

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ IVF HASTA GRUPLARINDA OOSİT TOPLAMA İŞLEMİ (OPU)  
SONRASI FOLİKÜL SIVISI VE GRANÜLOZA HÜCRELERİNİN  
İMMÜNOSİTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE  
İNCELENMESİ**

**Elif GELENLİ DOLANBAY**

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Programı için Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ  
2016

Mucizem,  
Dünya'daki cennetim,  
Kabul olmuş en güzel duam,  
En değerli hediyem  
En büyük 'iyi ki'm  
Yaşam kaynağım  
Biriciğim  
Her şeyim  
Can parçam

**Yiğit Kerem DOLANBAY'a...**

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ IVF HASTA GRUPLARINDA OOSİT TOPLAMA İŞLEMİ  
(OPU) SONRASI FOLİKÜL SIVISI VE GRANÜLOZA  
HÜCRELERİNİN İMMÜNOSİTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER  
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**Elif GELENLİ DOLANBAY**

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Programı için Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje no: 2014/11) tarafından desteklenmiştir.

KOCAELİ  
2016

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(Tez Onay Sayfası)

Tez adı: *Obes IVF Hasta Gruplarında Ovarit Toplama İstemi: (OPU) Üzerine Folikül Stüsü ve Granuloza Hücrelerinin İmmünohistokimyasal ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi*

Tez yazarı: *Elif GEÇENLİ DOLANBAY*

Tez savunma tarihi: *28.06.2026*

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. Melisa Yıldırımoğlu Yılmaz*

*İş bu çalışma Jürimiz tarafından ... Histoloji ve Embriyoloji ... Anabilim Dalı ... DOKTORA ... tezi olarak kabul edilmiştir.*

Tez Savunma Sınavı jüri üyeleri Ünvanı Adı Soyadı		İmzası
Üye	<i>Prof. Dr. Meryem G.A.M.</i>	<i>[İmza]</i>
Üye	<i>Prof. Dr. F. Duygu Çayhan</i>	<i>[İmza]</i>
Üye	<i>Prof. Dr. Melisa Yıldırımoğlu Yılmaz</i>	<i>[İmza]</i>
Üye	<i>Prof. Dr. Binal V. Kral</i>	<i>[İmza]</i>
Üye	<i>Doç. Dr. Sibel Köktürk</i>	<i>[İmza]</i>

ONAY

*Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.*

...../...../20

Prof. Dr. Mustafa Yıldız  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

### **Obez IVF Hasta Gruplarında Oosit Toplama İşlemi (OPU) Sonrası Folikül Sıvısı ve Granüloza Hücrelerinin İmmünohistokimyasal ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı VKİ'lerine göre hasta grupları arasında folikül sıvısında leptin, ghrelin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , E2, insülin değerleri ve granüloza hücrelerinde leptin, ghrelin, adiponektin, TNF- $\alpha$  immünohistokimyasal ekspresyonlarının, serum hormon parametreleri ile oosit ile embriyo sayısı ve kalitesi, gebelik durumu, eve bebek götürme ile ilişkisinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Çalışmamıza katılan 86 kadın hasta; VKİ'lerine göre N, FK, OB olarak sınıflandırıldı. Menstrüel siklus 3.gün hormonları, AMH, Homa-IR değerleri, hCG günü endometriyum kalınlığı, oosit ile embriyo sayı ve kaliteleri, fertilizasyon ve implantasyon oranları, gebelik durumu ve süreçleri ile eve bebek götürme oranları, hastaların eşlerinin VKİ'leri ve sperm parametreleri kaydedildi. OPU sonrası alınan folikül sıvılarında ve granüloza hücrelerinde leptin, ghrelin, adiponektin ve TNF- $\alpha$ ; folikül sıvı E2 ve insülin parametreleri incelendi. ICSI işlemi sonrası günlük olarak embriyo gelişimleri takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan kadın hastaların VKİ'leri arttıkça, gebelik oranlarında azalma görüldü (N:%43,33, FK:%36,67,OB%20). Kadın VKİ arttıkça, eve bebek götürme oranının ciddi oranda azaldığı görüldü (N:%81,82, FK:%9,09, OB: :%9,09). Leptin seviyeleri, LH oranları, folikül sıvısında E2 ve insülin değerleri ile kadın VKİ arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu ( $p<0,01$ ). İmmünohistokimyasal boyamada leptin (+) granüloza hücreleri ile kadın VKİ arasında anlamlı farklılık görüldü ( $p<0,01$ ). Oosit sayıları, MI ve MII oosit sayıları ile kadın VKİ arasında anlamlı farklılık görüldü ( $p<0,05$ ). Transfer edilen embriyo kalitesinin obeziteyle azaldığı bulundu. Transfer edilen 1. kalite embriyo oranları N: %60, FK: %30, OB: %10 olarak; transfer edilen 2. kalite embriyo oranları N: %38,9 FK: %38,9, OB: %22.2 olarak; transfer edilen 3. kalite embriyo oranları N: %0, FK: %50, OB: %50 olarak bulundu.

