



**T. C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANILI IVF YAPILAN DÜŞÜK VE  
YÜKSEK OVER YANITLI KADINLARDA FOLİKÜL SIVISINDA (FF)  
VE SERUMDA İRİSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ezgi ÖNDER TAŞKIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**



**T. C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANILI IVF YAPILAN DÜşÜK VE  
YÜKSEK OVER YANITLI KADINLARDA FOLİKÜL SIVISINDA (FF)  
VE SERUMDA İRİSİN DÜZEYLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ezgi ÖNDER TAşKIN**

**TEZ DANIřMANI**  
**Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

# İÇİNDEKİLER

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER .....                                        | i    |
| TEŞEKKÜR .....                                           | iii  |
| KISALTMALAR .....                                        | v    |
| TABLOLAR DİZİNİ .....                                    | vii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                    | viii |
| ÖZET .....                                               | ix   |
| ABSTRACT .....                                           | xi   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                   | 2    |
| 2.1. İNFERTİLİTE .....                                   | 2    |
| 2.1.1. Tanımı ve Tarihi .....                            | 2    |
| 2.1.2. Prevalans .....                                   | 2    |
| 2.1.3. İnfertilite Sebepleri .....                       | 3    |
| 2.1.4. Değerlendirme ve Tanı.....                        | 7    |
| 2.1.5. Kadın İnfertilitesinde Tedavi .....               | 12   |
| 2.2. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE .....                     | 25   |
| 2.3. İRİSİN HORMONU .....                                | 26   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                 | 31   |
| 3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI .....                   | 31   |
| 3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ .....              | 31   |
| 3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ .....             | 31   |
| 3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ ..... | 32   |
| 3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI.....     | 32   |
| 3.6. VERİLERİN ANALİZİ.....                              | 34   |
| 3.7. ETİK KURUL İZNİ .....                               | 35   |
| 4. BULGULAR.....                                         | 36   |

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>  | <b>46</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b> | <b>48</b> |



## TEŞEKKÜR

Tez sürecinde bana akademik rehberliği ve her adımda olan desteği, yönlendirmeleri ile doğru yanıtları bulmamı sağlayan, asistanlık eğitimimde güven verici ve destekleyici eğitmenliği ile mesleki gelişimimde sürekli desteğinden dolayı Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR hocamıza,

Klinikte eğitim ve görev aldığım süre boyunca bana olan desteğini ve güvenini esirgemeyen, öğrencilerini aynı zamanda bir meslektaş olarak gören, kliniğimizin eğitim ve öğretim sürecinin sürekli gelişmesini teşvik eden ve sürekli çabalayan Doç. Dr. Işık KABAN hocamıza,

Tez planlama ve yazım süreci boyunca infertilite ile ilgili eşsiz bilgisi ve tecrübesiyle bana yardımlarını esirgemeyen ve sorduğum her soruyu sabırla ve sonsuz nezaketiyle cevaplayan Doç. Dr. Gülşah İLHAN hocamıza,

Asistanlık sürecimizde tıbbi deneyimi ile bizi donatmasının yanı sıra her zaman destekleyen, yol gösteren ve motive eden bir öğretmen olan, mesleki yetkinliklerimi geliştirmemin yanında hekimlik ve insanlık değerlerine olan bakış açısından ilham aldığım Doç. Dr. Besim Haluk BACANAKGİL hocamıza,

Hastenede olduğu süre boyunca bana sağladığı eşsiz rehberliği, bilgisi ve deneyimini paylaşan hem teorik hem pratik olarak gelişmemiz için elinden geleni yapan, sabır ve özenle bizi eğiten Prof. Dr. Fatma Ferda Verit ATMACA hocamıza ve üzerimde emeği olan kliniğimizdeki tüm uzmanlarımıza,

Bu süreçte tüm zorlu dönemlerde dayanışmamızı hep hissettiğim, sayelerinde sıkıntıların ve zorlukların hafiflediği, bana hep destek olan, bundan sonrasında da hep arkadaşlıklarını ve desteklerini hissedeceğime inandığım arkadaşlarım ve eş kıdemlerim Dr. Vehbi Kaan TANGERLİ, Dr. İldeniz YANAR CEVHER, Dr. Gamze BOLEL, Dr. Işıl IŞIK OKUYAN, Dr. Arzu ÇETİN ve Dr. Çisel ÖZALP'e

Doğduğum günden beri başta manevi destekleri sayesinde bugüne kadar ilerlememi sağlayan, sadece hekimlik mesleğimi değil tüm insani değerlerimi onların çabaları, destekleri ve eğitmenlikleri sayesinde elde ettiğim canım annem ve babama, sürekli destek olan, bu zorlu yıllar boyunca mutlu bir insan olmamı sağlayan hep yüzümü güldüren canım kardeşlerim Atakan ve İrem'e

İlk tanıştığımız günden beri hep arkamda kocaman desteğini hissettiğim, benle sevinen, üzülen, dertlenen, on yıldır yaşadığım sıkıntılarımı sayesinde aştığım, yaşamımı huzurlu kılan eşim Dr. Çağatay TAŞKIN'a

Binlerce kez teşekkür ederim.



## KISALTMALAR

|                 |                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ACOG:</b>    | American College of Obstetricians and Gynecologists          |
| <b>AFC:</b>     | Antral Follicle Count (Antral folikül sayısı)                |
| <b>AI:</b>      | Artificial insemination (yapay dölleme)                      |
| <b>AMH:</b>     | Antimüllerian Hormon                                         |
| <b>ART/YÜT:</b> | Assisted reproductive technology (yardımcı üreme teknikleri) |
| <b>BMI:</b>     | Body Mass Index (Beden kitle indeksi)                        |
| <b>CC:</b>      | Klomifen sitrat                                              |
| <b>CCCT:</b>    | Klomifen sitrat challenge test                               |
| <b>COH:</b>     | Kontrollü overyan hiperstimülasyon                           |
| <b>DM:</b>      | Diabetes mellitus                                            |
| <b>E2:</b>      | Estradiol                                                    |
| <b>FDA:</b>     | U.S. Food and Drug Administration                            |
| <b>FDNC5:</b>   | Fibronectin tip-III domain 5                                 |
| <b>FF:</b>      | Folikül sıvısı                                               |
| <b>FIGO:</b>    | International Federation of Gynecology and Obstetrics        |
| <b>FSH:</b>     | Folikül stimülizan hormon                                    |
| <b>GDM:</b>     | Gestasyonel Diabetes Mellitus                                |
| <b>GnRH:</b>    | Gonadotropin Releasing (Salgılatıcı) Hormon                  |
| <b>hCG:</b>     | Human Chorionic Gonadotropin                                 |
| <b>hMG:</b>     | Human Menopausal Gonadotropin                                |
| <b>HSG:</b>     | Histerosalpingografi                                         |
| <b>ICI:</b>     | İntraservikal sperm inseminasyonu                            |
| <b>ICSI:</b>    | İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu                           |

|                                  |                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IVF:</b>                      | In-vitro Fertilizasyon                                                                    |
| <b>LH:</b>                       | Luteinizan Hormon                                                                         |
| <b>L/S:</b>                      | Laparoskopi                                                                               |
| <b>M2:</b>                       | Metafaz-2                                                                                 |
| <b>MRI:</b>                      | Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)                                |
| <b>OHSS:</b>                     | Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu                                                         |
| <b>PCOS:</b>                     | Polikistik Over Sendromu                                                                  |
| <b>PGC1-<math>\alpha</math>:</b> | Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ /PPAR $\gamma$ coactivator-1 $\alpha$ |
| <b>PRL:</b>                      | Prolaktin                                                                                 |
| <b>rFSH:</b>                     | Rekombinan FSH                                                                            |
| <b>SİS:</b>                      | Saline infüzyon sonohisterografi                                                          |
| <b>SLE:</b>                      | Sistemik Lupus Eritematozus                                                               |
| <b>TSH:</b>                      | Tiroid stimülizan hormon                                                                  |
| <b>tvUSG:</b>                    | Transvajinal USG                                                                          |
| <b>UCP1:</b>                     | Uncoupling protein 1                                                                      |
| <b>USG:</b>                      | Ultrasonografi                                                                            |
| <b>WHO:</b>                      | World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)                                           |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Semen analizinde alt limit referans değerleri .....                                                                     | 9  |
| Tablo 2. Klivaj evresi embriyoların skortlama sistemi .....                                                                      | 24 |
| Tablo 3. Tanımlayıcı İstatistikler .....                                                                                         | 36 |
| Tablo 4. BMI gruplamasına göre dağılım .....                                                                                     | 36 |
| Tablo 5. Oosit sayısı ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin arasındaki ilişki ...                                       | 37 |
| Tablo 6. Maturity Index ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin arasındaki ilişki .....                                   | 37 |
| Tablo 7. Yaş gruplamasına göre folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerlerinin karşılaştırılması .....                   | 38 |
| Tablo 8. BMI ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin arasındaki ilişki .....                                              | 38 |
| Tablo 9. BMI sınıflamasına göre folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerlerinin karşılaştırılması .....                  | 39 |
| Tablo 10. Folikül sıvısındaki irisin değerleri ikili karşılaştırmaları.....                                                      | 39 |
| Tablo 11. Düşük ve yüksek ovaryan yanıtı hastalarda folikül sıvısında irisin ve serum irisin değerlerinin karşılaştırılması..... | 40 |
| Tablo 12. Folikül sıvısındaki İrisin için elde edilen eğri altında kalan alanlar.....                                            | 40 |
| Tablo 13. Serum irisin için elde edilen eğri altında kalan alanlar.....                                                          | 41 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Normal ve patolojik HSG görüntüleri.....                                       | 12 |
| Şekil 2. Ovaryan stimülasyonda kullanılan farklı yaklaşımlar .....                      | 21 |
| Şekil 3. Yüksek over yanıtı hastaların yönetimi .....                                   | 22 |
| Şekil 4. Beyaz adipöz dokunun kahverengi adipöz dokuya dönüşümü .....                   | 27 |
| Şekil 5. Maturity Index ile folikül sıvısındaki irisin arasındaki korelasyon grafiği .. | 37 |
| Şekil 6. Folikül sıvısındaki irisin değişkenine ait ROC eğrisi .....                    | 40 |
| Şekil 7. Serum irisin değişkenine ait ROC eğrisi.....                                   | 41 |



## ÖZET

**Amaç:** İnfertilite 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak bir gebelik elde edilememesi ile karakterize bir patolojidir. İnfertilite tanısında standart olarak semen analizi, ovulasyonun değerlendirilmesi, HSG (histerosalpingografi), over rezervi değerlendirilmesi gibi yöntemler kullanılabilir. Bu değerlendirmelerin sonucunda normal bulgular izlenmesi durumunda açıklanmayan infertilite olarak değerlendirilir. Etiyolojisinde folikül gelişiminde, ovulasyonda ve luteal fazda, semen analizinde görülen hafif değişimler, sperm ve oosit transportundaki problemler yer alabilir. İrisin molekülü egzersize yanıt olarak başlıca iskelet kasından ve beyaz yağ dokudan salgılanan, beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü uyaran, enerji harcanmasını artıran, BMI (beden kitle indeksi) ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde etkili termojenik bir hormondur. Yapılan çalışmalarda obezite, metabolik sendrom, Tip 1 ve Tip 2 DM gibi glukoz metabolizmasının etkilendiği patolojilerle ilişkisi ve IVF yapılan hastalarda yüksek ve düşük over yanıtındaki rolü değerlendirilmiştir ve birbiriyle ihtilaflı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi yapılan hastalarda FF (folikül sıvısı) ve serumda saptanan irisin düzeylerinin tedaviye yanıtındaki rolünün değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Çalışmamızda Aralık 2022-Mart 2023 tarihleri arasında, T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Birimi'nde açıklanamayan infertilite tanılı çalışmaya uygun 70 hasta seçilip (AMH değeri 1,1 ng/mL'den yüksek, anovulatuvar olmayan, erkek faktörüne bağlı infertilitesi olmayan), ovulasyon indüksiyonu yapıldıktan sonra oosit toplanması sırasında her hastadan folikül aspirasyonundan elde edilen folikül sıvısı ve aynı gün alınan venöz kan örneğinden elde edilen serum örneklerinde irisinin değerlendirilmesi dış laboratuvarında gerçekleştirildi. Her hastanın yaş, boy, kilo ve BMI değerlendirmesi yapıldı. Sonrasında her hastadan oosit toplanması sırasında elde edilen oosit sayıları ve M2 kalite oositlerin sayısı elde edildi. Tüm bu parametrelerin açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda irisin ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi uygulanan hastalarda yaş, BMI, toplanan toplam oosit sayısı ile M-index (M2 kalite oositlerin

toplam oosit sayısına oranı) değerleri ile hastaların serum ve folikül sıvısındaki (FF) irisin düzeyleri karşılaştırıldı ve yaş, BMI değerleri ile hem serum hem de FF irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Toplanan toplam oosit sayısı ile hem serum hem de FF irisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hastaların FF irisin düzeyleri ile M-index değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $r=0.295$ ,  $p=0.013$ ). Düşük ve yüksek ovaryan yanıtlı hastalarda folikül sıvısındaki irisin değerinin kesim noktası (cut-off point) 144.63 pg/mL olarak %66.70 duyarlılık ve %60.50 seçicilik ile tespit edildi.

**Sonuç:** Yapılan bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda serum ve FF irisin düzeyleri ile BMI, yaş, toplanan toplam oosit sayısı ile anlamlı bir ilişki bulunamamış, M-index ile FF irisin düzeyleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Açıklanamayan İnfertilite, İrisin, IVF, Ovaryan Yanıt

## ABSTRACT

**Aim:** Infertility is a pathologic condition characterized by the inability to achieve a clinical pregnancy despite regular and unprotected sexual intercourse for at least 12 months. In the diagnosis of infertility, methods such as semen analysis, evaluation of ovulation, HSG (hysterosalpingography), and evaluation of ovarian reserve can be used as standard. If normal findings are observed because of these evaluations, it is considered as unexplained infertility. Slight changes in follicle development, ovulation, and luteal phase, semen analysis, and problems in sperm and oocyte transport may be involved in its etiology. The irisin molecule is a thermogenic hormone that is secreted mainly from skeletal muscle and white adipose tissue in response to exercise, stimulates the conversion of white adipose tissue to brown adipose tissue, increases energy expenditure, and is effective in regulating BMI (body mass index) and glucose homeostasis. Studies have evaluated the relationship between obesity, metabolic syndrome, pathologies in which glucose metabolism is affected such as Type 1 and Type 2 DM, and its role in high and low ovarian response in IVF patients, and conflicting results have been obtained. This study aims to evaluate the role of irisin levels detected in FF (follicle fluid) and serum in response to treatment in patients who underwent IVF treatment with the diagnosis of unexplained infertility.

**Methods:** In our study, between December 2022 and March 2023, 70 patients diagnosed with unexplained infertility (whose AMH value was higher than 1.1 ng/mL, who did have not anovulatory or male factor-related infertility) were selected in the Infertility Unit of the Department of Obstetrics and Gynaecology, T. C. University of Health Sciences, Istanbul Education and Research Hospital. Evaluation of irisin in the follicular fluid obtained from follicle aspiration from each patient during oocyte retrieval and serum samples obtained from venous blood samples taken on the same day was performed in an external laboratory. Age, height, weight, and BMI were evaluated for each patient. Afterwards, the number of oocytes obtained during oocyte retrieval from each patient and the number of M2 quality oocytes were obtained. The relationship of all these parameters with irisin was evaluated in patients with unexplained infertility.

**Results:** Age, BMI, total number of oocytes collected, M-index (the ratio of M2 quality oocytes to the total number of oocytes) parameters and irisin levels in the serum and FF of the patients diagnosed with unexplained infertility who underwent IVF treatment were compared. There was no significant correlation between the age and BMI values of the patients and both serum and FF irisin levels. There was no significant difference between the total number of oocytes retrieved and both serum and FF irisin levels. A positive and significant correlation was found between the patients' FF irisin levels and M-index values ( $r=0.295$ ,  $p=0.013$ ). In patients with low and high ovarian response, the cut-off point of the irisin value in the follicular fluid was determined as 144.63 pg/mL, with a sensitivity of 66.70% and a selectivity of 60.50%.

**Conclusion:** In this study, no significant correlation was found between serum and FF irisin levels and BMI, age, total number of oocytes retrieved in patients with unexplained infertility, and a weakly positive and significant correlation was found between M-index and FF irisin levels.

**Key Words:** Unexplained Infertility, Irisin, IVF, Ovarian Response

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak bir gebelik elde edilememesi ile karakterize bir patolojidir. 35 yaştan küçük kadınlarda 12 ay, 35 yaş üstünde ise 6 ay sonunda gebelik oluşmaması durumunda bu kadınlarda değerlendirme ve gerekliyse tedaviye başlanmalıdır (1). Açıklanamayan infertilite ise belirlenebilen bir sebebin yokluğu olarak tanımlanır (2). İnfertilite birimine başvuran çiftlerin %50'ye kadarını etkileyebilen yaygın bir durumdur (3). Etiyolojisinde folikül gelişiminde, ovulasyonda ve luteal fazda hafif değişiklikler (4,5), semen analizinde sperm konsantrasyonu ve motilitenin normal değerlerin alt sınırında olması (6) gibi faktörler rol alabilir. Tedavisinde ekspektan yaklaşımdan, ovulasyon indüksiyonu, IUI ve IVF'e kadar geniş spektrumda seçenekler mevcuttur (7).

İrisin başlıca iskelet kasından egzersiz sırasında salgılanan, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirimi indükleyen hormon benzeri bir molekül olarak tanımlanmıştır. Boström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada irisinin obezite ve metabolik hastalıklarda faydalı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. İrisin biyolojik sıvılarda bulunur ve düzenli egzersiz ile kas hücrelerinden salgılanarak over gibi uzak organlarda da termogenezis ve enerji homeostazını sağlar (8,9).

