. Human reproduction*, 20(1), 163-169.
30. Pankhurst, M. W., & Chong, Y. H. (2016). *Variation in circulating antimüllerian hormone precursor during the periovulatory and acute postovulatory phases of the human ovarian cycle. Fertility and Sterility*, 106(5), 1238-1243.
31. Björndahl, L., & Kirkman-Brown, J. (2022). *The sixth edition of the WHO manual on semen examination: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. Fertility and Sterility*, 117(2), 246-251.
32. Campbell, M. J., Lotti, F., Baldi, E., Schlatt, S., Festin, M. P., Björndahl, L., ... & Barratt, C. L. (2021). *Distribution of semen examination results 2020—a follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. Andrology*, 9(3), 817-822.



33. Nardo, L. G., & Chouliaras, S. (2015). *Definitions and epidemiology of unexplained female infertility. Unexplained Infertility: Pathophysiology, Evaluation and Treatment*, 21-25.
34. Guideline Group on Unexplained Infertility, Romualdi, D., Ata, B., Bhattacharya, S., Bosch, E., Costello, M., ... & Le Clef, N. (2023). *Evidence-based guideline: unexplained infertility. Human Reproduction*, 38(10), 1881-1890.
35. Fatini, C., Conti, L., Turillazzi, V., Sticchi, E., Romagnuolo, I., Milanini, M. N., ... & Noci, I. (2012). *Unexplained infertility: association with inherited thrombophilia. Thrombosis Research*, 129(5), e185-e188.
36. De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., ... & Sullivan, S. (2012). *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2543-2565.
37. Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). *Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659-667.
38. Gołyszny, M., Obuchowicz, E., & Zieliński, M. (2022). *Neuropeptides as regulators of the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis activity and their putative roles in stress-induced fertility disorders. Neuropeptides*, 91, 102216.
39. Tran, A., He, W., Chen, J. T., & Belsham, D. D. (2022). *Spexin: Its role, regulation, and therapeutic potential in the hypothalamus. Pharmacology & therapeutics*, 233, 108033.
40. Kurowska, P., Dawid, M., Oprocha, J., Respekta, N., Serra, L., Estienne, A., ... & Rak, A. (2023). *Spexin role in human granulosa cells physiology and PCOS: expression and negative impact on steroidogenesis and proliferation. Biology of Reproduction*, 109(5), 705-719.
41. AL-Rifae, W. K., & AL-Mashhadani, T. M. *Effect of Body Mass Index (BMI) On the Levels of Spexin Hormone, Growth Hormone, And Leptin Hormone in Some Infertile Women in Mosul City.*
42. Ilhan, G. A., & Yildizhan, B. (2018). *Spexin as a new metabolic biomarker in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility*, 110(4), e118.
43. Khadir, A., Kavalakatt, S., Madhu, D., Devarajan, S., Abubaker, J., Al-Mulla, F., & Tiss, A. (2020). *Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes. Scientific reports*, 10(1), 10635.

44. Sun, X., Yu, Z., Xu, Y., Pu, S., & Gao, X. (2023). *The role of spexin in energy metabolism. Peptides, 164, 170991.*
45. Aksu, O., Can, U., Celikdelen, S. O., Yortanli, B. C., Kizilarslanoglu, M. C., & Gunay, A. (2024). *Evaluation of spexin levels in euthyroid patients with Hashimoto thyroiditis and its relation to autoimmunity. Medicine, 103(43), e40321.*
46. Hart, R. (2008). *PCOS and infertility. Panminerva medica, 50(4), 305-314.*