**Sonuç:** Obezitenin hormonlar ve sitokinler üzerinden oosit ve embriyo kalitesi, gebelik oranları, eve bebek götürme durumu üzerine olumsuz etkileri olduğu anlaşılmaktadır. Erkek VKİ dikkate alınıp, PKOS dışlanarak sadece obezitenin etkilerini gösteren çalışmamızda elde edilen kapsamlı bulguların literatüre özgün ve değerli katkılar sağlayacağını umuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, IVF, Folikül sıvısı, Granüloza hücreleri, Leptin, Ghrelin, Adiponektin, TNF- $\alpha$ , E2, İnsülin.

## ABSTRACT

### **The Examination of Follicular Fluid and Granulosa Cells in Obese IVF Patient Groups After Oocyte Pick Up (OPU) with Immunocytochemical and Molecular Techniques**

**Objective:** The aim of this study is to examine the relationship with the patient groups according to the BMI, leptin, ghrelin, adiponectin, TNF- $\alpha$ , E2, and insulin levels of follicular fluid and leptin, ghrelin, adiponectin, TNF- $\alpha$  immunofluorescence expression of the granulosa cells between the number of embryos and oocytes with serum hormone parameters and pregnancy status and take home baby.

**Methods:** 86 female patients which are N, OW and OB, participated in our study according to BMI. Menstrual cycle day 3 hormones AMH, Homa-IR values, hCG day endometrial thickness, oocyte and embryo number and quality, fertilization and implantation rates, pregnancy status and process of take baby home ratio, BMI and sperm parameters of the husband of the patients were recorded. After the OPU, follicular fluid and granulosa cells of leptin, ghrelin, adiponectin and TNF- $\alpha$ ; E2 and insulin parameters of follicular fluid were examined. After ICSI embryo development was monitored daily.

**Results:** Female patients who participated in our study, showed decreased as BMI increased pregnancy rates (N: 43.33%, OW: 36.67%, OB: 20%). Increased BMI; take home baby rate of women has decreased significantly (NW: 81,82%, OW: 9.09%, OB: 9.09%). A significant difference was found between the women's BMI with leptin levels, LH ratio, E2 in follicular fluid and insulin levels ( $p < 0,01$ ). A significant difference was seen between the women's BMI with leptin (+) granulosa cells in immunofluorescence staining ( $p < 0.01$ ). Oocyte numbers, oocytes numbers of MI and MII showed significant difference between women's BMI ( $p < 0.05$ ). It was found that obesity decreased quality of transferred embryos. The rates of embryos transferred 1st quality N: 60%, OW: 30%, OB: 10%; the rates of embryos transferred 2nd quality N: 38.9%, OW: 38.9%, OB: 22.2%; the rates of embryos transferred 3rd quality N: 0%, OW: 50%, OB: 50% were found.

**Conclusion:** It is understood that obesity has a negative impact on oocyte and embryo quality, pregnancy rates and on baby take home status through hormones and cytokines. Male BMI taken into account and PCOS excluded; hope that the exclusion original and valuable contribution to the literature of the findings of a comprehensive study showing the effects of obesity.

**Key Words:** Obesity, IVF, Follicular Fluid, Granulosa cells, Leptin, Ghrelin, Adiponectin, TNF- $\alpha$ , E2, Insulin.