Yapılan çalışmalarda PCOS, gestasyonel diyabet (GDM) ve Tip 2 DM'de anormal olduğunu göstermiştir (10,11,12). Pek çok çalışmada çeşitli biyolojik sıvılarda irisin tespit edilmiş olup (13,14) infertil hastalarda ilk kez foliküler sıvıda da tespit edildiği gösterilmiştir (15). Acet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IVF/ICSI tedavisi yapılan zayıf over yanıtı infertil hastalarda irisinin folikül sıvısında serumdan belirgin olarak daha az düzeyde, PCOS hastalarda ise her iki sıvıda benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (15). Açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi yapılan hastalarda irisinin etkisi ve tedaviye yanıtta rolü henüz değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı bu hasta grubunda düşük ve yüksek over yanıtında folikül sıvısı ve serumda irisin düzeylerini değerlendirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İNFERTİLİTE**

#### **2.1.1. Tanımı ve Tarihi**

İnfertilite en az 12 ay boyunca düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen başarılı bir gebeliğin oluşmaması ile tanımlanan bir patolojidir. Bu süre 35 yaştan büyük kadınlarda 6 aydır (16). Uygarlığın gelişmeye başlamasından itibaren kısırlık özellikle kadınlar için bir problem ve kocası, ailesi ve hatta toplumdan dışlanmasına sebep olabilecek bir trajedi olarak görülmüş ve çeşitli uygulamalar ve tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Antik dönemlerden itibaren semenin kadın genital traktusuna manuel enjeksiyonu dahil bazı yöntemler uygulanmıştır (17). İnfertilite tedavisinde kullanılabilecek tedavi yöntemlerinin gelişimi, hekimlerin infertilite sebeplerini düşünmeye başlamasıyla ortaya çıkmıştır. 1677 yılında Antonie Philips van Leeuwenhoek mikroskopta ilk kez spermatozoayı ve embriyo formasyonundaki önemini keşfetmiştir (18). Embriyonun oluşması için yumurta ve spermin birleşmesinin sonucunda olduğu Lazzaro Spallanzani tarafından keşfedilmiş (19), yapay inseminasyon (AI) cerrah Dr. John Hunter tarafından 1770'lerde yapılmış ve ilk kez dokümente edilmiştir (20). 1920-1930'larda üremede hormonların rolünün araştırılmaya başlanması, 1940'larda infertilite tedavisinde başlıca rol alacak sentetik hormonların kullanımını doğurdu. IVF tedavisinin ilk kullanımı ise 1890'da Walter Heape tarafından tavşanlarda embriyo transplantasyonudur (21). Robert G. Edwards ve Patrick Steptoe ise doğum ile sonuçlanan ilk başarılı IVF denemesini 1978 yılında gerçekleştirilmiştir (22).

#### **2.1.2. Prevalans**

İnfertilitede prevalansı etkileyen yaş, coğrafik bölge, etnisite, demografi gibi pek çok faktör rol alır.

20-24 yaş aralığındaki kadınlar en düşük infertilite oranına sahip olup, bu yaş grubunda infertilite prevalansı ortalama %3'tür. 35-39 yaş aralığında ise infertilite oranı yaklaşık %5,5 olup bu yaş grubu en yüksek infertilite oranına sahiptir (23).

İrk ve etnisite de prevalansı etkileyen faktörlerden biri olup direkt bir ilişkiden ziyade eğitim, gelir düzeyi ve üreme sağlığı hizmetlerine ulaşım oranı ile ilgili olarak değerlendirilmiştir (24,25).

Tüm yaş gruplarında nullipar kadınlarda infertilite prevalansı (%13) multipar kadınlardaki prevalansın (%6) 2 katından daha yüksektir. Bu fark 35-39 yaş grubunda 4 katına çıkmaktadır (25).

### **2.1.3. İnfertilite Sebepleri**

WHO tarafından 8500 infertil çift üzerinde yapılan çalışmada gelişmiş ülkelerde, kadın faktörüne bağlı infertilite oranı %37, erkek faktörü %8, her iki faktörün de rol aldığı infertilite oranı %35 olarak raporlanmıştır. Çiftlerin %5'i açıklanamayan infertil iken, tüm çiftlerin %15'inde çalışma sırasında gebelik gerçekleştiği görülmüş (26).

Yapılan başka bir çalışmada infertilite sebeplerinin sıklığı (27);

- Erkek faktörü (hipogonadizm, testis defektleri, seminifer tübül disfonksiyonu) %26
- Ovulatuvar disfonksiyon %21
- Tubal sebepler %14
- Endometriozis %6
- Koital problemler %6
- Servikal faktör %3
- Açıklanamayan %28

#### **2.1.3.1. Kadın İnfertilitesi Sebepleri**

WHO tarafından yapılan çalışmada tespit edilen kadın infertilitesi sebepleri (26);

- Ovulatuvar disfonksiyon (%25)
- Endometriozis (%15)
- Pelvik adezyon (%12)
- Tubal blokaj (%11)
- Diğer tubal anomaliler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7)

#### **2.1.3.1.1. Ovulatuvar bozukluklar:**

Ovulatuvar disfonksiyona yol açan sebepler (28);

Primer Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon:

- Menarş başlangıcında immatürite ve perimenapozal overyan rezervde azalma
- Yoğun egzersiz
- Yeme bozuklukları
- Stres
- İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Laktasyonel amenore
- Hipofiz adenomu veya diğer tümörleri
- Kallman Sendromu
- Sheehan Sendromu
- Boş Sella Sendromu
- Hipotalamus veya hipofizde tümör, travma veya radyasyona bağlı hasar
- Lenfositik hipofizit

Diğer Sebepler:

- PCOS
- Hipertiroidizm veya hipotiroidizm
- Adrenal veya over kaynaklı hormon üreten tümörler
- Kronik karaciğer veya renal hastalıklar
- Cushing Sendromu
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Prematür ovaryan yetmezlik
- Turner Sendromu
- Androjen duyarsızlık sendromu

İlaçlar:

- Östrojen-progestin kombine kontraseptifler
- Progestinler
- Antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlar
- Kortikosteroidler
- Kemoterapötik ajanlar

WHO anovulasyonu 4 kategoriye klasifiye etmiştir (29);

WHO class 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore); GnRH salınımı veya hipofizin GnRH'a yanıtınlığı sebebiyle anovulasyon gelişir. Vakaların %5-10'u bu gruptadır.

WHO class 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon; FSH salınımı normalin altındadır. PCOS olan kadınlar bu gruptadır. Vakaların %70-85'i bu gruptadır.

WHO class 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon. Prematür ovaryan yetmezlik tanılı kadınlar bu gruptadır. Vakaların %10-30'u bu gruptadır.

Hiperprolaktinematik anovulasyon; hiperprolaktineminin gonadotropin ve buna bağılı östrojen sekresyonunu baskılaması nedeniyledir.

#### **2.1.3.1.2. Oosit yaşlanması:**

Overlerdeki germ hücrelerinin sayısı dışı fetüste mid-gestasyonda en yüksek değerde olup yaklaşık 6-7 milyon foliküldür. Doğumda 1-2 milyon sayıda olan foliküller puberte başlangıcında 300.000'e düşer (30). Folikül dinamikleri yaş ile bağımlıdır ve 38 yaşındaki bir kadında folikül kaybındaki artış oranı artar (31).

#### **2.1.3.1.3. Over kistleri:**

Karşılaştırmalı çalışmalar ve kohort çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik verilere göre oosit kistlerinin infertilitedeki rolü tartışmalı olmasına rağmen cerrahi müdahalenin kistin kendisine göre infertilite üzerinde daha zararlı bir etkisi olduğu görülmüştür (32).

#### **2.1.3.1.4. Tubal anomaliler/Pelvik adezyonlar:**

İnfertiliteye neden olan başlıca tubal faktör chlamydia ve gonoreye bağılı pelvik inflamatuvar hastalıktır (33). Diğer sebepler geçirilmiş cerrahiye bağılı adezyonlar ve tubal olmayan enfeksiyonlar (34), pelvik tüberküloz (35) ve salpinjitis istmica nodosadır (36).

#### **2.1.3.1.5. Uterin faktörler:**

Uterin faktörlere bağlı infertilitenin altında yatan asıl sebep bozulmuş implantasyondur. Farklı görüşler olsa da submukozal ve intrakaviter komponenti olan leiomyomların gebelik oranlarını düşürdüğü ve rezeksiyonunun gebelik oranını artırdığı görülmüş (37,38). Müllerian anomalilerden ise en kötü gebelik sonuçlarına yol açan septat uterustur (39). Uterin poliplerin infertilite ile ilişkisi net olmamakla birlikte poliplerin eksizyonunun gebelik sonuçlarını iyileştirdiği görülmüş (40). Bunun yanında intrauterin girişimler sonrası gelişen adezyonlar da infertiliteye neden olabilir (41).

#### **2.1.3.1.6. Endometriozis:**

Endometriozis olan kadınların %30-50'sinde infertilite varken (42,43), infertil kadınların da %25-50'sinde endometriozis olduğu görülmüş (44,45). Evre 3 ve evre 4 endometriozis (şiddetli) pelvik anatomisinin bozulmasına ve adezyonlara sebep olarak infertiliteye neden olurken (46), evre 1 ve 2 endometriozisin ise prostoglandin, metalloproteinaz ve kemokinlerin aşırı üretimine neden olarak inflamatuvar yanıtın artmasıyla infertiliteye neden olabileceği düşünülmüştür (47).

#### **2.1.3.1.7. Servikal faktörler:**

Konjenital veya edinilmiş servikal stenoz subfertiliteye neden olabilir (48). Ayrıca servikal mukus kalitesi de fekundabilite için önemlidir (49).

#### **2.1.3.1.8. Kalıtsal Trombofili:**

Kalıtsal trombofililerin açıklanamayan infertilite ile ilişkili olmadığı görülmüş olup (50,51), yapılan geniş çaplı bir retrospektif çalışmada Faktör V Leiden ve lupus antikoagülan mutasyonları dahil yaygın trombofililerle azalmış IVF başarısı arasında bir ilişki bulunamamıştır (52).

#### **2.1.3.1.9. İmmün Faktörler:**

Anormal immün testlerin varlığı üreme başarısında düşüşle seyrettiği rapor edilmiş olsa da yapılan son titiz çalışmalarda otoantikörlerin varlığının infertiliteye sebep olduğu kanıtlanamamıştır (53). Bazı otoimmün hastalıklara sahip olan kadınlarda artmış infertilite riski olmasına rağmen, otoantikörlerin varlığının fertilizasyonda ve implantasyonda başarısızlıkta direkt bir etkisi yoktur. Örneğin;

prematür ovaryan yetmezlik SLE ve myastenia gravis olan kadınlarda da görülen bir patolojidir ve infertiliteye neden olabilir (54).

Tedavisiz çölyak hastalarında da infertilite, düşük ve intrauterin gelişme geriliği gibi reproduktif anormalliklerin görülme sıklığında artış tespit edilmiştir (55).

#### **2.1.3.1.10. Yaşam Tarzı**

Sigara kullanımı hem erkek hem kadında subfertilite ile ilişkilidir ve infertil vakaların %13'ünden sorumludur (56).

BMI değeri  $27 \text{ kg/ m}^2$ 'den fazla olanlarda muhtemelen PCOS nedeniyle,  $17 \text{ km/ m}^2$ 'den az olanlarda ise azalmış kalori alımı veya yoğun egzersize bağlı amenore nedeniyle infertilite riski artmıştır (57,58,59).

Günde 2 birimden çok alkol tüketiminin artmış infertilite ile ilişkili olduğu görülmüştür (60).

Kafein alımının  $250 \text{ mg/gün}$ 'den fazla olması durumunda fekundabilitenin azaldığı görülmüştür (61).

#### **2.1.4. Değerlendirme ve Tanı**

İnfertilite açısından değerlendirme 35 yaştan küçük ve infertilite açısından risk faktörü olmayan kadınlarda en az 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumunda başlanmalıdır. 35-40 yaş aralığında ise bu süre en az 6 aydır. 40 yaştan büyük, oligomenore/amenoresi olan, kemoterapi/radyoterapi veya şiddetli endometriozisi olan, bilinen veya şüpheli uterin/tubal patolojisi bulunan ve erkek partneri testis operasyonu geçiren, kemoreterapi/radyoterapi almış olan, seksüel disfonksiyonu olan ve önceki partnerinde subfertilite öyküsü olan kadınlarda 6 ay beklenmeden değerlendirme başlanmalıdır (62,63).

Çiftlerin her ikisinin de birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (64).

İnfertil çiftlerde yapılması gereken testler ve görüntülemeler (65);

- Semen analizi
- Menstrüel öykü, ovulatuvar fonksiyonların değerlendirilmesi için LH

surge'ünün idrarda bakılması ve/veya luteal faz progesteron değerlerinin ölçülmesi

- Tubal açıklığın ve uterin kavitenin değerlendirilmesi için histerosalpingogram (HSG) veya sonohisterogram (SİS)
- Menstrüasyonun 3. Gününde ovaryan rezervin değerlendirilmesi için FSH (folikül stimülizan hormon), E2 (estradiol), AMH (antimüllerian hormon) ve veya antral folikül sayımının yapılması
- TSH (tiroid stimülizan hormon)
- Uterin miyom ve ovaryan kistlerin değerlendirilmesi için pelvik USG (ultrason)
- Seçili vakalarda endometriozis ve pelvik patolojilerin değerlendirilmesi için laparoskopi

#### **2.1.4.1. Öykü ve fizik muayene:**

Öykü ve fizik muayenedeki bulgular infertilitenin sebebi hakkında bilgi verebilir. Anamnezde infertilitenin süresi, eğer yapıldıysa önceki değerlendirme ve tedavilerin sonuçları ve menstrüel siklusun uzunluğu ve karakteristiği sorgulanmalıdır. Düzenli menstrüasyon ve molimina (meme hassasiyeti, ovulasyon ağrısı, şişkinlik hissi) hastanın ovulatuar olduğunu gösterebilirken şiddetli dismenore endometriozisi işaret edebilir (66). Bir meta-analizde 12000'den fazla kadın değerlendirilmiş ve kısa menstrüel siklusu olan kadınlarda (21-27 gün), normal (28-31 gün) ve uzun (32-35 gün) menstrüel siklusu olan kadınlara göre azalmış over rezervi, azalmış AMH ve antral folikül sayılarının olduğunu göstermiştir (67). Bunun yanında medikal, cerrahi ve jinekolojik-obstetrik öykü, yaşam tarzı (meslek, egzersiz, stres, diyet, sigara ve alkol kullanımı) da sorgulanmalıdır (66).

Fizik muayenede BMI hesaplanmalı, hipogonadotropik hipogonadizm açısından primer amenore ve sekonder seksüel karakterlerin gelişimi değerlendirilmelidir. Kısa-tıknaz vücut, kare şekilli göğüs Turner Sendromu düşündürülebilir. Tiroid anomalileri, galaktore, androjen fazlalığı (hirsutizm, akne, erkek tipi kelleşme, virilizasyon) varlığı endokrinopatiler açısından anlamlı olabilir. Adnekslerde kitle veya hassasiyet varlığı endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalık göstergesi açısından değerlendirilmelidir.

#### 2.1.4.2. Tanı testleri:

##### 2.1.4.2.1. Semen analizi:

Semen analizi; erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde en önemli olan testtir. 2-7 gün arası bir cinsel perhizden sonra yapılmalı ve örnek laboratuvara 1 saat içinde ulaştırılmalıdır (68).

Tablo 1. Semen analizinde alt limit referans değerleri (69)

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Volüm                     | 1,5 mL                   |
| Sperm konsantrasyonu      | 15 milyon spermatozoa/mL |
| Toplam sperm sayısı       | 39 milyon spermatozoa    |
| Morfoloji                 | %4 normal form           |
| Sperm canlılığı           | %58                      |
| Sperm ileri hareketliliği | %32                      |
| Toplam hareketlilik       | %40                      |

##### 2.1.4.2.2. Ovulasyonun değerlendirilmesi:

Ortalama 28 günde bir menstrüasyon kanaması olan ve molimina semptomları olan hastalar muhtemelen ovulatuar olup menstrüel siklusunu bu şekilde tarif etmeyen hastalarda ovulasyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Ovulasyonun en kolay değerlendirilmesi mid-luteal fazda (beklenen menstrüasyondan yaklaşık 1 hafta önce) progesteron ölçülmesidir ve en az 3 ng/mL olması ovulasyon göstergesidir (70).

Diğer bir yöntem ise evde üriner yoldan yapılabilen ovülasyon kitleridir ve ovulasyondan önceki LH yükselmesini yüksek sensitivite ile gösterebilir. Bu testlerin beklenen ovulasyon tarihinden 2-4 gün önce yapılmaya başlanması önerilmektedir (71).

Ovulasyonun en kesin yolla dokümente eden yöntem ise folikül oluşmasından itibaren yapılmaya başlayan USG ile en sonunda folikülün kaybolduğunun görülmesidir (72).

Midluteal progesteron değeri 3 ng/mL olan veya siklusları düzensiz olan kadınlar sekonder amenore açısından değerlendirilmelidir ve öncelikle FSH, prolaktin (PRL), TSH istenmelidir (73).

#### 2.1.4.2.3. Ovaryan rezervin değeriendirilmesi:

Azalmış over rezervi oosit sayısı, kalitesi veya üreme potansiyelinde azalmayı ifade etmektedir. Ovaryan rezervi değeriendirmek için tek bir ideal test olmasa da çeşitli guidelinelar bulunmaktadır (74,75).

Menstrüasyonun 3. gününde FSH ve CCCT (klomifen sitrat challenge test) – Normal ovaryan fonksiyonu olan kadınlarda büyüyen foliküller estradiol ve inhibin B salgılayarak FSH değeriinin düşmesine neden olur. Over rezervi azaldığında ise negatif feed-back etkisi ortadan kalktığından FSH değeriinin yükselmesi beklenir. FSH değeriinin 10-15 IU/mL değeriinin üstünde olması azalmış over rezervi (2-3'ten az folikül sayısı veya  $\leq 4$  toplanan oosit) için yüksek spesifitedir (%83-100) (74). CCCT de siklusun 3. gününde FSH ölçüldükten sonra siklusun 5-9. günlerinde 100 mg klomifen sitrat (CC) uygulanması sonrasında 10. günde FSH ölçülmesine dayanır. Yüksek FSH düzeyi (>10-15 IU/mL) zayıf over rezervi sonucu azalmış over yanıtını gösterir (74,75). Bazal FSH ve antral folikül sayımına göre 10. gün FSH değeri ölçülmesi zayıf over yanıtını öngörmeye üstün olmaması nedeniyle CCCT önerilen bir test değildir (76).