## TEŞEKKÜR

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan; bana her konuda destek veren değerli Danışman hocam **Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ**'a,

Anabilim Dalımızda doktora eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım ve her zaman desteklerini hissettiğim değerli hocalarım **Prof. Dr. F. Süreyya CEYLAN**'a, **Prof. Dr. Süheyla GONCA**'ya, **Doç. Dr. Yusufhan YAZIR**'a,

Doktora eğitimim ve tezimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi Embriyoloji Laboratuvar Sorumlusu değerli hocam **Prof. Dr. Serdar FİLİZ**'e,

Anabilim Dalımızda her türlü bilgi ve tecrübeyi paylaştığımız **sevgili çalışma arkadaşlarım**,

Projemizin fikir sahibi; tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam **Prof. Dr. Dr. Birol VURAL**'a,

Tezimin folikül sıvılarının elde edilmesi ve her aşamasında her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ağabeylerim gibi gördüğüm değerli hocalarım **Doç. Dr. A. Yiğit ÇAKIROĞLU** ve **Doç. Dr. Emek DOĞER**'e,

Laboratuvarının tüm imkanlarını sunan ve tezimle ilgili her konuda tecrübelerini esirgemeyen DEKART Laboratuvarı Sorumlusu değerli hocam **Prof. Dr. Murat KASAP**'a ve **sevgili ekibine**,

Oosit ve embriyoların elde edilmesinde desteklerinden yararlandığım sevgili arkadaşlarım **Embriyolog Begüm ALYÜRÜK** ve **Embriyolog Gözde KAYA**'ya

Sperm parametreleri konusunda desteğinden yararlandığım Bio. **Orkun BAŞARIR**'a,

Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde yardımcı olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Mustafa ÇEKMEN** ve **Prof. Dr. Hale MARAL KIR**'a, değerli arkadaşlarım **Arş Gör. Dr. Tuğba KUM** ve **Arş. Gör. Özgür Doğa ÖZSOY**'a,

Tezim süresince ve her konuda desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi Sorumlusu **Prof. Dr. Sebiha ÖZKAN**'a ve tezim sırasında verdikleri her türlü destek ve dostlukları için Kocaeli Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nin tüm **hemşire, sekreter ve personeline**,

İmmünfloresan fotoğrafların çekilmesi için bana laboratuvarını açan ve desteğini esirgemeyen değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Halime KENAR**'a ve **sevgili ekibine**,

Doktora eğitimim boyunca her türlü desteği veren Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü değerli hocam **Prof. Dr. Mustafa YILDIZ**'a, öğrenci işleri sorumlumuz sevgili **Durmuş İMAT** ve **sevgili Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ekibi**'ne,

Tezim süresince ve tüm hayatım boyunca, eşsiz sevgisi, güveni ve sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan gurur kaynağım ve en büyük varlığım canım anneciğim ve canım babacığım; **Hediye & Necaattin GELENLİ**'ye,

Dünüm, bugünüm, yarınım, geçmişim, geleceğim, her şeyim biricik canım kardeşim **Bekir GELENLİ**' ye,

Tezimin tüm aşamalarında ve hayatım boyunca bana her zaman koşulsuz destek veren, sonsuz sevgisi, güveni ile ömrüme ışık, canıma yoldaş olan biricik sevdiceğim, canım eşim, kıymetlim **Kerem DOLANBAY**'a,

ve

Dünya'daki cennetim, mucizem, en muhteşem hediyem, en değerli varlığım, yaşam kaynağım, ilk göz ağrım, biriciğim, her şeyim, en büyük 'iyi ki'm, ay yüzlü prensim, hayatımın anlamı, canımın oğlum **Yiğit Kerem DOLANBAY**'a

**SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM**

## EK 5. Tezin Aşırma Olmadığı Bildirisi Örneği

### TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir İntihal Programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