Siklusun 3. gününde estradiol ölçümünün ovaryan rezervi ve ovaryan stimölasyona yanıtta gösterge olup olmadığı tartışmalı olsa da yapılabilmektedir (77,78). Normalde estradiol menstrüasyonun 2-4. gününde 50 pg/mL'den düşüktür, 60-80 pg/mL'den yüksek estradiol azalmış over rezervini gösterebilir (74). Yapılan bir retrospektif çalışmada IVF tedavisi altındaki hastalarda 3.gün estradiol düzeyi 80 pg/mL'den yüksek olanlarda tedavinin durdurulma oranı daha yüksek ve gebelik oranı düşük bulunmuş olup, estradiol düzeyi >100 pg/mL olanlarda hiç gebelik oluşmadığı görülmüştür (79)

AMH – TDF-beta ailesinden olan ve küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküllerden salgılanan bir hormon olup primordial oosit havuzunu gösterir ve yaş ile havuz azaldığı için düşer (75). IVF yapılan hastalarda stimölasyona yanıt olarak toplanan oosit sayısı ile AMH düzeyi korele olup, zayıf ve aşırı over yanıtını öngörebilecek bir biyomarkerdir (80) ve siklusun herhangi bir gününde ölçülebilmektedir (81).

Yapılan bir araştırmada IVF yapılan hastalarda önerilen cut-off değerleri (81);

- AMH < 0,5 ng/mL 3'ten az folikül oluşacağını öngörür.
- AMH < 1 ng/mL düşük bazal over rezervi ile kısıtlı oosit toplanmasını öngörür. GnRH agonisti gibi standart prosedürlerden ziyade daha agresif bir tedavi başlanabilir.
- AMH 1.0 – 3,5 ng/mL stimülasyona iyi yanıt gösterir.
- AMH > 3,5 ng/mL over rezervinin bol olduğunu göstermesinin yanında PCOS olan hastalarda görülebilir. OHSS ihtimali daha yüksektir.

Bunların yanında tvUSG ile görülen erken foliküler fazda (siklus 2-5. günleri) ovaryan foliküllerin (ortalama çapı 2-10 mm) sayısı ile antral folikül sayısı (AFC) değerlendirilebilmektedir ve bu sayı kontrollü ovaryan stimülasyon ile elde edilebilen ovaryan yanıt ile koreledir. Düşük AFC, total 3-6 antral folikül sayısı olarak tanımlanmakta ve IVF tedavisinde zayıf yanıt ile ilişkilidir (75).

#### **2.1.4.2.4. Tubal açıklığın değerlendirilmesi:**

Tartışmalı veriler olmasına rağmen bazı otoriteler tarafından HSG tubal açıklık için kaçınılmaz bir test olarak değerlendirilmektedir. Yapılan bir meta-analize göre sensitivitesi yalnızca %65, spesifitesi %83 olarak bulunmuştur. Distal tubal oklüzyonun ve majör distal tubal adezyonların değerlendirilmesinde spesifite ve sensitivitesi artmakla beraber proksimal tubal oklüzyonların değerlendirilmesinden sensitivitesi düşmektedir. HSG, peritubal adezyonları ve endometriozisi göstermede yetersiz kalabilmekte ve bu etiyolojilerin tanısında ve gerekirse tedavisinde diagnostik laparoskopi ve kromotubasyon uygulanabilmektedir (82).

#### **2.1.4.2.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi:**

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde SİS, HSG, 3 boyutlu USG ve histeroskopi yapılabilir. SİS, uterin kavitenin değerlendirilmesinde salt rutin USG'ye göre intrauterin adezyonları, polipleri ve konjenital anomalileri tespit edebildiğinden daha değerlidir. HSG tubal açıklığın değerlendirilmesinin yanında submukoz miyomlar, T-shaped uterus, polip, sineşi ve konjenital müllerian anomaliler gibi uterin kavite anomalilerinin değerlendirilmesinde de faydalıdır. HSG'de uterin septum görülen hastalarda 3-boyutlu USG, MRI, histeroskopi ve/veya laparoskopi gibi ileri değerlendirmeler yapılması gerekmektedir (83).

Şekil 1. Normal ve patolojik HSG görüntüleri  
(<https://radiopaedia.org/articles/hysterosalpingogram>)



Normal HSG



Septate uterus/Uterus didelphis



Asherman Sendromu



Tubal ligasyon (oklüzyon)

#### 2.1.5. Kadın İnfertilitesinde Tedavi

Tedavi öncesinde çiftlere bazı yaşam tarzı değişiklikleri yapmasının (sigara, alkol ve kafein kullanımının azaltılması/kesilmesi, hedef BMI değerine ulaşılması, 1-2 günde bir düzenli koitus sağlanması vb.) önerilmesi gerekmektedir. İnfertilitenin başlıca yönetimi, sebebi tanımlandıktan sonra reversible nedenlerin varlığında medikal veya cerrahi tedaviyle sebebin ortadan kaldırılması, irreversible sebeplerin varlığında ise yardımcı üreme tekniklerinden (ART), gamet donasyonundan veya taşıyıcı annelik gibi yöntemlere başvurulmasına dayanmaktadır (84). Tedavinin seçeneklerinden hangisinin seçileceğini etkileyen 4 major faktör bulunmaktadır: etektivite, tedavinin yükü (enjeksiyon sıklığı, kontrol muayene sayısı), güvenlik ve finansal yüküdür (85).

#### **2.1.5.1. Ovulatuvar bozukluklarda tedavi**

Ovaryan yetmezliğe bağlı olmayan oligoovulasyon ovulasyon indüksiyonu ile genellikle tedavi edilebilmekte ve bu çiftler normal çiftler oranında (bir siklusta gebeliğin oluşma oranı olan %15-25 oranında) fekundabiliteye sahip olabilmektedir (86).

##### **2.1.5.1.1. Kilo kontrolü:**

BMI >27 kg/m<sup>2</sup> ve amenorik olan kadınlarda kilo kaybı önerilmelidir. PCOS olan obez kadınlarda kilodan %5-10 kaybedilmesi ovülasyonu yerine getirmede %55-100 oranında etkilidir. BMI 17 kg/m<sup>2</sup>'den az, yeme bozukluğu veya yoğun egzersiz yapan kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizm (WHO class 1) gelişebileceğinden kilo alımı, diyet ve egzersiz modifikasyonu sağlanmalıdır (87). Fonksiyonel hipotalamik amenoresi olan kadınlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada yaşam tarzı modifikasyonları sonrasında %87 ovaryan fonksiyonların iyileşmesi sağlandığı görülmüştür (88). Bu gibi modifikasyonlara yanıt vermeyen kadınlarda pulsatil GnRH terapisi uygulanabilmektedir (89). Pulsatil GnRH endojen FSH ve LH üretimini artırır ve kontantrasyonlarını normal aralıkta tutar. Bu durum multifoliküler gelişim ve ovaryan hiperstimülasyon ihtimalini azaltır (90).

##### **2.1.5.1.2. Ovulasyon indüksiyon ajanları:**

Bu amaçla klomifen, aromataz inhibitörleri, gonadotropin terapileri kullanılabilir. CC, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup östrojen reseptörlerinin yarışmalı inhibitörüdür ve hedef dokuya göre hem östrojen agonisti hem antagonist olarak etki eder ve overlerden gonadotropin salınımını artırır. WHO class 1 ve 3 olanlarda sıklıkla etkisizken, WHO class 2 olanlarda efektifir (90). Gonadotropinleri ve östrojen seviyesini yükseltmesine rağmen, normal bir menstrüel siklusta olması gereken uterus volümü ve endometriyal kalınlık artışı çoğunlukla olmadığından gebelik oranları düşüktür (91). Klomifen sitrat tipik olarak siklusun 5. gününde başlayarak 5 gün boyunca 50 mg/gün şeklinde verilir, ovulasyon gerçekleşmezse 100 mg/gün olarak doz artırılabilir. Ovulasyon gerçekleşirse aynı doz 4-6 siklus boyunca uygulanabilir. Klomifen uygulamasının son gününden 5-12 gün sonra LH surge'ü gerçekleşir ve bu dönemde 1 hafta boyunca düzenli ilişki önerilir. Ovulasyon olup oluşmadığını gösteren üriner LH kitleri ile pozitif sonuç

görüldükten sonraki 14-26. saatte ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyondan 1 hafta sonra bakılan progesteron konsantrasyonunun  $>3$  ng/mL olması da ovulasyon gerçekleştiğine kanıttır. Kломifen ile ovulasyon oranı ise %80, kümülatif gebelik oranı %30-40 olarak bulunmuştur (92).

Letrozol yine PCOS hastalarında ovulasyonu sağlamak için kullanılabilen bir aromataz inhibitörü olup klomifene göre daha yüksek oranda doğum oranı sağladığı görülmüştür. Siklusun 3-7. günleri arasında, günlük 2,5 mg dozunda başlanıp ovulasyon gerçekleşirse aynı doz ile bir siklus daha uygulanması önerilmektedir. Ovulasyon gerçekleşmezse doz 5 mg/gün olarak değiştirilebilmektedir (max. doz: 7,5 mg). Letrozolün klomifene göre avantajları; multiple gebelik riskinin daha az olması, daha kısa yarı-ömüre sahip olması ile teratojeniteyi azaltması, endometriyum üzerinde direkt antiöstrojenik etkisinin olmamasıdır (93). ACOG, PCOS tanılı hastalarda önceden sadece BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda letrozolü ilk basamak tedavi olarak önermekteyken, şu an BMI'den bağımsız olarak tüm hastalarda ilk basamak tedavi olarak önermektedir (94) fakat aromataz inhibitörleri FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından infertilite tedavisinde henüz onay almamıştır.

Gonadotropin tedavisi ise klomifen, letrozol ve veya/insülin duyarlılaştırıcı ajanlara yanıtız WHO class 2 olan hastalarda ve WHO class 1 olan hastalarda uygulanabilmektedir. Postmenapozal kadınların idrarından ekstrakte edilen hMG (human menapozal gonadotropin), pürifiye üriner FSH (uFSH) ve son olarak rekombinant FSH (rhFSH) formları bulunmakta olup, hMG'de LH:FSH biyoaktivite oranı 1:1'dir. uFSH formunda bir miktar LH aktivitesi varken rhFSH'ta yoktur (90). Geleneksel gonadotropin tedavisinde FSH başlangıç dozu 150 IU/gündür fakat bu rejimde çoğul gebelik (%36) ve ovaryan hiperstimülasyon (%14) oranı yüksektir (95). PCOS hastalarında ise bu rejim terk edilmiş olup, bu hastalarda subkutanöz veya intramusküler 37,5-75 IU/gün FSH uygulanır ve 14 gün sonra USG'de veya serum estradiolde görülen bir yanıt yoksa haftalık dozun 37,5 IU artırılması (max. doz: 225 IU/gün) şeklinde tedavi uygulanmaktadır (low-dose, step-up). Normal ovulatuar siklusu taklit eden rejim ise high-dose, step-down protokolü olup 150 IU/gün şeklinde başlanıp  $>10$  mm dominant folikül gelişimi görüldükten sonra dozun 3 gün boyunca 112,5 IU/gün uygulandıktan sonrasında ise 75 IU/gün doza düşürülmesine dayanmaktadır. Ovaryan yanıtın değerlendirilmesi 2-3 günde bir bakılan tvUSG ile en

az bir matür folikülün (15-18 mm) görülmesi ve/veya her folikül için serum estradiol konsantrasyonunun 200 pg/mL olması şeklinde değerlendirilmekte ve bu durumda 5000-10000 IU hCG ovulasyonu tetiklemek için uygulanmaktadır (90).

#### **2.1.5.1.3. Diğer ajanlar:**

**Metformin** – PCOS olan kadınlarda insülin direnci sıklıkla görülmektedir ve metformin ile hiperinsülinemisinin düzeltilmesi menstrüel siklusların düzenlenmesini ve spontan ovulasyon gelişme ihtimalini artırmaktaysa da canlı doğum oranı, klomifen tedavisiyle elde edilen canlı doğum oranı kadar yüksek değildir (87).

**Laparoskopik ovaryan drilling** – PCOS hastalarında diyatermi veya lazer ile L/S ovaryan drilling ovulasyonu indükleyebilmektedir. PCOS tanılı subfertil anovulatuvar hastalar için 6 randomize çalışmayı içeren Cochrane derlemesinde ovaryan drillingden 6-12 ay sonraki gebelik oranları ve birincil tedavi olarak gonadotropinlerle 3-6 ay boyunca uygulanan ovulasyon indüksiyonu arasındaki gebelik oranları benzer olarak değerlendirilmiştir (96).

**Dopamin agonistleri** – Hiperprolaktinematik anovulatuvar hastalarda bromokriptin gibi dopamin agonistleri kullanılabilmektedir (87).

#### **2.1.5.2. Tubal faktöre bağlı infertilitede tedavi**

Fimbriyoplasti, fimbrial adezyonların açılması veya fimbriyal striktürlerin dilatasyonu ve neosalpingostomi gibi cerrahi girişimler en çok distal tubal obstrüksiyona bağlı infertilitesi olan hastalarda etkilidir (87). Bilateral proksimal tubal obstrüksiyonu olan hastalarda ise rekonstrüktif tubal cerrahiler çok etkili olmamasının yanında ektopik gebelik riskini de artırmaktadır (%20) (97). Bu sebeple bu hasta grubunda IVF en uygun seçenektir (87). Unilateral proksimal tubal obstrüksiyonu olan hastalarda kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (COH) ve IUI yapılan hastalarda, bilateral tubaları açık açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda uygulanan COH+IUI tedavisi uygulanan hastalardaki gebelik oranları ile benzer bulunmuştur (98). Bu sebeple bir sebeple IVF uygulanamayan hastalarda COH+IUI bir seçenek olarak değerlendirilebilmektedir (87).

### 2.1.5.3. Endometriozise bağlı infertilitede tedavi

Endometriozise bağlı subfertilitesi olan kadınlarda geri döndürülebilir sebeplerin belirlenmesi ve tedavi edilmesi sonrasında çeşitli tedaviler ardışık olarak uygulanmaktadır: endometriozisin cerrahi rezeksiyonu, ovulasyon indüksiyonu ile IUI ve ART. Bu basamaklı tedavi yaklaşımı multiple faktörlerin (belirgin erkek faktörü, azalmış over rezervi, pelvik faktörler gibi) olmaması durumunda uygulanmaktadır. Bu durumlarda direkt IVF tedavisine başlanabilmektedir (87). Endometriozise bağlı belirgin ağrı, dismenore, dispareni gibi semptomları olan ve önceden cerrahi tedavi yapılmamış hastalarda L/S ile endometriotik odakların ablasyon veya eksizyonu önerilmekte olup hem semptomları hem de gebelik oranlarını tanısallaparoskopiyegöre iyileştirdiğı görülmüştür (99,100). Önceden cerrahi tedavi uygulanmış olan endometriozis hastalarında eğer şiddetli ağrı gibi semptomlar yoksa infertilitenin tedavisi için cerrahi müdahale önerilmemekte olup cerrahi, semptomları azaltsa bile fertilitayı belirgin artırmadığı görülmüş ve ART tedavilerinin başarısının cerrahiden daha etkili olduğı görülmüştür (99, 101). İnfertilite ve asemptomatik endometriozisi olanlarda ART önerilmektedir (99). Asemptomatik endometriozisin infertilite üzerindeki etkisi net değildir ve cerrahi gerektirmemektedir (102). Ovaryan endometriomaların eksizyonunun subfertil hastalarda spontan gebelik oranlarını iyileştirmesine rağmen, ART öncesinde rutin cerrahi yapılmasının canlı gebelik sonuçlarını iyileştirmemesi ve muhtemel over rezervi üzerindeki muhtemel negatif etkisi nedeniyle cerrahi önerilmemektedir (102). Evre I/II endometriozis olan 35 yaşından küçük kadınlarda 6 ay boyunca doğal konsepsiyon önerilmekte, 6 ay sonra gebelik oluşmazsa klomifen sitrat/letrozol ile ovulasyon ve birlikte IUI önerilebilmektedir (102). 35 yaşında ve 35 yaşından büyük kadınlarda ise ART önerilmekte ve direkt ART tedavisi uygulanmasının gebe kalma süresini kısalttığı görülmüştür (103). IVF tedavisi, evre III/IV endometriozisi olan hastalarda da siklus fekunditesini artırmaktadır (104).

#### **2.1.5.4. Uterin faktörlere bağı infertilitede tedavi:**

Farklı görüşler olsa da submukozal ve intrakaviter komponenti olan leiomyomların gebelik oranlarını düşürdüğü ve rezeksiyonunun gebelik oranını artırdığı görülmüştür (37,38). İntrauterin sineşiler ve septum infertiliteye neden olabilen uterin sebeplerden olup, yapılan iki retrospektif çalışmada adezyonların lizisinin ve uterin septum rezeksiyonunun gebelik kayıplarını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (105,106).

Yapılan bir çalışmada endometriyal polipi olan subfertil kadınlarda IUI öncesinde histeroskopik polipektomi yapılmasının gebelik oranını belirgin olarak artırdığı tespit edilmiştir. Bu veriye bağı olarak anormal uterin kanamaya sebep olmasa bile poliplerin eksizyonu önerilmektedir (107).

#### **2.1.5.5. Servikal faktöre bağı infertilitede tedavi:**

Yetersiz ya da anormal servikal mukus fertilitayı olumsuz etkileyebilmektedir. Servikal faktöre bağı infertilitesi olan hastalarda ilk seçenek tedavi IUI olup IUI tedavisi başarılı olmazsa ikinci seçenek IVF tedavisidir (87).

#### **2.1.5.6. ART/YÜT (Yardımcı üreme teknikleri)**

YÜT; oositlere, spermilere ya da embriyoya üreme amaçlı laboratuvar ortamında yapılan tüm müdahalelerdir. Bu tanım IVF ve embriyo transferi, ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu), embriyo biyopsisi, PGT (preimplantasyon genetik test), tubalara gamet/zigot transferi, gamet/embriyo kriyoprezervasyon gibi tüm işlemleri kapsamaktadır. IVF, oosit oluşturmak için ovaryan stimölasyon, oosit toplanması, in-vitro inseminasyon ve sonuç olarak gelişen embriyonun uterusu transferi işlemi, ICSI ise oosit sitoplazmasına tek bir spermin enjeksiyonunun yapıldığı işlemidir. IUI, laboratuvarıda işleme uğraşmış spermin uterusu yerleştirilmesi işlemidir (108).

#### 2.1.5.6.1. Intrauterin inseminasyon (IUI)

Intrauterin inseminasyon prosedürü için ovulasyon olması, en az bir tubanın açık olması, hareketli sperm sayısının yeterli olması, tanılı veya şüpheli aktif servikal, intrauterin veya pelvik enfeksiyon olmaması gerekmektedir. Seksüel disfonksiyon, HIV veya hepatit gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi cinsel ilişkiden kaçınılabilen durumlarda olduğu gibi servikal faktöre ya da hafif erkek faktörüne bağlı infertilitede de uterin kaviteye ulaşan sperm sayısının artırılması amacıyla kullanılabilir. Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, açıklanamayan infertilite veya hafif endometriozisi olan hastalar dahil, IUI tedavisinin gebelik sonuçlarının planlı cinsel ilişkide elde edilen gebelik sonuçlarından daha yüksek olduğu görülmüş olup bu hasta grubunda IVF tedavisinden önce yapılan maliyet etkin bir tedavidir (109).

IUI tedavisinde genellikle taze spermler kullanılmakta ve semen örneği 2-3 günlük cinsel perhizden sonraki sabah mastürbasyon ile lubrikanlar (spermler üzerine toksik) kullanılmadan elde edilmekte ve steril kapta toplanmaktadır (110,111). Toplanan semenden spermlerin işlenmesi sürecinde “yüzdürme” ve “yoğunluk gradyanlı santrifüjleme” olarak iki teknik kullanılmakta olup santrifüj tekniğinde elde edilen hareketli sperm oranının daha yüksek olması sebebiyle oligospermi ve asthenospermi olan hastalarda bu metot tercih edilebilmektedir (112). Bu işlemler spermin, uterin kasılmalara ve nadiren anafilaksiye sebep olabilecek prostoglandinden zengin prostat sekresyonundan ayrıştırılması nedeniyle önemlidir (109).

Ani LH artışı serumda ovulasyondan 36 saat önce serumda, 24 saat önce ise idrarda tespit edilebilmektedir. Oosit fertilizasyonu ovulasyondan sonraki 24 saate kadar gerçekleşebilmekte, sperm ise kadın genital sisteminde 48 saate kadar kalarak fertilizasyonu gerçekleştirebilmektedir. Stimülasyon yapılmayan sikluslarda en maliyet etkin yöntem idrarda ovulasyon tespit eden kitlerde ovulasyonun gözlemlendiği sabahdan sonraki gün inseminasyon yapılmasıdır (109).

Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda kontrollü over stimülasyonu ile IUI yapılmaktadır ve ovulasyon için öncelikle klomifen sitrat, başarısızlık durumunda ise letrozol, gonadotropinler, sonrasında ise IVF tercih edilmektedir (113). Ovulasyon yapılan hastalarda klomifen sitrat 100 mg/gün dozunda siklusun 3 veya 5. gününde başlanarak ardışık 5 gün, letrozol ise 5 mg/gün dozunda siklusun 3-7. günlerinde

başlanarak ardışık 5 gün uygulanmaktadır (114). Siklusun 10-12. gününde idrarda LH tespiti, bunu yapamayan hastalarda ise serumda 12. günde LH tespiti yapılmakta ve pozitiflik görüldükten sonraki gün IUI işlemi gerçekleştirilmektedir (109). Spontan ovulasyon sonrasında yapılan IUI işlemi ile elde edilen gebelik oranları, hCG ile ovulasyon sağlandıktan sonraki IUI işlemine göre daha yüksek bulunmuştur (115).

İleri yaşta olan veya azalmış over rezervi olan genç kadınlarda klomifen yerine enjektabl gonadotropinler (rFSH) IVF tercih edilmektedir (116). Siklusun 2-3. gününde rFSH başlandıktan sonra serum estradiol ölçümü yapılması ya da tvUSG ile 15-18 mm çapında en az bir matür folikülün görülmesi sonrasında 5.000-10.000 IU hCG uygulandıktan 36 saat sonra IUI işlemi yapılmaktadır (90, 109). GnRH antagonistlerinin rFSH ile kullanımının, prematür luteinizasyonu önlemesi ile gebelik oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (117). Randomize kontrollü çalışmaların analizi ise; ovulasyon indüksiyonu ve IUI işleminden sonra vajinal progesteron desteğinin daha yüksek canlı doğum oranları sağladığını göstermiştir (118).

#### **2.1.5.6.2. In-vitro fertilizasyon (IVF)**

IVF tedavisinin endike olduğu infertilite sebepleri; tubal faktör, şiddetli erkek faktör infertilitesi, azalmış over rezervi, primer ovaryan yetmezlik ve PGT gerekliliğidir. Ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis, açıklanamayan infertilite gibi etiyolojilerde öncelikle daha az invaziv ve az maliyetli tedavilerin uygulanmasından sonra gebelik gerçekleşmemesi durumunda da IVF tedavisinden yararlanılabilmektedir.

**IVF tedavisine yanıtı etkileyen faktörler:** En önemli faktör yaş olup özellikle 40 yaşından sonra IVF başarısı düşmektedir ve erken haftada fetal kayıplar artmaktadır (119). Bunun yanında düşük over rezervi, hidrosalpinks, sigara ve madde kullanımı da IVF başarısını azaltmaktadır (108). Çalışmalar göstermiştir ki; hidrosalpinks olan kadınlarda IVF öncesi salpinjektomi yapılan hastalarda gebelik oranlarını artırmakta olup bu nedenle önerilmektedir (120). Submukozal miyomlar (FIGO tip 0, 1 ve 2) IVF başarısını düşürmekle birlikte miyomların eksizyonunun IVF başarısına olumlu etkisi olup olmadığı henüz teyit edilememiştir (121). Endometrioma ve endometriozisi olan kadınlar ile diğer nedenlere bağlı infertilitesi olan kadınlarda ART sonucu elde edilen klinik gebelik ve canlı doğum elde

etme başarısı benzer bulunmuş olup (122), endometriozis cerrahisinin ART sonuçlarını artırmaması üstelik ovaryan rezerve zarar vermesi sebebiyle rutin cerrahi müdahale gerekliliği tartışmalıdır (108). Önceden canlı doğum öyküsü olan kadınlarda IVF başarısı ihtimali artarken, önceki abortusların başarı miktarını önemli oranda azalttığı görülmemiştir (119). Önceki IVF tedavisi başarısızlığı dördüncü kez IVF tedavisine kadar IVF tedavi başarısızlığını düşürmemektedir (123). Bunun yanında obez kadınlarda normal kilodaki kadınlara göre IVF başarısı düşüktür (124).

IVF tedavisi planlanan hastalarda, tedavi sırasında beklenen over yanıtları değerlendirilir. Bologna kriterlerine göre şu 3 kriterden en az 2'sinin olması düşük over yanıtını predikte eder: yaş $\geq$ 40, önceki ovaryan stimülasyon protokolünde  $\leq$ 3 oosit toplanması, düşük ovaryan rezerv testleri (AFC  $<$ 5-7 folikül veya AMH  $<$ 0,5-1,1 ng/mL) (125). Yapılan bir meta-analizde, düşük ovaryan yanıtı hastalarda ovaryan stimülasyonda GnRH agonist ve antagonist protokollerde benzer gebelik oranları ve siklus iptalleri olduğu görülmeye rağmen, önceki IVF siklusunda zayıf over yanıtı görülmüş olan hastalarda GnRH agonistleri kullanımı önerilmektedir (126). OHSS gelişimi için yüksek bir gösterge olan yüksek ovaryan yanıt beklenen hasta grubu şunlardan en az birini içerenlerdir: AMH  $>$  21,4 nmol/L (3 ng/mL), AFC  $>$ 16, PCOS tanısı almış olmak (127). Yüksek ovaryan yanıt ise cut-off değeri pek çok çalışmada ovulasyon tetikleme gününde boyutu  $\geq$ 11 mm olan  $>$ 13 folikül sayısı olarak değerlendirilmiştir. Buna ek olarak estradiol düzeyi ( $>$ 700 pg/mL) ve 15-20 oositten fazla toplanması da yüksek over yanıtını gösterebilmektedir. Bu ön göstergeler ise kullanılacak tedavi protokolünü belirlemektedir (bkz. Şekil 2) (127).

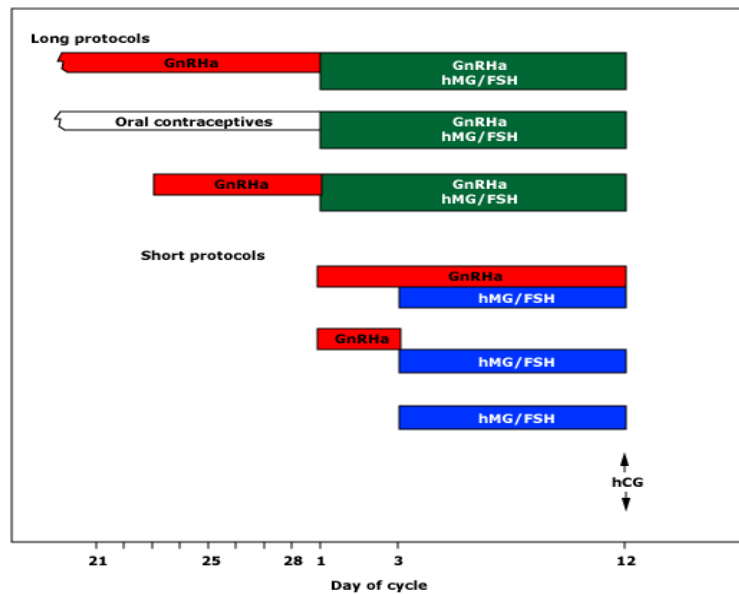
### **Ovaryan stimülasyon protokolleri:**

**GnRH agonist (long) protokol:** Long-GnRH agonist protokolü tipik olarak iyi ovaryan rezervi olan hastalarda uygulanır ve 2 bölümü vardır: hipofizden LH salınımının baskılanması ve sonrasında ovaryan stimülasyon. Planlanan ovaryan stimülasyondan önceki siklusa (yaklaşık 2 hafta boyunca ya da down-regülasyon gerçekleşene kadar) hipofiz baskılanmasına başlanır. ABD'de yaygın kullanılan rejimde GnRH agonisti (leuprolid) uygulanmadan önce oral kontraseptifler ya da noretindrone asetat, 5-7 gün boyunca günlük peroral uygulandıktan sonra yaklaşık 1 hafta boyunca 0,5-1 mg leuprolid ile oral kontraseptif/noretindrone asetat verilir. Over

stimülasyonuna başlanmadan önce en az 10 gün ve stimülasyon boyunca hCG uygulanana kadar (ortalama yine 10 gün) uygulanmaya devam edilir. Avrupa’da yaygın kullanılan yaklaşımda ise yüksek doz depo formu tek doz olarak uygulanır. Down-regülasyon, serum estradiol değerinin 30 pg/mL olarak ölçülmesi ile değerlendirilir (128).

Ovaryan stimülasyon için hMG, FSH ya da her ikisi birden 150-450 IU/gün dozunda subkutan olarak uygulanır. İyi ovaryan yanıt beklenen hastalarda daha düşük doz gerekmektedir (128).

**GnRH agonist flare (short) protokol:** GnRH short protokol, ovaryan stimülasyona zayıf yanıtı olanlarda hipofiz üzerindeki ilk agonistik yanıtın ovaryan stimülasyonu desteklemesi amacıyla kullanılabilmektedir (flare effect). Sonrasında ise gonadotropin-gonadal aksın down regülasyonu gerçekleşir (stimülasyonun 5. gününde). Bu rejimde yaygın olarak leuprolid 40 mcg siklusun 2. gününde ya da son oral kontraseptiften 3-5 gün sonra başlanarak günde 2 kez uygulanmakta ve genellikle 450 IU FSH veya hMG ile kombine edilmektedir. Sadece FSH ile indüksiyon yapılıyorsa önde giden folikül 14 mm boyuta ulaştığında LH desteği de sağlamak amacıyla düşük doz hCG de tedaviye eklenebilmektedir (128).



Şekil 2. Ovaryan stimülasyonda kullanılan farklı yaklaşımlar (GnRHa: GnRH agonist analogları) (129)

## GnRH antagonist protokolü:

GnRH antagonistleri daha hızlı hipofiz desensitizasyonuna neden olmaktadır. Düşük ovaryan yanıt beklenen hastalarda, oral ovulasyon indüksiyon ajanları ile kombine olarak kullanılabilir. GnRH antagonistleri fixed ya da flexible protokol olarak uygulanabilir. Flexible protokolde öncü folikülün en geniş çapı yaklaşık 14 mm olduğunda, fixed protokolde ise siklusun belli bir gününde (genellikle 6. gün) GnRH antagonistleri başlanmakta ve hCG uygulanana kadar kullanılmaktadır (128).

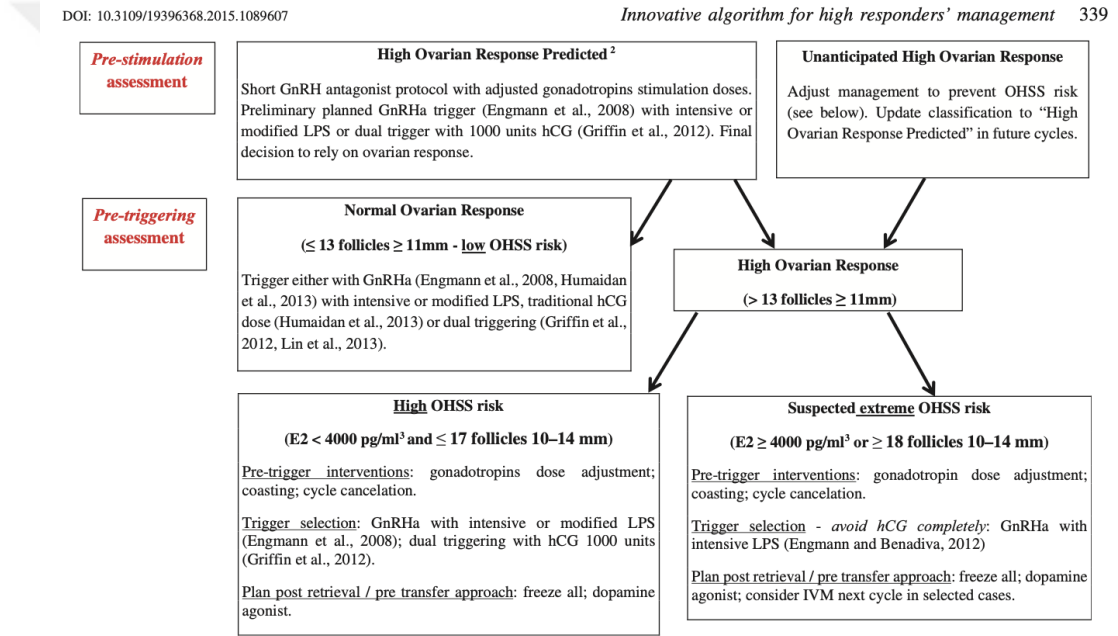


Figure 2. Classification and clinical management of the high ovarian response continuum. Positive and negative predictive values as well as level of evidence are presented in Supplemental Table 1. <sup>1</sup>One of the following: AMH > 3 ng/ml, AFC > 16, PCOS/PCOM, previous high response (OHSS, cycle cancellation or coasting) [Engmann et al. 2008; Humaidan et al. 2013; Nastri et al. 2015]. <sup>2</sup>~14,700 pmol/L. GnRH: Gonadotropin releasing hormone; GnRHa: Gonadotropin releasing hormone agonist; LPS: luteal phase support; hCG: human chorionic gonadotropin; PCOS: polycystic ovary syndrome; AMH: anti-müllerian hormone; AFC: antral follicle count; PCO: polycystic ovary; US: ultrasound; OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome; E2: estradiol.

### Şekil 3. Yüksek over yanıtlı hastaların yönetimi (127)

### **Ovulasyonun tetiklenmesi:**

Ovulasyon, ovaryan foliküller olgunlaştığında (2-3 folikülün ortalama çapı 16-18 mm olduğunda ya da her dominant folikül başına serum estradiol düzeyi 200 pg/mL olduğunda tetiklenmekte ve bu işlem için hCG (üriner veya rekombinant) ve/veya GnRH agonistleri kullanılmaktadır. hCG, LH reseptörlerine bağlanarak ovulasyon kaskatını indükler. hCG, GnRH agonist protokolü uygulananlarda, GnRH agonistlerine yanıt veremeyecek hastalarda (hipotalamik amenore), OHSS riski düşük olanlarda ve taze embriyo transferi olacak olan hastalarda önerilmektedir (128). Üriner veya rekombinant hCG preparatlarının son foliküler olgunlaşmanın indüklenmesi üzerindeki klinik sonuçları benzer bulunmuştur (130). 250 mcg rekombinant hCG, standart doz üriner hCG (5000-10.000 ünite) ile eşdeğer bulunmuştur (131). GnRH agonistleri ise artmış OHSS riski olan, GnRH antagonist protokolleri uygulanan hastalarda OHSS riskini azalttığı için kullanılmaktadır fakat GnRH agonistleri ile tetiklenen ovulasyon sonrasında eğer luteal destek de sağlanmadıysa, daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları olduğu görülmüştür (132).