...09/06/2016

Adı Soyadı

İmza

ZUF GEENLİ DOLANBAY





## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÇİZİMLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	1
1.2. Obezite Epidemiyolojisi ve Cinsiyetle İlişkisi	2
1.3. Obezite Nedenleri ve Kadın Sağlığı	3
1.4. Kadınlarda Obezite ve İnfertilite	3
1.5. Obezite ile Menstrüel ve Ovulatuvar Bozukluklar	4
1.6. Obezite ve Yardımcı Üreme Teknikleri	7
1.7. Obezitede Fertilitiyi Etkileyen Diğer Faktörler	9
1.8. Obezite ve Gebelik	10
1.9. Erkeklerde Obezite ve İnfertilite	12
1.10. Adipoz Doku ve Adipokinler	13
1.11. Leptin	14
1.12. İnsülin ve Leptin	17
1.13. Leptin ve Üreme Sistemi	18
1.14. Ghrelin	19
1.15. Ghrelinin Beslenme Davranışına Etkisi	21
1.16. Ghrelin ve Üreme Sistemi	24
1.17. Leptin ve Ghrelin İlişkisi	26
1.18. Ghrelin ve İnsülin	27
1.19. Adiponektin	27
1.20. Adiponektin ve Üreme Sistemi	30
1.21. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ )	31
1.22. TNF- $\alpha$ ve Üreme Sistemi	32
2. AMAÇ	33
3. YÖNTEM	36
3.1. Erken ve İleri Dönem Embriyo Gelişimi	37
3.1.1. Erken Embriyo Gelişimi	38
3.2. Bölünme Evresi Sınıflaması	39
3.3. İleri Dönem Embriyo Gelişimi	40
3.4. Blastosist Dönemi Sınıflandırması Nasıldır?	42
3.5. İmmünfloresan Boyama	43
3.6. ELISA işlemi	45
3.7. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	112
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	120
KAYNAKLAR DİZİNİ	122
ÖZGEÇMİŞ	145
EKLER	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- +3:** Orta Hızlı Düzensiz Hareketli Sperm Sayısı  
**+4:** İleri Hızlı Hareketli Sperm Sayısı  
**AMH:** Anti-Müllerian Hormon  
**ARC:** ARKkuat nukleus  
**CPD:** Sefalopelvik disproporsiyon  
**DAPI:**4',6-Diamidine-2'-phenylindole dihydrochloride  
**DHEA-SO4:** Dehidroepiandrosteron sülfat  
**DJN:** Dejenere  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**E2:** Östrodiol-17  
**ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay  
**ENJ:** Enjeksiyon  
**EZ:** Boş Zona  
**FF:** Fertilizasyon Başarısızlığı  
**FK:** Fazla Kilo  
**FSH:** Folikül Uyarıcı Hormon  
**GAH:** Ghrelin Appetite Hormone  
**GDM:** Gestasyonel diyabetes mellitus  
**GH:** Büyüme Hormonu  
**GHRH:** Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon  
**GHS-R:**Büyüme hormonu Salgılatıcı Reseptör  
**GnRh:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon  
**GV:** Germinal Vezikül  
**HbA1c:** Hemoglobin A1c  
**hCG:** İnsan koryonik gonadotropin  
**HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment  
**ICSI:** İntrasitoplazmik Sperm Injection  
**IGF-1 :**İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1  
**IL-11:** İnterlölin-11  
**IL-6:** İnterleukin-6  
**IVF:** İn vitro fertilizasyon  
**İ.C.V.:** İntraserebroventriküler  
**İ.P.:** İntraperitoneal  
**K-BB:**Kan Beyin Bariyeri  
**LH :**Lüteinizan Hormon  
**MI:** Metafaz bir  
**MII:** Metafaz iki  
**MSS:**Merkezi Sinir Sistemi  
**N:** Normal Kilo  
**NPB:** Nukleolus Öncül Cisimcikleri  
**NPY:** Nöropeptid Y

**OB:** Obez  
**PAI-1:** Plazminojen Aktivatör- İnhibitör  
**PBS :** Phosphate Buffered Saline  
**PKOS:**Polikistik Over Sendromu  
**ROC:** Alıcı işletim karakteristiği  
**SHBG:** Steroid Hormon Bağlayıcı Globulin  
**ST3:** Serbest T3  
**ST4:** Serbest T4  
**SYA:** Serbest Yağ Asidi  
**Th1:** T helper 1  
**Th2:** T helper 2  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktoru-alfa  
**TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon  
**TUİK:** Türkiye İstatistik Kurumu  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi  
**YÜT:** Yardımlı üreme teknolojisi