### **Oosit toplanması ve in vitro fertilizasyon:**

Ovulasyon tetiklendikten 34-36 saat sonra transvajinal ultrason eşliğinde folikül aspirasyonu yapılmaktadır. Toplanan oositler spermatozoalar ile kültür ortamında karıştırılır (128). Bir çalışmada normal spermiler ile yapılan IVF sonrasında fertilizasyon başarısızlığı insidansı %16, bu hastalarda tekrarlayan başarısızlık olma ihtimali ise yaklaşık %29'dur (133). Geçmişte fertilizasyon başarısızlığı olan veya şiddetli erkek faktörüne bağlı infertilitesi olan hastalarda mikromanipülasyon veya intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) uygulanmaktadır (134).

### **Embriyo yönetimi ve transferi:**

Fertilizasyonun gerçekleştiği, inseminasyon ya da ICSI işleminden 18 saat sonra zigotta iki çekirdekli pronükleus görülmesi ile anlaşılmaktadır. Fertilizasyondan sonra blastomerler her 12-14 saatte bir bölünür, böylece oosit toplanmasından yaklaşık 72 saat sonra embriyo 8 hücreli yapıya ulaşır. Oosit toplanmasından 2-4 gün sonraki embriyolar 4-8 hücre içerir ve klivaj evresi embriyoları olarak adlandırılır. Bu embriyoların transferi oosit toplanmasından yaklaşık 72 saat sonra yapılır. Oosit

toplanması işleminden 5-7 gün sonraki embriyolar ise blastokist evresi embriyoları olarak adlandırılır ve 5.günde transfer edilir (128).

Embriyo hatching (tomurcuklanma), embriyonun yaklaşık 5-6. günde genişlemesi ve son olarak endometrium yüzeyine tutunmasını sağlamak amacıyla zona pellucidanın yıkılması işlemidir. Assisted hatching (yardımcı tomurcuklama) işlemi ise embriyonun 3. gününde zona pellucidanın laboratuvar ortamında mekanik ya da kimyasal olarak manipüle edilmesi ve bu işlemden 3 gün sonra zonanın açılmasını kolaylaştırmasıdır. Bu işlemin 40 yaşından büyük ve iki veya daha fazla başarısız IVF denemesi olan kadınlarda gebelik oranlarını iyileştirdiği görülmüştür (135).

Taze embriyo transferinden sonra 200 mg mikronize progesteron desteği 10. haftaya kadar günde iki kez intravajinal olarak uygulanmalıdır. Bazı uzmanlar ise günde iki kez 100 mg intravajinal progestin ya da günde 1-2 kez jel olarak önermektedir. Donmuş embriyo transferinden sonra ise ilk trimester sonuna kadar östrojen ve progesteron desteğine devam edilmelidir. Serum hCG ölçümü ise oosit toplandıktan en erken 12 gün sonra yapılmalıdır (128).

*Tablo 2. Klivaj evresi embriyoların skorlama sistemi (D2: 4 blastomer, D3: 8 blastomer sayısına ek olarak) (136)*

| GRADE | SKOR  | TANIM                                                                                                                                         |
|-------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | İyi   | <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;%10 fragmentasyon</li><li>• Blastomerler eşit boyutlarda</li><li>• Multinükleasyon yok</li></ul>  |
| 2     | Orta  | <ul style="list-style-type: none"><li>• %10-25 fragmentasyon</li><li>• Çoğu hücre eşit boyutta</li><li>• Multinükleasyon yok</li></ul>        |
| 3     | Zayıf | <ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;%25 fragmentasyon</li><li>• Hücre boyutları eşit değil</li><li>• Multinükleasyon mevcut</li></ul> |

## **2.2. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE**

### **2.2.1. TANIM VE TANI**

Açıklanamayan infertilite, çiftlerin tam değerlendirilmesi sonucunda tespit edilebilen bir infertilite sebebinin bulunamadığı infertilitedir. Folikül gelişiminde, ovulasyonda ya da luteal fazda görülen minimal değişimler, sperm konsantrasyonu ya da motilitesinin alt sınırdan olması, implantasyon başarısızlığı, minimal servikal değişiklikler, sperm ve yumurta transport veya etkileşiminde görülebilen patolojiler altta yatabilecek sebepler olarak düşünülmüştür (4-6, 137).

### **2.2.2. YÖNETİM**

#### **2.2.2.1. Ekspektan yönetim:**

Aktif bir tedavi uygulanmadan ekspektan yaklaşım yapılabilen olup bu yönetimin sonucunu belirleyebilecek en önemli faktör kadının yaşıdır. İyi prognoza sahip çiftlerde (genç yaş, bilateral tubal faktör ve sperm patolojileri olmayan) gebelik oranları gonadotropinler ile yapılan IUI tedavisinin sonuçları ile benzer bulunmuştur (138). Açıklanamayan infertilite sebebiyle takip edilen çiftlerde kadının yaşının 32'den küçük olduğu durumlarda ve oosit tükenmesi ile ilgili endişe bulunmadığında bu yöntem uygulanabilmektedir (139).

#### **2.2.2.2. Yaşam tarzı değişiklikleri:**

Kadın partner BMI değerinin 20 ile 27 kg/m<sup>2</sup> arasında olması, günlük kafein tüketiminin 250 mg'a düşürülmesi (2 kupa) ve haftalık alkol tüketiminin dört standart alkol miktarından aza indirilmesi ve çiftlerin sigara kullanımının kesilmesi için teşvik edilmelidir (140).

#### **2.2.2.3. Düşük maliyetli uygulamalar:**

Tek başına IUI tedavisi ekspektan yönetime üstün değilken, ovaryan stimülasyon ile kombine edildiğinde etkin bir tedavidir. 900 kişinin katıldığı geniş kapsamlı klinik bir çalışmada, intraservikal sperm inseminasyonu (ICI) yapılan grupta gebelik oranı ekspektan yönetim ile benzer görülmüş (%2), FSH ve ICI ya da FSH ve IUI tedavisi uygulananlarda gebelik oranları diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (6).

Açıklanamayan infertilitede tek başına klomifen sitrat tedavisi etkin değilken, IUI ile kombinasyonu gebelik sonuçlarını iyileştirmektedir (141). Klomifen, letrozole veya gonadotropinlerin IUI ile kombine edildiği bir çalışmada, gebelik oranlarının klomifenle %28, letrozole %22, gonadotropinlerle %36 bulunmuş fakat en yüksek çoğul gebelik oranı da gonadotropinler ile tedavide görülmüştür (114).

#### **2.2.2.4. Yüksek maliyetli uygulamalar:**

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI yapılan hastalarda çoğul gebelik oranının yüksekliği, oral ovulasyon stimülasyonu ajanlarına göre üstünlüğünün görülmemesi ve IVF tedavisinin etkinliği değerlendirildiğinde, IVF tedavisi klomifen ile IUI tedavisine yanıtız hastalarda gonadotropin tedavisinden üstündür (141).

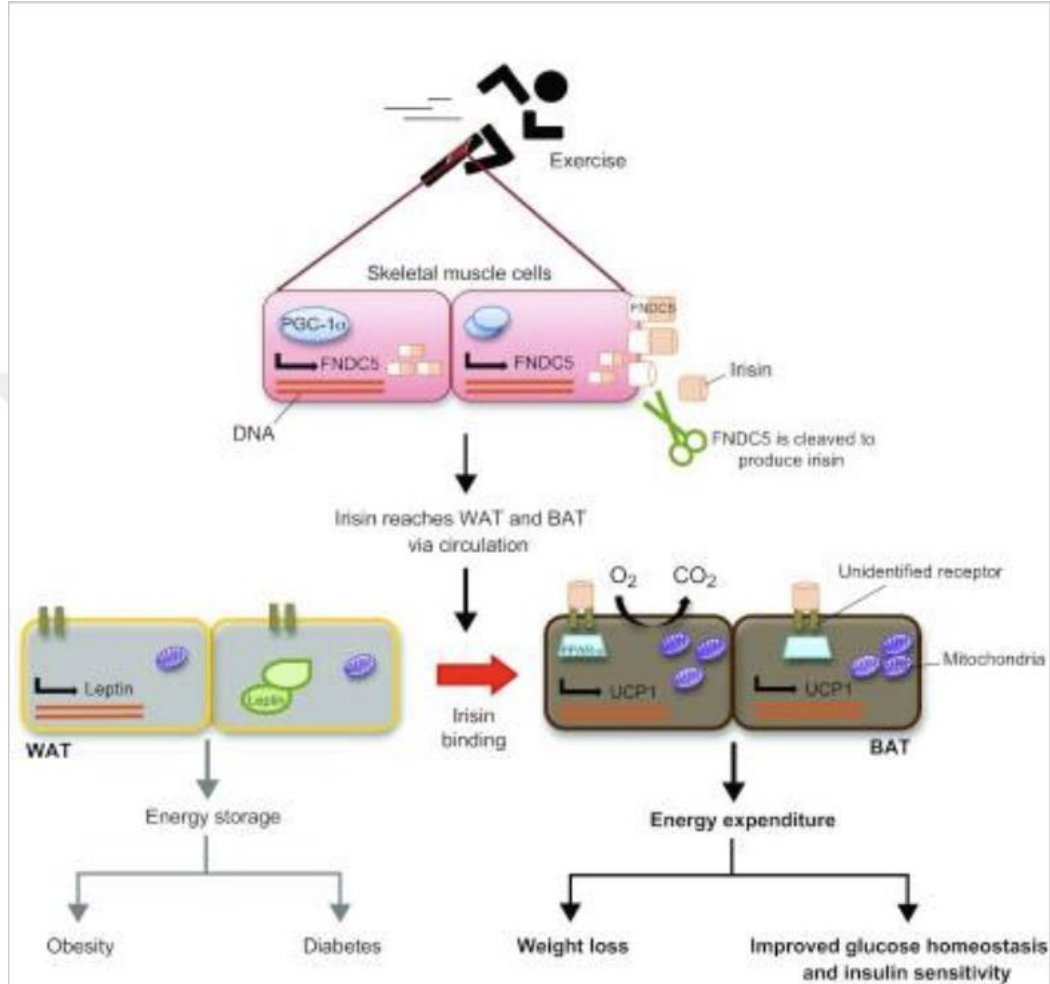
### **2.3. İRİSİN HORMONU**

İrisin, egzersiz sonrası özellikle kas dokudan salgılanan, beyaz adipöz dokuyu kahverengi adipöz dokuya dönüştürerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir miyokindir (9). Beyaz yağ doku, memelilerde başlıca trigliserid ve yağ asitlerini depolayan ve mitokondriden fakir bir dokudur (142). Bunun zıddı olarak, kahverengi yağ doku enerji harcanmasında görevli, mitokondriden zengin bir dokudur (143).

#### **2.3.1. İrisinin yapısı ve sentezi**

İrisin 112 aminoasitten oluşan, 12 kDA (kilodalton) moleküler ağırlığa sahip bir proteindir ve kas dokudan ilk kez 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (9). İrisin, FDNC5'in (fibronektin tip-III domain 5) N-terminal fragmanından proteoliz sonrası irisin oluşur (144). FNDC5 proteininin N-terminal fragmanından proteolitik aktivite ile dolaşıma irisin salınır. FDNC5, FRCP2 ve Pep olarak da adlandırılmaktadır ve ilk kez 2002 yılında iki farklı grup tarafından keşfedilmiştir (145,146). FDNC5'in ekspresyonu kaslarda egzersiz sonrası PGC1- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ /PPAR $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$ ) ekspresyonunun aracılığıyla gerçekleşir. PGC-1 $\alpha$  biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasını programlar ve farklı hücre tiplerinde oksidatif metabolizmada rol alır. FNDC5 kahverengi yağ dokudaki Elovl3, Cox7a, Otop1 genlerini upregüle ederken, beyaz yağ

dokuda ise leptini downregüle eder. FDNC5 bir membran proteini olup ürünü irisindir (147). İrisin beyaz yağ dokuda UCP1 (uncoupling protein 1) ekspresyonunu stimüle ederek beyaz yağ dokunun kahverengiye dönüşümünü uyarır (9).



Şekil 4. Beyaz adipöz dokunun kahverengi adipöz dokuya dönüşümü (148)

### 2.3.2. Egzersiz ve irisin

Boström ve arkadaşları, fareler üzerinde yaptığı çalışmalarda FDNC5'in ürünü olan irisinin bir egzersiz proteini olduğunu ve beyaz adipöz dokuyu kahverengiye dönüştürdüğünü ve bu yıkımın ATP üretiminden ziyade ısı üretimine neden olduğunu göstermiştir (9). Aerobik egzersizin iskelet kasında oksijen tüketimini (VO<sub>2</sub>) zirveye çıkardığı ve zirve VO<sub>2</sub> değeri olan hastalarda FDNC5 ve PGC1-α düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (149). Nondiyabetik olan deneklerde 10 haftalık aerobik

egzersiz programı öncesi ve sonrası irisin düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışmada dolaşımdaki irisin düzeyinin egzersiz sonrası 2 katına ulaştığı gösterilmiştir (150). Aydın ve arkadaşlarının genç ve yaşlı fareler üzerinde yaptığı çalışmada yine egzersiz sonrası irisin düzeylerinin arttığı ve bu artışın genç farelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (151).

### 2.3.3. İrisin ve metabolizma

İrisin düzeyinin erkeklerde kadınlardan, obezlerde kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür (152). Aynı zamanda dolaşımdaki irisin düzeyinin artışının, obezitede hiperglisemiye bağlı kompanzatuvar bir yanıt olduğu düşünülmüştür (152) fakat bu durum aynı zamanda tıpkı leptin (153) ve insüline (154) olduğu gibi irisine de duyarlılıkta da azalmaya neden olur. Kilo kaybıyla dolaşımdaki irisin düzeyinin azalması da muhtemel kas kitlesindeki azalma ile ilişkilendirilmiş (155) ve irisinin vücut yağ kitlesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmüştür (147,156). İrisin ile BMI arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar dolaşımdaki irisin düzeyi ve BMI arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişken (152,156,157,158) bir grup araştırmacı ise ters korelasyon (159) olduğunu değerlendirmiştir (147). Liu ve arkadaşlarının 150 tip-2 DM ve 70 kontrol grubu içeren çalışmasında irisin düzeyinin tip-2 DM tanılı hastalarda belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (160). Aynı zamanda irisinin metabolik hastalıklara sahip olan hayvan ve insanlara uygulanmasının insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını artırdığı görülmüştür. İnsülin rezistansı ve irisin arasındaki ilişkinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olup ileri çalışmalar gerektirmektedir (161).

İrisin ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiye bağlı olarak PCOS ile irisin arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Abalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PCOS hastalarında serum irisin konsantrasyonu kontrol grubundan belirgin şekilde düşük bulunmuştur (162). Başka bir çalışmada ise PCOS hastalarında serum irisin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (163). Yapılan bir meta-analizde irisin düzeyinin yine sağlıklı insanlardan yüksek olduğu görülmüş fakat insülin rezistansı ile irisin düzeyleri arasında belirgin korelasyon görülmemiştir (164).

Çalışmalar insanlarda vücut sıvılarında (plazma/serumda, tükürükte, sütte ve serebrospinal sıvı gibi) irisin varlığını keşfetmişlerdir (13, 165, 166). Aynı zamanda folikül sıvısında da irisin varlığı ilk kez Acet ve arkadaşlarının çalışmasında görülmüştür (15).

#### **2.3.4. İrisin ve infertilite**

Yapılan pek çok çalışmada irisin ile infertilitenin ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Daudon ve ark. yaptığı çalışmada irisin prekürsörü olan FDNC5'in integrin reseptörlerinin ovaryan granüloza hücrelerinde steroidogenezi düzenlediği ve buna bağlı olarak hem kadınlarda hem de rodentlerde uterin ve plasental fonksiyonlarda iyileşmeye neden olabileceği düşünülmüştür. Düşük irisin konsantrasyonunun azalmış estradiol ve artmış progesteron sekresyonuna neden olarak granüloza hücrelerinde proliferasyonun azalmasına ve folikül kalitesinin bozulmasına neden olacağı belirtilmiştir (167). Yine yapılan başka bir çalışmada IVF prosedürü esnasında toplanan folikül sıvılarındaki granüloza hücreleri pürifiye edilip, 1-3 gün boyunca irisin ve leptin hormonları uygulandıktan sonra her iki hormonun da granüloza hücrelerindeki bazı enzimlerin mRNA ekspresyonu artırdığı gözlemlenmiştir (168). Bu iki çalışma da irisinin ovaryan steroidogenez ve kadın üreme fonksiyonlarında direkt rolü olabileceğini göstermektedir. İdiopatik infertiliteye sahip 50 erkek hasta ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, infertil hasta grubunda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu gözlemlenmiştir (169).

IVF tedavisi uygulanan ve kontrollü ovaryan stimülasyon yapılan PCOS tanılı 70 hasta ve PCOS olmayan 70 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada PCOS tanılı hastalarda toplanan oosit sayılarının, fertilize oosit sayısının ve transfer edilen embriyo sayısının daha fazla olduğu görülmüş ve PCOS olan kilolu kadınlarda hem serum hem de folikül sıvısındaki (FF) irisin düzeyinin belirgin olarak daha yüksek olduğu ve BMI ve dislipidemi ile pozitif korele olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada FF irisin düzeylerinin serum irisin düzeyleri ile pozitif korele olduğu ve serum irisin düzeylerinden daha düşük olduğu değerlendirilmiştir (171).

Acet ve arkadaşlarının IVF/ICSI tedavisi ve kontrollü ovaryan stimölasyon yapılan, Rotterdam kriterlerine göre PCOS olarak değerlendirilen 20 hasta ve ESHRE kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıtı olarak değerlendirilen 20 hasta [(1) artmış maternal yaş ( $\geq 40$  yaş) veya azalmış ovaryan yanıt için herhangi bir risk faktörü olması; (2) önceki kontrollü ovaryan stimölasyon protokolünde zayıf ovaryan yanıt görölmesi ( $\leq 3$  oosit); (3) anormal ovaryan rezerv testi] ile yaptığı çalışmada serum ve FF irisin düzeyleri değerlendirilmiştir. PCOS tanılı hastalarda serum ve FF irisin düzeyleri arasında belirgin fark izlenmemiş ve FF irisin düzeyi ile serum irisin düzeyi pozitif korele bulunmuştur. Zayıf ovaryan yanıtı hastalarda ise serum irisin düzeyinin FF irisin düzeyine göre belirgin yüksek olduğu ve aralarında belirgin korelasyon olmadığı gözlemlenmiştir (15). Bu çalışmalar irisinin oosit gelişiminde ve muhtemel infertilitedeki rolünü değerlendirmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI**

Çalışmamız Aralık 2022-Mart 2023 tarihleri arasında, T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Birimi'ne başvuran açıklanamayan infertilite tanısı alan IVF tedavisi planlanan 70 hastalarda, etik kurul ve ilgili kurum izinleri alındıktan sonra yüz yüze görüşmeler, hasta kayıtları, venöz kandan elde edilen serumda ve oosit toplama işlemiyle elde edilen folikül sıvısında değerlendirilen veriler yardımı ile gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ**

Çalışmamızı Aralık 2022-Mart 2023 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Biriminde açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi yapılan 70 hasta hasta oluşturmaktadır.

#### **3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ**

Çalışma gözlemsel-analitik-kesitsel çalışmadır.

Araştırma kapsamı dahilinde Aralık 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında T.C. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Birimine çocuk istemi ile başvuran açıklanamayan infertilite tanılı 70 hastaya hastaların bazal jinekolojik muayenesi ovulasyon indüksiyonu yapıldıktan ve menstrüasyonun 3. gününde ovaryan rezerv testleri yapıldıktan sonra ovulasyon indüksiyonu tedavisine başlanmıştır. Tedavi sonrası oosit toplama gününde elde edilen foliküler sıvı ve aynı gün alınan venöz kan örneğinden serum elde edilmiş ve sonrasında bu örneklerden irisin düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ve BMI değerleri yüz yüze görüşmeler ile, toplanan oosit sayıları ve elde edilen M2 kalite oositlerin sayıları ise hasta dosyalarından elde edilmiştir. Folikül sıvısı ve serumda irisin düzeylerinin, infertilite tanılı IVF tedavisi yapılan hastalarda zayıf oosit yanıtı ve oositlerin matürite indeksi ile olan ilişkisi çalışmada değerlendirilmiştir. Yine hastalar 35 yaş altı ve üstü ve BMI değerlerine göre de zayıf, normal, kilolu, obez ve ileri obez olarak gruplandırılarak bu grupların serum ve folikül sıvısındaki irisin düzeyleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

### **3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ**

Çalışmamıza dahil etme kriterleri:

-Açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi yapılan hastalar

Çalışmamızdan dışlanma kriterleri:

-Düşük ovaryan rezervi olan hastalar

-Tubal, uterin, servikal faktöre bağlı infertilite tanılı hastalar

-Belirgin erkek faktörüne bağlı infertilite tanılı hastalar

-IUI tedavisi veya oosit dondurma protokolü uygulanacak hastalar

### **3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI**

Hastaların bazal jinekolojik muayenesi ve menstrüasyonun 3. gününde ovaryan rezerv testleri yapıldıktan sonra ovulasyon indüksiyonu tedavisine başlanmıştır. Ovulatuvar, tubal, uterin ve belirgin erkek faktöre bağlı infertilitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kriterlere uygun açıklanamayan infertilite tanılı IVF tedavisi planlanan 70 hasta ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

Tedavide hastalara GnRH antagonist protokolü ve oral kontraseptifler ile kombine long GnRH agonist protokolü olmak üzere iki protokol uygulanmıştır. Hastalardan 43 kişiye GnRH antagonist protokolü uygulanmıştır. Menstrüasyonun 2-3. gününde letrozol 5 mg dozunda başlanarak 5 gün devam edildikten sonra ovaryan indüksiyona günlük rekombinant FSH (rhFSH) enjeksiyonu ile devam edilmiştir. Düzenli yapılan tvUSG’de en büyük folikül boyunu 14 milimetreye ulaştığında veya gonadotropin kullanımının 6. gününde hastalara günlük GnRH antagonisti setrorelis 0,25 mg dozunda başlanarak HCG enjeksiyonu günü dahil olacak şekilde devam edilmiştir. Hastalardan 27 kişiye oral kontraseptifler ile kombine long GnRH agonist protokolü uygulanmıştır. Hastalara önceki menstrüasyonda 0,03 mg etinil estradiol+0,075 mg gestoden kombine kontraseptif başlandıktan sonra bu siklusun midluteal fazında triptorelin 0,1 mg başlanmış ve hCG enjeksiyonu günü dahil olacak şekilde devam edilmiştir. Menstrüasyonun 2-3. Gününde rFSH başlanmış ve hCG uygulanacak güne kadar devam edilmiştir. Her iki protokolde de başlangıç rhFSH dozu hastaların bazal FSH ve AMH düzeylerine, antral folikül sayılarına, önceden ovaryan

stimülasyon uygulandıysa önceki yanıt düzeyine ve vücut kitle indekslerine göre belirlenmiştir. Doz ayarlaması ise düzenli yapılan tvUSG ile foliküllerin değerlendirilmesi ve östradiol düzeyine göre yapılmıştır. Ovaryan foliküller olgunlaştığında (2-3 folikülün ortalama çapı 16-18 mm olduğunda ya da her dominant folikül başına serum estradiol düzeyi 200 pg/mL olduğunda recombinant hCG yapılmış, 34-36 saat sonra ise yeterli sedasyon uygulandıktan sonra transvajinal ultrason eşliğinde 17 gauge iğne kullanılarak oositler aspire edilmiştir.

Oosit toplama işleminden sonra elde edilen oositler Embriyoloji kliniğince oositler ayrıştırıldıktan sonra rutinde imha edilen folikül sıvısı örnekleri konik tüpe alınmış, santrifüj cihazında 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilmesi sonrasında ayrıştırılan yaklaşık 1,5-2 cc örnek eppendorf tüpüne alınmıştır. Yine oosit toplama işlemi gününde hastalardan elde edilen antekübital venöz kan örnekleri jelli sarı kapaklı vakumlu tüpe alındıktan sonra yine 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek yaklaşık 1,5-2 cc serum örneği ayrıştırılarak eppendorf tüpüne alınmıştır. Santrifüje edilen örnekler analiz öncesi -80°C'de (Nüve DF 490) muhafaza edilmiştir. Hem serum hem de foliküler sıvı örnekleri OPAKGEN Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti. laboratuvarında ELK BIOTECHNOLOGY Co. LTD. (Denver, CO, USA) firması tarafından üretilen, ELK6625 katalog numaralı Human FDNC5 (Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5) ELISA kitleriyle örnekler oda sıcaklığında bekletildikten sonra yıkama işlemi yapılmış ve DIAGNOSTIC AUTOMATION marka DA'R800 model (USA) cihazda KCjunior programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kullanılan kitlerin saptayabildiği en düşük konsantrasyon 6,9 pg/mL olup 15,63-1000 pg/mL saptama aralığındadır.

Her hastanın yaş, boy, kilo ve BMI değerlendirmesi yüz yüze görüşmelerden, oosit aspirasyonu sonrası toplanan oosit sayısı ve oosit matürite indeksi (M-index) hasta dosyalarındaki embriyoloji veri formundan elde edilmiştir. Açıklanamayan infertilite tanılı IVF yapılan hastalardan elde edilen oosit sayılarına göre zayıf ve yüksek ovaryan yanıtı belirleyebilen oosit sayısı ile ilgili bir cut-off değeri literatürde bulunmamakla birlikte toplanan oosit sayısının 10'un altında olmasını zayıf ovaryan yanıt, 10 ve üstünde olmasını ise yüksek ovaryan yanıt için cut-off değer olarak belirledik. Hastalardan elde edilen oositlerin matürite indeksi (M-index), M2 (Metafaz

2) evresindeki oositlerin toplanan toplam oosit sayısına yüzdelik oranı ile elde edilmiştir (170).

### 3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada yer alan Yaş, Oosit Sayısı, M2 Oosit Sayısı, Maturity Index, kilo, boy, BMI, AMH, Folikül Sıvısındaki İrisin, Serum İrisin gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin Oosit Sayısı, M2 Oosit Sayısı hariç normal dağılıma uymadıkları belirlendi bu nedenle tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Medyan (ÇAG–Çeyreklikler Arası Genişlik) değerleri kullanıldı. Ek olarak tanımlayıcı istatistik gösteriminde Ortalama±Standart Sapma değerleri kullanıldı.

Yaş ve Oosit gruplamasına göre Folikül Sıvısındaki İrisin, Serum İrisin değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BMI sınıflamasına göre bireylerin Folikül Sıvısındaki İrisin, Serum İrisin değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

Oosit sayısı, Maturity index, BMI ile Folikül Sıvısındaki İrisin, Serum İrisin değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen değişkenler için Oosit sınıflaması Düşük-Yüksek referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda AUC>0.500 olan değişkenlerin (sonucu belirlemede yazı-turadan daha etkili olanlar) riskli grubu belirlemede belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için riskli grubu belirleme duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

### **3.7. ETİK KURUL İZİNİ**

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 19.08.2022 tarih ve 267 nolu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $32.20 \pm 5.06$  yıl olarak elde edilmiştir. Minimum yaş değeri 22.0 yıl, maksimum yaş 41.0 yıldır. Oosit sayısı medyan değeri 8.0 (ÇAG=6.0), M2 Oosit sayısı medyan değeri 6.0 (ÇAG=4.0), Maturity Index medyan değeri ise %83.40 (ÇAG=36.4)'tır. Bireylerin kilo ortalaması  $67.59 \pm 11.76$  kg, boy ortalaması  $161.96 \pm 4.82$  cm, BMI ortalaması  $25.74 \pm 4.25$  kg/m<sup>2</sup> olduğu belirlenmiştir. Ayrıca AMH ortalaması  $2.64 \pm 1.70$  ng/mL, folikül sıvısındaki irisin ortalaması  $179.41 \pm 187.66$  pg/mL, serum irisin ortalaması  $257.03 \pm 217.51$  pg/mL olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Tanımlayıcı İstatistikler

|                                    | Ort±SS        | Medyan (ÇAG)  | Minimum – Maksimum |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| Yaş (yıl)                          | 32.20±5.06    | 33.0 (9.0)    | 22.0; 41.0         |
| Oosit Sayısı                       | 8.31±3.91     | 8.0 (6.0)     | 1.0; 18.0          |
| M2 Oosit Sayısı                    | 6.49±3.49     | 6.0 (4.0)     | 0.0; 18.0          |
| Maturity Index (%)                 | 78.16±23.86   | 83.4 (36.4)   | 0.0; 100.0         |
| Kilo (kg)                          | 67.59±11.76   | 66.0 (17.0)   | 48.0; 95.0         |
| Boy (cm)                           | 161.96±4.82   | 162.0 (5.0)   | 145.0; 172.0       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )           | 25.74±4.25    | 25.5 (6.7)    | 18.0; 36.19        |
| AMH (ng/mL)                        | 2.64±1.70     | 2.2 (2.1)     | 1.1; 10.0          |
| Folikül sıvısındaki İrisin (pg/mL) | 179.41±187.66 | 144.6 (58.6)  | 54.7; 1561.2       |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 257.03±217.51 | 213.9 (102.3) | 38.8; 102.3        |

BMI gruplamasına göre bireylerin %47.1'i (n=33) normal, %32.9'u (n=23) kilolu, %18.6'sı (n=13) obez, %1.4'ü (n=1) zayıf grubunda olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. BMI gruplamasına göre dağılım

|            | n (%)     |
|------------|-----------|
| <b>BMI</b> |           |
| Zayıf      | 1 (1.4)   |
| Normal     | 33 (47.1) |
| Kilolu     | 23 (32.9) |
| Obez       | 13 (18.6) |

Çalışmamızın ana hedeflerinden olan oosit sayısı ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Tablo 5. Oosit sayısı ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin arasındaki ilişki

|                                    | Oosit Sayısı |       |
|------------------------------------|--------------|-------|
|                                    | r            | p     |
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | -0.210       | 0.081 |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 0.049        | 0.690 |

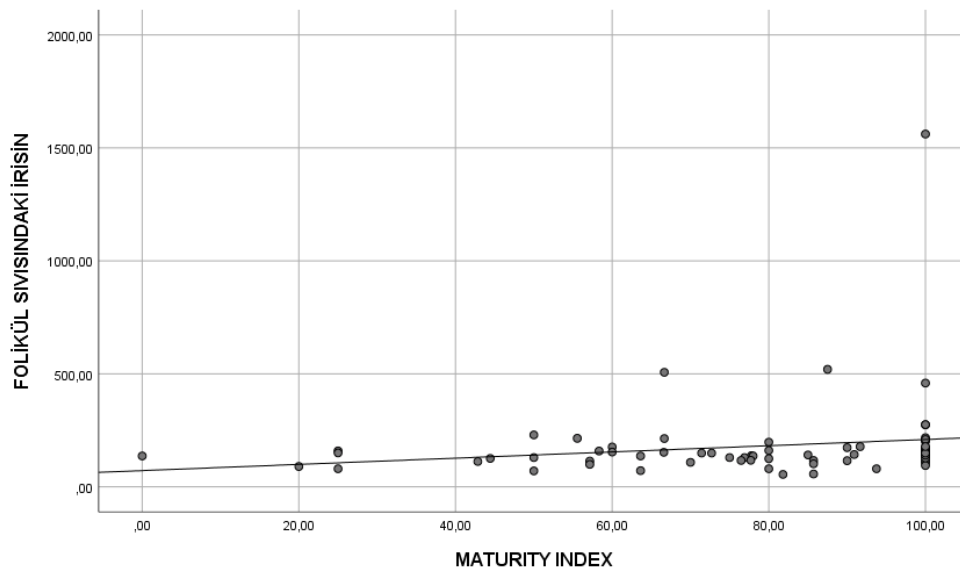
r: Spearman İlişki Katsayısı

Maturity Index ile folikül sıvısındaki irisin değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0.295$ ,  $p=0.013$ ). Maturity Index ile serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Maturity Index ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin arasındaki ilişki

|                                    | Maturity Index (%) |              |
|------------------------------------|--------------------|--------------|
|                                    | r                  | p            |
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | 0.295              | <b>0.013</b> |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 0.230              | 0.055        |

r: Spearman İlişki Katsayısı



Şekil 5. Maturity Index ile folikül sıvısındaki irisin arasındaki korelasyon grafiği

Yaş gruplamasına göre folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

*Tablo 7. Yaş gruplamasına göre folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerlerinin karşılaştırılması*

|                                    | YAŞ SINIFLAMASI                |                               | Test İstatistiği |       |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|
|                                    | <35 Yaş                        | ≥35 Yaş                       | z                | p     |
|                                    | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)         | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)        |                  |       |
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | 172.95±219.07<br>136.5 (54.2)  | 190.34±120.20<br>149.6 (81.4) | z=1.477          | 0.140 |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 249.16±237.56<br>209.9 (109.3) | 270.34±182.24<br>234.9 (96.9) | z=0.450          | 0.653 |

*z: Mann Whitney U Test İstatistiği*

BMI ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

*Tablo 8. BMI ile folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin arasındaki ilişki*

|                                    | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |       |
|------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                    | r                        | p     |
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | -0.212                   | 0.078 |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 0.053                    | 0.664 |

*r: Spearman İlişki Katsayısı*

BMI sınıflamasında zayıf-normal olanların FF irisin medyan değeri 155.0 (ÇAG=47.9), kilolu olan bireylerin FF irisin medyan değeri 129.2 (ÇAG=48.2), obez olan bireylerin FF irisin medyan değeri 142.8 (ÇAG=69.9)'dir. BMI sınıflamasına göre FF İrisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=6.141$ ,  $p=0.046$ ). BMI sınıflamasına göre serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=0.150$ ,  $p=0.928$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. BMI sınıflamasına göre folikül sıvısındaki irisin ve serum irisin değerlerinin karşılaştırılması

|                                    | BMI SINIFLAMASI               |                                |                               | Test İstatistiği |              |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|--------------|
|                                    | Zayıf-Normal                  | Kilolu                         | Obez                          | z                | p            |
|                                    | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)        | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)         | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)        |                  |              |
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | 183.28±104.38<br>155.0 (47.9) | 193.37±302.02<br>129.2 (48.2)  | 144.57±59.69<br>142.8 (69.9)  | $\chi^2=6.141$   | <b>0.046</b> |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 248.91±149.53<br>209.9 (73.4) | 286.96±330.81<br>232.5 (171.8) | 225.31±83.13<br>257.7 (137.3) | $\chi^2=0.150$   | 0.928        |

$\chi^2$ =Kruskal Wallis Test İstatistiği

Folikül sıvısındaki irisin değerleri bakımından BMI gruplaması ikili karşılaştırmalarda Kilolu—Zayıf-Normal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.046) (Tablo 10).

Tablo 10. Folikül sıvısındaki irisin değerleri ikili karşılaştırmaları

| BMI                 | p            |
|---------------------|--------------|
| Kilolu—Obez         | 1.000        |
| Kilolu—Zayıf-Normal | <b>0.046</b> |
| Obez—Zayıf-Normal   | 0.587        |

\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri

Toplanan oosit sayısına göre düşük yanıtı olarak değerlendirilen bireylerin (Toplanan oosit sayısı<10) folikül sıvısındaki irisin medyan değeri 150.1 (ÇAG=75.6), yüksek yanıtı olarak değerlendirilen (Toplanan oosit sayısı  $\geq 10$ ) bireylerin folikül sıvısındaki irisin medyan değeri 129.2 (ÇAG=49.9)'dir. Düşük ve yüksek ovaryan yanıtı hastalarda folikül sıvısındaki irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=2.257, p=0.024). Düşük ve yüksek ovaryan yanıtı hastalarda serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (z=0.284, p=0.777) (Tablo 11).