## ÇİZİMLER DİZİNİ

<b>Çizim 1.1.</b> Obezite nedenleri	4
<b>Çizim 1.2.</b> Ghrelinin moleküler yapısı	20
<b>Çizim 3.1.</b> Pronukleus değerlendirmesi	38
<b>Çizim 3.2.</b> A skor pronükleus yapısı ve 2 polarcisim gözlenen normal döllenmiş oosit.	39
<b>Çizim 3.3.</b> 44. ve 72. saat embriyo gelişimi.	40
<b>Çizim 3.4.</b> 4.gün embriyonun kalite değerlendirmesi.	41
<b>Çizim 3.5.</b> 4. ve 5. gün embriyo kaliteleri.	43
<b>Çizim 4.1.</b> Çalışmaya katılan hastaların gebelik oranları ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	49
<b>Çizim 4.2.</b> Çalışmamızdaki gebe olan hastaların eve çocuk götürme oranları ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	49
<b>Çizim 4.3.</b> Çalışmamıza katılan hastaların implantasyon oranı ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	52
<b>Çizim 4.4.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki adiponektin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	52
<b>Çizim 4.5.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki leptin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	53
<b>Çizim 4.6.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki TNF- $\alpha$ ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	53
<b>Çizim 4.7.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki oosit sayısı ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	55
<b>Çizim 4.8.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki MII sayısı ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	55

<b>Çizim 4.9.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki Folikül sıvısı E2 ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	57
<b>Çizim 4.10.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki folikül sıvısında insulin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	58
<b>Çizim 4.11.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki ST3 ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	59
<b>Çizim 4.12.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki ST4 ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	59
<b>Çizim 4.13.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki Ghrelin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	60
<b>Çizim 4.38.</b> Çalışmamıza katılan hastalardaki Transfer edilen 1 kalite embriyo ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.	94
<b>Çizim 4.14.</b> Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	99
<b>Çizim 4.15.</b> Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	99
<b>Çizim 4.16.</b> Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	100
<b>Çizelge 4.17.</b> Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	100
<b>Çizim 4.18.</b> Obez hasta grubunda 40x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	101
<b>Çizim 4.19.</b> Obez hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	101
<b>Çizim 4.20.</b> Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	102
<b>Çizim 4.21.</b> Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	102
<b>Çizim 4.22.</b> Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	103

<b>Çizim 4.23.</b> Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	103
<b>Çizim 4.24.</b> Obez hasta grubunda 40x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	104
<b>Çizim 4.25.</b> Obez hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	104
<b>Çizim 4.26.</b> Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	105
<b>Çizim 4.27.</b> Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	105
<b>Çizim 4.28.</b> Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	106
<b>Çizim 4.29.</b> Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	106
<b>Çizim 4.30.</b> Obez hasta grubunda 40x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	107
<b>Çizim 4.31.</b> Obez hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	107
<b>Çizim 4.32.</b> Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede TNF- $\alpha$ (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	108
<b>Çizim 4.33.</b> Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede TNF- $\alpha$ (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	108
<b>Çizim 4.34.</b> Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede TNF- $\alpha$ (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	109
<b>Çizim 4.35.</b> Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede TNF- $\alpha$ (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	109
<b>Çizim 4.36.</b> Obez kilolu hasta grubunda 40x büyütmede TNF- $\alpha$ (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.	110

**Çizim 4.37.** Obez kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmeye TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.

110



## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 3.1.</b> Kullanılan Antikorlar	44
<b>Çizelge 4.1.</b> Gebe kalan hastaların, gebelik sürecinde karşılaştıkları sorunların demografik özellikleri.	48
<b>Çizelge 4.2.</b> Hastaların genel demografik özellikleri.	50
<b>Çizelge 4.3.</b> Normal kilo, fazla kilo, obez gruplarının kadın (vki) fertilizasyon ve implantasyon oranı, oosit sayısı MII ve M1 oosit sayısı, embriyo sayıları, biyokimyasal ve diğer hormonların karşılaştırması.	51
<b>Çizelge 4.4.</b> Yaş, hCG günü endometriyum kalınlığı ve hormonal verilerin kıyaslanması.	58
<b>Çizelge 4.5.</b> hCG günü endometriyum kalınlığı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	61
<b>Çizelge 4.6.</b> HOMA-IR ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	62
<b>Çizelge 4.7.</b> Ghrelin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	63
<b>Çizelge 4.8.</b> Transfer edilen embriyo sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	63
<b>Çizelge 4.9.</b> Kadın (VKİ) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	64
<b>Çizelge 4.10.</b> Erkek (VKİ) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	66
<b>Çizelge 4.11.</b> Fertilizasyon oranı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	67
<b>Çizelge 4.12.</b> İmplantasyon oranı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	68
<b>Çizelge 4.13.</b> Total testosteron ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	68