Tablo 11. Düşük ve yüksek ovaryan yanıtlı hastalarda folikül sıvısında irisin ve serum irisin değerlerinin karşılaştırılması

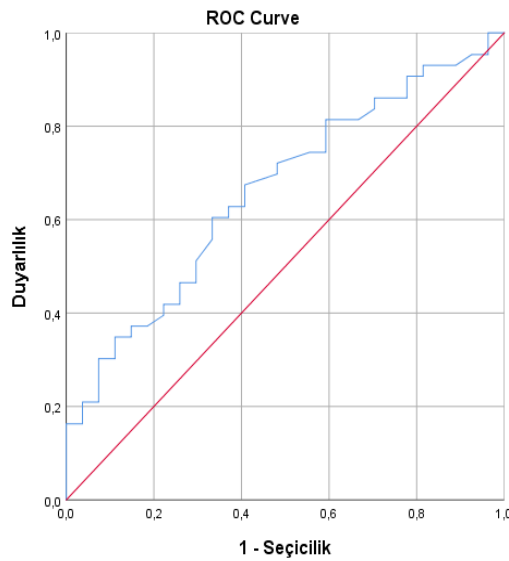
|                                    | OVARYAN YANIT                  |                              | Test İstatistiği |              |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|--------------|
|                                    | Düşük (<10)                    | Yüksek (≥10)                 |                  |              |
|                                    | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)         | Ort±SS<br>Medyan (ÇAG)       | z                | p            |
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | 209.52±233.43<br>150.1 (75.6)  | 131.46±39.35<br>129.2 (49.9) | z=2.257          | <b>0.024</b> |
| Serum İrisin (pg/mL)               | 283.12±268.90<br>232.5 (118.4) | 215.48±76.33<br>209.1 (79.4) | z=0.284          | 0.777        |

z: Mann Whitney U Test İstatistiği

Toplanan oosit sayısı (<10 düşük, ≥10 yüksek) referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda folikül sıvısındaki irisin sonucu eğri altında kalan alanın (AUC=0.661) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.024). Ovaryan yanıt referans alınarak yapılan folikül sıvısındaki irisin değişkeni değerinin kesim noktası (cut-off point) 144.63 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Folikül sıvısındaki irisin değeri için duyarlılık %66.70, seçicilik %60.50 olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Folikül sıvısındaki İrisin için elde edilen eğri altında kalan alanlar

| Değişkenler                        | AUC ± Standart Hata | %95 Güven Aralığı | Kesim Noktası | p            | Duyarlılık (%) | Seçicilik (%) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------|--------------|----------------|---------------|
| Folikül Sıvısındaki İrisin (pg/mL) | 0.661±0.065         | 0.533-0.789       | 144.63        | <b>0.024</b> | 66.70          | 60.50         |

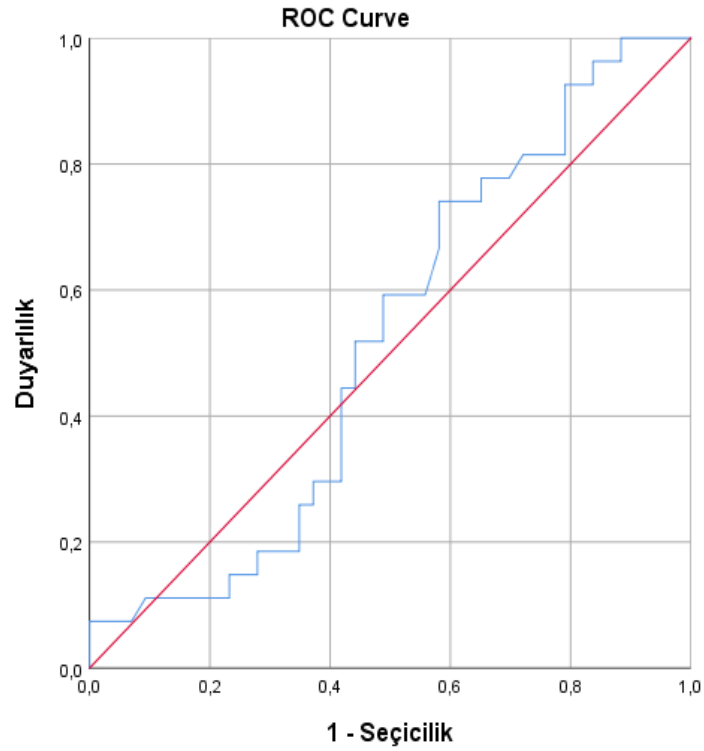


Şekil 6. Folikül sıvısındaki irisin değişkenine ait ROC eğrisi

Toplanan oosit sayısı (<10 düşük,  $\geq 10$  yüksek) referans alınarak yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın serum irisin değerlendirme sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

Tablo 13. Serum irisin için elde edilen eğri altında kalan alanlar

| Değişkenler          | AUC $\pm$ Standart Hata | %95 Güven Aralığı | p     |
|----------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| Serum İrisin (pg/mL) | 0.520 $\pm$ 0.070       | 0.384-0.657       | 0.777 |



Şekil 7. Serum irisin değişkenine ait ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

İnfertilite 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak bir gebelik elde edilememesi ile karakterize bir patoloji olup 35 yaştan büyük kadınlarda 6 ay, 35 yaştan küçük kadınlarda ise 12 ay sonunda gebelik oluşmaması durumunda değerlendirilmesi gereken bir patolojidir (1). Etiyolojisinde folikül gelişiminde, ovulasyonda ve luteal fazda hafif değişiklikler (4,5), semen analizinde sperm konsantrasyonu ve motilitenin normal değerlerin alt sınırında olması (6) gibi faktörler rol alabileceği gibi standart tanı testleri sonrasında belirlenebilen bir patolojinin izlenmemesi durumu da açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır (2). Açıklanamayan infertilite, infertilite birimine başvuran çiftlerin %50'ye kadarını etkileyebilen yaygın bir durumdur (3). İrisin hormonu ise egzersiz sonrası özellikle kas dokudan salgılanan, beyaz adipöz dokuyu kahverengi adipöz dokuya dönüştürerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir miyokin olup ilk kez Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında izole edilen bir hormondur (9). İrisin, çeşitli biyolojik sıvılarda (serum/plazma, tükürük, süt ve serebrospinal sıvı) tespit edilmiştir (13,165,166).

İrisinin çeşitli metabolik hastalıklar ile ilişkisi pek çok çalışma ile değerlendirilmiştir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada irisin düzeyinin tip-2 DM tanılı hastalarda belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (160). Aynı zamanda irisinin metabolik hastalıklara sahip olan hayvan ve insanlara uygulanmasının insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını artırdığı görülmüştür. İnsülin rezistansı ve irisin arasındaki ilişkinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olup ileri çalışmalar gerektirmektedir (161). İrisin ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiye bağlı olarak PCOS ile irisin arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Abalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PCOS hastalarında serum irisin konsantrasyonu kontrol grubundan belirgin şekilde düşük bulunmuştur (162). Başka bir çalışmada ise PCOS hastalarında serum irisin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (163). Yapılan bir meta-analizde irisin düzeyinin yine sağlıklı insanlardan yüksek olduğu görülmüş fakat insülin rezistansı ile irisin düzeyleri arasında belirgin korelasyon görülmemiştir (164).

Çalışmalar insanlarda vücut sıvılarında (plazma/serumda, tükürükte, sütte ve serebrospinal sıvı gibi) irisin varlığını göstermiştir (13, 165, 166). Aynı zamanda folikül sıvısında da irisin varlığı ilk kez Acet ve arkadaşlarının çalışmasında görülmüştür. Açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF/ICSI tedavisi yapılan kadınlarda irisinin etkisi ve tedaviye yanıtta rolü henüz değerlendirilmemiştir.

Biz ise araştırmamızda açıklanamayan infertilite tanısı alan 70 hastanın serum ve folikül sıvısındaki irisin değerleri, toplanan oosit sayısı, toplanan M2 fazdaki matür oositlerin toplam oosit sayısına oranı ile elde edilen M2 indeks değeri ve hastaların yaş ile BMI değerlerini çalışmamızda değerlendirdik.

Bousmpoula ve ark. 2018 yılında, 70 PCOS tanılı ve 70 normal kadında kontrollü over stimülasyonu yaptıktan sonra serum ve folikül sıvısındaki irisin değerlerinin değerlendirdiği çalışmasında PCOS tanılı hastalarda toplanan oosit sayısı ile serum ve FF irisin değerleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (171). Acet ve arkadaşlarının IVF/ICSI tedavisi yapılan hastalarda düşük ve yüksek ovaryan yanıt üzerinde irisinin rolünü değerlendirdikleri çalışmada hem serum hem FF irisin düzeyleri düşük ve yüksek ovaryan yanıtlı hastalarda benzer bulunmuştur. PCOS tanılı hastalarda FF irisin düzeyinin serum irisin düzeyi ile pozitif ve anlamlı olarak korele olduğu ve düzeyleri arasında belirgin farklılık izlenmediği görülmüştür. Aynı zamanda zayıf over yanıtlı hastalarda serum irisin düzeyleri FF irisin seviyelerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda ise toplanan oosit sayısı ile FF ve serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Oosit toplandıktan sonra elde edilen oosit sayılarına göre zayıf ve yüksek ovaryan yanıtı belirleyebilen oosit sayısı ile ilgili bir cut-off değeri literatürde bulunmamakla birlikte toplanan oosit sayısının 10'un altında olmasını zayıf ovaryan yanıt, 10 ve üstünde olmasını ise yüksek ovaryan yanıt için cut-off değer olarak belirlememiz sonrasında elde ettiğimiz sonuçlara göre düşük ovaryan yanıt elde edilen bireylerin folikül sıvısındaki irisin değerinin, yüksek ovaryan yanıt elde edilen bireylere göre daha yüksek olduğunu değerlendirdik ( $z=2.257$ ,  $p=0.024$ ). Bu iki grup arasında serum irisin değerleri arasında ise anlamlı bir fark tespit etmedik ( $z=0.284$ ,  $p=0.777$ ). Literatürdeki çalışmalara göre farklı sonuçlar elde etmemizin sebebinin

literatürde sadece toplanan oosit sayısına göre zayıf ve yüksek ovaryan yanıt olarak değerlendirilebilecek bir cutoff değeri olmamasına bağlamaktayız.

Özgür ve ark. 2004-2010 yılları arasında 3135 ICSI siklusundan elde edilen 60.955 oosit üzerinde yaptığı çalışmada fertilizasyonun ve klinik gebelik oranlarının M-indeksi (metafaz-2 evresindeki oositlerin toplanan toplam oosit sayısına oranı) ile korele olduğu görülmüştür (170) fakat literatürde M-indeksi ile serum veya folikül sıvısındaki irisin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda M-indeksi ile FF irisin değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0.295$ ,  $p=0.013$ ). M-indeksi ile serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Pek çok çalışma dolaşımdaki serum irisin düzeyleri ile BMI arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (152,156,157,158,171,172,173). Bir grup araştırmacı ise dolaşımdaki irisin düzeyi ile BMI arasında ters korelasyon olduğunu belirtmiştir (159). Bousmpoula ve ark. yaptığı çalışmada hem PCOS tanılı hastalarda hem de normal hastalarda FF irisin düzeyleri ile BMI arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (171). Bizim çalışmamızda ise BMI ile FF irisin ve serum irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Hastaları zayıf-normal BMI değerine sahip olanlar, kilolu hastalar ve obez hastalar olarak gruplandırdığımızda ise kilolu hastalarda folikül sıvısındaki irisin düzeyinin zayıf-normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0.046$ ).

Literatürde çeşitli hastalıklarda irisinin tanıda kullanılabilecek bir marker olup olmadığının değerlendirildiği pek çok çalışma olmakla birlikte irisinin infertilite tanısında rolü olup olamayacağı ile ilgili çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda toplanan oosit sayısı ( $<10$  düşük ovaryan yanıt,  $\geq 10$  yüksek ovaryan yanıt) referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda folikül sıvısındaki irisin sonucu eğri altında kalan alanın ( $AUC=0.661$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0.024$ ). Toplanan oosit sayısı referans alınarak yapılan folikül sıvısındaki irisin değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $144.63 \text{ pg/mL}$  olarak tespit edilmiştir. Folikül sıvısındaki irisin için duyarlılık %66,70, seçicilik %60,50 olarak hesaplanmıştır. Toplanan oosit sayısı sınıflaması ( $<10$  düşük ovaryan yanıt,  $\geq 10$  yüksek ovaryan yanıt) referans

alınarak yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın serum irisin değerlendirme sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir( $p>0.05$ ).



## 6. SONUÇLAR

Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda düşük ve yüksek ovaryan yanıt üzerinde irisin düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, açıklanamayan infertilite tanısı alan ovulasyon indüksiyonu yapıldıktan sonra oosit toplama işlemi yapılan 70 hastada yaş, BMI, serum ve FF irisin düzeyleri değerlendirilmiştir. Buna göre;

- Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 22 ile 41 arasında değişmekte olup ortalaması  $32.20 \pm 5.06$  yıl olarak hesaplanmıştır.
- Toplanan toplam oosit sayılarının medyan değeri 8.0 (ÇAG=6.0), toplanan M2 oosit sayılarının medyan değeri 6.0 (ÇAG=4.0), Maturity Index medyan değeri ise %83.40 (ÇAG=36.4) olarak bulunmuştur. Bireylerin BMI ortalaması  $25.74 \pm 4.25$  kg/m<sup>2</sup> olduğu belirlenmiştir.
- Hastaların folikül sıvısındaki irisin ortalaması  $179.41 \pm 187.66$  pg/mL, serumdaki irisin ortalaması  $257.03 \pm 217.51$  pg/mL olarak tespit edilmiştir.
- Çalışmamızın ana hedeflerinden olan; açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda toplanan toplam oosit sayısı ile FF ve serum irisin değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
- Hastalar toplanan oosit sayısına göre düşük ovaryan yanıt ve yüksek ovaryan yanıt olarak gruplandırıldığında ise yüksek ovaryan yanıt elde edilen hastalarda FF irisin düzeyinin düşük yanıt elde edilenlere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $z=2.257$ ,  $p=0.024$ ).
- Düşük ve yüksek ovaryan yanıt elde edilen hastalarda serum irisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $z=0.284$ ,  $p=0.777$ ).
- M-index (M2 kalitedeki oositlerin toplanan toplam oosit sayısına oranı) ile FF irisin değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.
- M-index ile serum irisin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
- Hastaların BMI değerleri ve yaşları ile serum ve FF irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
- Toplanan oosit sayısı referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda

folikül sıvısındaki irisin sonucu eğri altında kalan alanın ( $AUC=0.661$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0.024$ ). Folikül sıvısındaki irisin değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 144.63 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Folikül sıvısındaki irisin için duyarlılık %66.70, seçicilik %60.50 olarak hesaplanmıştır. Serum irisin değerleri için düşük ve yüksek ovaryan yanıtı gruplarda yapılan ROC analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İnfertilite tanısında irisinin rolü ile ilgili literatürdeki çalışma az sayıdadır. Bu çalışma ise açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda irisinin rolünün değerlendirildiği ilk çalışma olup oosit olgunlaşmasında rolü olabileceğini düşündürmektedir. İnsan metabolizması ve kadın reproduktif fonksiyonu üzerinde irisinin rolünü daha fazla açığa çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017 Sep;108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28760517.
2. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1983 Jan;39(1):5-21. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46750-6. PMID: 6336697.
3. Collins, J.A., Crosignani, P.G. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1992; 39: 267–275
4. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril.* 1997;67(3):437-442. doi:10.1016/s0015-0282(97)80066-0
5. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1997;68(3):413-420. doi:10.1016/s0015-0282(97)00222-7
6. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999;340(3):177-183. doi:10.1056/NEJM199901213400302
7. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;47(2):99-108. doi:10.1016/0020-7292(94)90348-4
8. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:857270. doi:10.1155/2014/857270
9. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468. Published 2012 Jan 11. doi:10.1038/nature10777
10. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2539-E2548. doi:10.1210/jc.2014-1180
11. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):636-639. doi:10.3109/09513590.2014.920006
12. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):96-101. doi:10.1016/j.diabres.2013.01.007

13. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(5):E512-E518. doi:10.1152/ajpendo.00308.2013
14. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides.* 2014;61:130-136. doi:10.1016/j.peptides.2014.09.014
15. Acet M, Celik N, Acet T, et al. Serum and follicular fluid irisin levels in poor and high responder women undergoing IVF/ICSI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(10):1940-1946.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;113(3):533-535. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.025
17. Kalra B, Baruah MP, Kalra S. The Mahabharata and reproductive endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20:404–7.
18. van Leeuwenhoek A, Observationes D, Leeuwenhoek A. *de natis e` semine genital animalculis.* *Philos Trans R Soc Lond* 1678. 12:1040–3.
19. Spallanzani L. In: *Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables.* Beddoes T, translator and editor. Vol. 2. London: J. Murray; 1784
20. Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: Hurdles and milestones. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7:137–43
21. Biggers JD. Walter heape, FRS: A pioneer in reproductive biology. Centenary of his embryo transfer experiments. *J Reprod Fertil.* 1991;93:173–86
22. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2:366
23. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY).* 2019;11(23):10952-10991. doi:10.18632/aging.102497
24. Willis MD, Orta OR, Ncube C, et al. Association Between Neighborhood Disadvantage and Fertility Among Pregnancy Planners in the US. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2218738. Published 2022 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18738
25. Snow M, Vranich TM, Perin J, Trent M. Estimates of infertility in the United States: 1995-2019. *Fertil Steril.* 2022;118(3):560-567. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.05.018
26. WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111.
27. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome

- of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1693-1697. doi:10.1136/bmj.291.6510.1693
28. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 14, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F79628&topicKey=OBGYN%2F5408&search=infertility&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F79628&topicKey=OBGYN%2F5408&search=infertility&source=see_link)
  29. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 14, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F69734&topicKey=OBGYN%2F5408&search=infertility&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F69734&topicKey=OBGYN%2F5408&search=infertility&source=see_link)
  30. Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110(5):746-761. doi:10.1016/0002-9378(71)90271-7
  31. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod*. 1995;10(4):770-775. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136036
  32. Legendre G, Catala L, Morinière C, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when?. *Fertil Steril*. 2014;101(3):608-614. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.021
  33. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology*. 1995;8(4):219-222.
  34. ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5588. Published 2013 Oct 3. doi:10.1136/bmj.f5588
  35. Türkmen IC, Başsüllü N, Comunoğlu C, et al. Female genital system tuberculosis: a retrospective clinicopathological study of 1,548 cases in Turkish women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):379-384. doi:10.1007/s00404-012-2281-y
  36. Jenkins CS, Williams SR, Schmidt GE. Salpingitis isthmica nodosa: a review of the literature, discussion of clinical significance, and consideration of patient management. *Fertil Steril*. 1993;60(4):599-607. doi:10.1016/s0015-0282(16)56207-4
  37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-425. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.034
  38. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD003857. Published 2020 Jan 29. doi:10.1002/14651858.CD003857.pub4
  39. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):1-14. doi:10.1016/s0015-0282(99)00480-x

40. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1632-1635. doi:10.1093/humrep/deh822
41. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril.* 1982;37:593–610.
42. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-549. doi:10.1016/j.ogc.2012.10.002
43. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1475-1482. doi:10.1093/humrep/dew085
44. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA.* 2003;290(13):1767-1770. doi:10.1001/jama.290.13.1767
45. Tanahatog SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination?. *Hum Reprod.* 2003;18(1):8-11. doi:10.1093/humrep/deg034
46. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):429-438. doi:10.1097/GRF.0b013e3181db7d71
47. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-279. doi:10.1056/NEJMra0804690
48. Edris FE. Is uterine depth measurement by trans-vaginal ultrasound alone as accurate as measurement carried out by trans-abdominal ultrasound-guided trial transfer?. *Saudi Med J.* 2014;35(10):1231-1236.
49. Najmabadi S, Schliep KC, Simonsen SE, Porucznik CA, Egger MJ, Stanford JB. Cervical mucus patterns and the fertile window in women without known subfertility: a pooled analysis of three cohorts. *Hum Reprod.* 2021;36(7):1784-1795. doi:10.1093/humrep/deab049
50. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2010;94(2):755-757. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.10.014
51. Coulam CB, Jeyendran RS. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1516-1517. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1782
52. Steinvil A, Raz R, Berliner S, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1192-1197. doi:10.1160/TH12-06-0381

53. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception?. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15(3):225-231. doi:10.1097/00001703-200306000-00003
54. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 15, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-causes?search=infertility&topicRef=7396&source=see\\_link#H196627344](https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-causes?search=infertility&topicRef=7396&source=see_link#H196627344)
55. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1400-1406. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1146
56. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):582-593. doi:10.1093/humupd/dmu007
57. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology.* 1994;5(2):247-250. doi:10.1097/00001648-199403000-00016
58. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(1):171-177. doi:10.1016/0002-9378(94)90465-0
59. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril.* 2016;106(2):451-459. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.04.011
60. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril.* 2004;81(2):379-383. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.06.018
61. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet.* 1988;2(8626-8627):1453-1456. doi:10.1016/s0140-6736(88)90933-6
62. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014;101(3):633-634. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.032
63. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 16, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F70415&topicKey=OBGYN%2F7396&search=infertility&rank=1~150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F70415&topicKey=OBGYN%2F7396&search=infertility&rank=1~150&source=see_link)
64. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(2):302-307. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.032
65. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 16, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of->

[infertility?search=infertility&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H9](https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-evaluation?search=infertility&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H9)

66. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), UpToDate. March 16, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-evaluation?search=infertility&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H3](https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-evaluation?search=infertility&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3)
67. Younis JS, Iskander R, Fauser BCJM, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):904-928. doi:10.1093/humupd/dmaa013
68. World Health Organization. Manuale di laboratorio della WHO per l'esame del liquido seminale umano e dell'interazione tra spermatozoi e muco cervicale [Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction]. *Ann Ist Super Sanita*. 2001;37(1):I-123.
69. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-245. doi:10.1093/humupd/dmp048
70. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7-9. doi:10.1136/bmj.288.6410.7
71. Eichner SF, Timpe EM. Urinary-based ovulation and pregnancy: point-of-care testing. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):325-331. doi:10.1345/aph.1D210
72. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001;108(8):822-829. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00194.x
73. Laufer MR, Floor AE, Parsons KE, Kuntz KM, Barbieri RL. Hormone testing in women with adult-onset amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;40(3):200-203. doi:10.1159/000292335
74. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
75. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):268-273. doi:10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
76. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients

- undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86(4):807-818. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.033
77. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718. doi:10.1093/humupd/dml034
  78. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64(5):991-994. doi:10.1016/s0015-0282(16)57916-3
  79. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1136-1140.
  80. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1586-1593. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.127
  81. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1825-1830. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.001
  82. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995;64(3):486-491. doi:10.1016/s0015-0282(16)57781-4
  83. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2023). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), UpToDate. March 17, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-evaluation?search=infertility%20&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H13](https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-evaluation?search=infertility%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H13)
  84. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2021). Female infertility: Causes. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), UpToDate. March 17, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F73570&topicKey=OBGYN%2F5448&search=infertility&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F73570&topicKey=OBGYN%2F5448&search=infertility&source=see_link)
  85. Dancet EA, D'Hooghe TM, van der Veen F, et al. "Patient-centered fertility treatment": what is required? [published correction appears in *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1499. Fleur Dancet, Eline Anke [corrected to Dancet, Eline Anke]; d'Hooghe, Thomas Maria [corrected to D'Hooghe, Thomas Maria]]. *Fertil Steril*. 2014;101(4):924-926. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.045
  86. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med*. 1983;309(20):1201-1206. doi:10.1056/NEJM198311173092001
  87. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2021). Female infertility: Treatments. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), UpToDate. March 19, 2023, from

[https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-treatments?search=infertility&topicRef=7396&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/female-infertility-treatments?search=infertility&topicRef=7396&source=see_link#H1)

88. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril*. 2003;80(4):976-981. doi:10.1016/s0015-0282(03)01124-5
89. Abraham S, Mira M, Llewellyn-Jones D. Should ovulation be induced in women recovering from an eating disorder or who are compulsive exercisers?. *Fertil Steril*. 1990;53(3):566-568. doi:10.1016/s0015-0282(16)53359-7
90. Bart CJM Fauser, MD, PhD (2022). Overview of ovulation induction. In Robert L Barbieri, MD, & William F Crowley, Jr, MD (Ed.), *Uptodate*, March 19, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ovulation-induction?sectionName=PULSATILE%20GnRH%20THERAPY&search=infertility&topicRef=5448&anchor=H523299918&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ovulation-induction?sectionName=PULSATILE%20GnRH%20THERAPY&search=infertility&topicRef=5448&anchor=H523299918&source=see_link#H1)
91. Eden JA, Place J, Carter GD, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obstet Gynecol*. 1989;73(2):187-190.
92. Emre Seli, MD, & Aydin Arici, MD. (2021). Ovulation induction with clomiphene citrate. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 20, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate?search=infertility%20treatmen&topicRef=5448&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate?search=infertility%20treatmen&topicRef=5448&source=see_link#H1)
93. Robert F Casper, MD, & Mohamed FM Mitwally, MD, HCLD, FACOG. (2022). Overview induction with letrozole. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), *UpToDate*. March 20, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole?search=infertility%20treatmen&topicRef=5448&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole?search=infertility%20treatmen&topicRef=5448&source=see_link#H1)
94. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2020 Sep;136(3):638]. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):e157-e171. doi:10.1097/AOG.0000000000002656
95. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev*. 1997;18(1):71-106. doi:10.1210/edrv.18.1.0290
96. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001122. doi:10.1002/14651858.CD001122
97. Honoré GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril*. 1999;71(5):785-795. doi:10.1016/s0015-0282(99)00014-x
98. Tan J, Tannus S, Taskin O, Kan A, Albert AY, Bedaiwy MA. The effect of unilateral tubal block diagnosed by hysterosalpingogram on clinical pregnancy rate in intrauterine

- insemination cycles: systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(2):227-235. doi:10.1111/1471-0528.15457
99. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD011031. Published 2014 Apr 3. doi:10.1002/14651858.CD011031.pub2
  100. Mark D Hornstein, MD, & William E Gibbons, MD, & Steven L Young, MD, PhD. (2023). Endometriosis: Treatments of infertility in females. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), *UpToDate*, March 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-treatment-of-infertility-in-females?search=infertility%20treatment&topicRef=5448&source=see\\_link#H17](https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-treatment-of-infertility-in-females?search=infertility%20treatment&topicRef=5448&source=see_link#H17)
  101. Rizk B, Turki R, Lotfy H, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect?. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(2):109-118.
  102. Endometriosis Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline> (Accessed on February 09, 2022).
  103. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010;94(3):888-899. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.04.022
  104. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(3):591-598. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
  105. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(2):157-162. doi:10.3109/00016348209156548
  106. March CM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril*. 1981;36(4):455-459. doi:10.1016/s0015-0282(16)45792-4
  107. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1632-1635. doi:10.1093/humrep/deh822
  108. Jacqueline Ho, MD. (2022). In vitro fertilization: Overview of clinical issues and questions. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), *UpToDate*, March 28, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-overview-of-clinical-issues-and-questions?search=infertility%20treatment&topicRef=5448&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-overview-of-clinical-issues-and-questions?search=infertility%20treatment&topicRef=5448&source=see_link#H1)
  109. Elizabeth S Ginsburg, MD. (2021). Procedure for intrauterine insemination (IUI) using processed sperm. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), *UpToDate*, March 28, 2023 from [https://www.uptodate.com/contents/procedure-for-intrauterine-insemination-iui-using-processed-sperm?search=infertility%20treatment&topicRef=5448&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/procedure-for-intrauterine-insemination-iui-using-processed-sperm?search=infertility%20treatment&topicRef=5448&source=see_link#H1)

110. Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML, et al. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2010;93(1):286-288. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.972
111. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril*. 2008;89(2):375-379. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.050
112. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 3:1625-1632. doi:10.1016/s0015-0282(03)00250-4
113. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod*. 2007;22(3):792-797. doi:10.1093/humrep/del441
114. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1230-1240. doi:10.1056/NEJMoa1414827
115. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;87(3):607-612. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.10.003
116. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2107-2111. doi:10.1093/humrep/17.8.2107
117. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2024-2028. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.167
118. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1373-1380. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.034
119. Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1410-1416. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.986
120. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S66-S68. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.089

121. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):183-200. doi:10.1097/01.AOG.0000194207.06554.5b
122. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):261-278. doi:10.1002/uog.13366
123. Meldrum DR, Silverberg KM, Bustillo M, Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1005-1009. doi:10.1016/s0015-0282(98)00083-1
124. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(4):439-451. doi:10.1093/humupd/dmz011
125. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092
126. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1594-601.e6019. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.024
127. Gat I, Shlush E, Quach K, Librach CL. The continuum of high ovarian response: a rational approach to the management of high responder patient subgroups. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;61(6):336-344. doi:10.3109/19396368.2015.1089607
128. Jacqueline Ho, MD. (2023). In vitro fertilization: Procedure. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), *UpToDate*, March 31, 2023 from [https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-procedure?sectionName=Assessment%20of%20ovarian%20reserve&search=infertility%20treatmen&topicRef=7404&anchor=H3650991686&source=see\\_link#H2735347983](https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-procedure?sectionName=Assessment%20of%20ovarian%20reserve&search=infertility%20treatmen&topicRef=7404&anchor=H3650991686&source=see_link#H2735347983)
129. Jacqueline Ho, MD. (2023). In vitro fertilization: Procedure. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), *UpToDate*, March 31, 2023 from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F76439&topicKey=OBGYN%2F134342&search=infertility%20treatmen&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F76439&topicKey=OBGYN%2F134342&search=infertility%20treatmen&source=see_link)
130. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD003719. Published 2016 Apr 23. doi:10.1002/14651858.CD003719.pub4
131. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1051-1059. doi:10.1016/s0015-0282(03)00173-0
132. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane*

*Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008046. Published 2014 Oct 31. doi:10.1002/14651858.CD008046.pub4

133. Barlow P, Englert Y, Puissant F, et al. Fertilization failure in IVF: why and what next?. *Hum Reprod.* 1990;5(4):451-456. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137122
134. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992;340(8810):17-18. doi:10.1016/0140-6736(92)92425-f
135. Mansour RT, Rhodes CA, Aboulghar MA, Serour GI, Kamal A. Transfer of zona-free embryos improves outcome in poor prognosis patients: a prospective randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1061-1064. doi:10.1093/humrep/15.5.1061
136. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1270-1283. doi:10.1093/humrep/der037
137. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003357. Published 2005 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD003357.pub2
138. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2006;368(9531):216-221. doi:10.1016/S0140-6736(06)69042-9
139. Mark D Hornstein, MD, & William E Gibbons, MD. (2022). Unexplained infertility. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), *UpToDate*. April 3, 2023, from [https://www.uptodate.com/contents/unexplained-infertility?search=unexplained%20infertility&source=search\\_result&selectedTitle=1~28&u sage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/unexplained-infertility?search=unexplained%20infertility&source=search_result&selectedTitle=1~28&u sage_type=default&display_rank=1#H1)
140. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1168-1173. doi:10.1067/mob.2001.117667
141. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org); Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020;113(2):305-322. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.10.014
142. De Naeyer H, Ouwens DM, Van Nieuwenhove Y, et al. Combined gene and protein expression of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase, mitochondrial content, and adipocyte size in subcutaneous and visceral adipose tissue of morbidly obese men. *Obes Facts.* 2011;4(5):407-416. doi:10.1159/000333445
143. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue--a new role in humans?. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(6):319-325. doi:10.1038/nrendo.2010.64

144. Panati K, Narala VR, Narasimha VR, Derangula M, Arva Tatireddigari VRR, Yeguvapalli S. Expression, purification and biological characterisation of recombinant human irisin (12.5 kDa). *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16(2):459-466. doi:10.1016/j.jgeb.2018.06.007
145. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn*. 2002;224(2):154-167. doi:10.1002/dvdy.10099
146. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*. 2002;297(1-2):79-83. doi:10.1016/s0378-1119(02)00828-4
147. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110. doi:10.1016/j.peptides.2014.03.021
148. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*. 2012;5(3):293-295. doi:10.1242/dmm.009894
149. Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):812-818. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969543
150. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(5):707-713. doi:10.1038/ijo.2013.158
151. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014;52:68-73. doi:10.1016/j.peptides.2013.11.024
152. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26(2):198-207. doi:10.1002/ajhb.22493
153. Montez JM, Soukas A, Asilmaz E, Fayzikhodjaeva G, Fantuzzi G, Friedman JM. Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(7):2537-2542. doi:10.1073/pnas.0409530102
154. Polonsky KS. Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S29-S31. doi:10.1038/sj.ijo.0801273
155. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1538-1544. doi:10.1038/ijo.2014.42
156. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-130. doi:10.1016/j.peptides.2012.11.014
157. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating

- concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002
158. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63(2):233-241. doi:10.1016/j.metabol.2013.10.011
  159. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-E778. doi:10.1210/jc.2012-2749
  160. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):365-369. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002
  161. Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis*. 2015;14:2. Published 2015 Jan 14. doi:10.1186/1476-511X-14-2
  162. Abali R, Temel Yuksel I, Yuksel MA, et al. Implications of circulating irisin and Fabp4 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(7):897-901. doi:10.3109/01443615.2016.1174200
  163. Li M, Yang M, Zhou X, et al. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):3219]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1485-1493. doi:10.1210/jc.2014-2544
  164. Wang C, Zhang XY, Sun Y, Hou XG, Chen L. Higher circulating irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4):290-293. doi:10.1080/09513590.2017.1393065
  165. Aydin, S., Aydin, S., Kuloglu, T., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I., & Cicek, D. (2013). Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*, 50, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.09.011>
  166. Aydin, S., Kuloglu, T., & Aydin, S. (2013). Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*, 47, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.07.001>
  167. Daudon, M., Bigot, Y., Dupont, J., & Price, C. A. (2022). Irisin and the fibronectin type III domain-containing family: structure, signaling and role in female reproduction. *Reproduction (Cambridge, England)*, 164(1), R1–R9. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0037>
  168. Poretsky, L., Yeshua, A., Cantor, T., Avtanski, D., Stojchevski, R., Ziskovich, K., & Singer, T. (2023). The effects of irisin and leptin on steroidogenic enzyme gene expression in human granulosa cells: *In vitro* studies. *Metabolism open*, 17, 100230. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2023.100230>

169. Saleh, A. A. E. W., Amin, E. M., Elfallah, A. A., & Hamed, A. M. (2020). Insulin resistance and idiopathic infertility: A potential possible link. *Andrologia*, 52(11), e13773. <https://doi.org/10.1111/and.13773>
170. Ozgur, K., Bulut, H., Berkkanoglu, M., Coetzee, K., & Ay, S. (2013). Oocyte maturation-index as measure of oocyte cohort quality; a retrospective analysis of 3135 ICSI cycles. *Middle East Fertility Society Journal*, 20(1), 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2014.04.005>
171. Bousmpoula, A., Benidis, E., Demeridou, S., Kapeta-Kourkouli, R., Chasiakou, A., Chasiakou, S., Kouskouni, E., & Baka, S. (2019). Serum and follicular fluid irisin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation: correlation with insulin resistance and lipoprotein lipid profiles. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(9), 803–806. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1594761>
172. Crujeiras, A. B., Zulet, M. A., Lopez-Legarrea, P., de la Iglesia, R., Pardo, M., Carreira, M. C., Martínez, J. A., & Casanueva, F. F. (2014). Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism: clinical and experimental*, 63(4), 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.12.007>
173. Crujeiras, A. B., Pardo, M., & Casanueva, F. F. (2015). Irisin: 'fat' or artefact. *Clinical endocrinology*, 82(4), 467–474. <https://doi.org/10.1111/cen.12627>