<b>Çizelge 4.14.</b> ST3 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	69
<b>Çizelge 4.15.</b> ST4 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	69
<b>Çizelge 4.16.</b> Yaş ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	70
<b>Çizelge 4.17.</b> Folikül sıvı E2 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	71
<b>Çizelge 4.18.</b> Folikül sıvısında insülin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	72
<b>Çizelge 4.19.</b> Adiponektin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	73
<b>Çizelge 4.20.</b> Leptin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	74
<b>Çizelge 4.21.</b> TNF- $\alpha$ ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	75
<b>Çizelge 4.22.</b> Kanda insülin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	75
<b>Çizelge 4.23.</b> E2 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	76
<b>Çizelge 4.24.</b> FSH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	77
<b>Çizelge 4.25.</b> LH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	78
<b>Çizelge 4.26.</b> TSH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	78

<b>Çizelge 4.27.</b> Progesteron ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	79
<b>Çizelge 4.28.</b> DHEA-SO4 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	80
<b>Çizelge 4.29.</b> Prolaktin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	81
<b>Çizelge 4.30.</b> 17 OH Progesteron ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	81
<b>Çizelge 4.31.</b> AMH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	82
<b>Çizelge 4.32.</b> Sperm sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	83
<b>Çizelge 4.33.</b> Oosit sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	85
<b>Çizelge 4.34.</b> MII sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	87
<b>Çizelge 4.35.</b> MI sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	88
<b>Çizelge 4.36.</b> Döllenen Oosit Sayısı (2pn) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	89
<b>Çizelge 4.37.</b> MII oositten gelen FF ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	91
<b>Çizelge 4.38.</b> MI oositten gelen FF ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	93
<b>Çizelge 4.39.</b> Transfer edilen 1 kalite embriyo ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	94
<b>Çizelge 4.40.</b> Gebelik durumu ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	95

<b>Çizelge 4.41.</b> Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	96
<b>Çizelge 4.42.</b> Döllenen oosit sayısı (3pn) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.	97
<b>Çizelge 4.43.</b> Normal Kilo, Fazla Kilo ve Obez hasta grubu ile Adiponektin, Leptin, $TNF\alpha$ , Ghrelin parametreleri arasındaki immünfloresan boyama verileri	111



# 1.GİRİŞ

## 1.1. GENEL BİLGİLER

Obezite, latince çok yemek yiyen anlamına gelen “obere (obesusu)” sözcüğünden türemiş olup, vücutta aşırı miktarda yağ dokusunun bulunması olarak tanımlanmaktadır (Hammoud ve diğ. 2008). İnsanların vücut kitlesi kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine oranlanması ile elde edilen rakamlara göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar normal bireyleri oluştururken, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar hafif kilolu, 30-39,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar obez ve 40 kg/m<sup>2</sup> ya da üzerinde olanlarda morbid obez olarak adlandırılır (Arslan ve Kadioğlu 2010). Obezite prevalansının dünya çapında endişe verici artışı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün obeziteyi 21.yüzyılın en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri olarak dikkate almasına yol açmıştır. DSÖ şişmanlık ve obeziteyi “sağlığa zarar veren anormal ya da aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamıştır. (Sirimi ve Goulis 2010, Lee ve Koren 2010). Dünyada ilk kez 1620 yılında Thomas Venner isimli araştırmacının yazılarında rastlanan obezite; bilinenin aksine sadece ABD gibi gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada epidemik bir sorun olmaya başlamıştır (Barnett 2005, Villamor ve diğ. 2006, Chavarro ve diğ. 2010, Jones 2011). DSÖ verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1.6 milyar civarında hafif şişman birey bulunmaktadır (Global status report on noncommunicable diseases [WHO]. 2010). Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) 2012 verilerine (www.tuik.com.tr. Ankara; Türkiye İstatistik Kurumu ) göre 15 ve daha yukarı yaştaki nüfusun %17,2’si obezdir. Yine Sağlık Bakanlığı’nin verilerine göre kadınlardaki obezite oranı ise %41,0’dır ([http:// www. thsk. saglik.gov.tr/obezite-sismanlik](http://www.thsk.saglik.gov.tr/obezite-sismanlik), 2010).

Yaygınlık oranındaki artışa yanlış beslenme, genetik, yaş, cinsiyet, aktivite yetersizliği, eğitim, gelir, ırk, sosyo-kültürel yapı, stres ve depresyon, sigara, alkol, ilaçlar, doğum sayısı ve doğum aralıkları etki etmektedir. Ampirik çalışmalarda cinsiyet, meslek, medeni durum, gelir, gıda maliyeti, kent mimarisi, kadınların iş gücüne katılımları, kentleşme ve bölgesel farklılıkların obeziteyi etkilediğini göstermektedir. Eski çağlardan beri var olan obezite değişik dönem ve yörelerde gücün, kudretin, ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son yıllarda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının mali ve ruhsal etkileri giderek daha çok fark edilmeye başlandığından, obezitenin bir hastalık olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Bir hastalık olarak obezitenin

etiyojisinde genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, kültürel ve ruhsal pek çok etkenin birbiri ile ilişkili olması önlenmesi ve tedavisini son derecede güç ve karmaşık bir hale getirmektedir (Kanter ve Caballero 2012, Crosnoe 2007).

## **1.2. Obezite Epidemiyolojisi ve Cinsiyetle İlişkisi**

Dünyada her yıl 2,8 milyon insan, obezite ya da fazla kilo sebebiyle hayatını kaybetmektedir (Bulaşıcı Olmayan Hastalıklara İlişkin Küresel Durum Raporu, 2010). Obezitenin bedeli uzun bir yandaş hastalıklar (eş zamanlı morbiditeler) listesi ile sosyal, psikolojik ve demografik problemlerle kendisini göstermektedir. Obez kadınlar erkeklerle benzer eş zamanlı morbiditelerle ve özellikle de tip 2 DM ile kalp ve damar hastalıklarıyla nitelenirler (Ford 2004). Cinsiyetler arasında obezite görülme oranı ülkelere göre farklılık gösterir. Bu farklılıklar özellikle Orta Doğu ve Kuzey Afrika gibi gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde ise, erkeklerin aşırı kiloluluk oranı, kadınlara göre daha yüksektir. Kadınlarda obezite yaygınlık oranı İngiltere, Almanya, Yunanistan ve Finlandiya'da %20'nin üzerindedir. Aşırı kilolu olma durumunun en yüksek olduğu ülkeler Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere (İskoçya bölgesinde)'dir. Türkmenistan ve Özbekistan obezite yaygınlığı düşük olup, erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir (Beyaz ve Koç 2009).

Her ülkede obezite prevalansı, sosyoekonomik gruplara göre de değişkenlik göstermektedir. 56 ülkede yapılan bir çalışmada, 46 ülkenin kadınlarında obezite oranı erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (Nishida ve Mucavele, 2005). Avrupa Birliği'nde özellikle Hollanda, İspanya, İsveç ve İngiltere'de daha yakın bir tarihte yapılmış olan bir araştırmada ise, gerek erkekler gerek kadınlar arasında eğitim ile VKİ ya da obezite arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Orta ve düşük gelirli ülkelerde ise, erkekler, kadınlar ve çocuklarda sosyoekonomik durum ile obezite arasında pozitif bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (Beyaz ve Koç 2009). Ülkemizde de dünyadaki oranlara benzer olarak yapılan prevalans çalışmasında, obezite oranı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur (Doğan ve diğ. 2011, Aydın ve diğ. 2012). Sağlık Bakanlığına göre obezite özellikle çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biri olarak kabul edilmiştir. Erkeklerde ortalama obezite oranı % 21.2 iken, kadınlarda % 41.5'e kadar çıkmaktadır. Türkiye'de hem gelişmiş ve hem de gelişmekte olan ülkelerin beslenme sorunları ile birlikte yaşanmaktadır. Türkiye'de halkın beslenme durumu bölgelere, sosyo-ekonomik düzeye ve kentsel-kırsal yerleşim yerlerine göre önemli farklılıklar göstermekle

birlikte ülke genelinde, kırsal kesimde ve düşük sosyo ekonomik gruplarda obezite yaygınlığı artmaktadır (Beyaz ve Koç 2009). Dünya genelinde iktisatçılar, ekonomik gelişmeyle birlikte emek yoğun sektörlerin istihdamdaki payının gerilediğini ileri sürmektedirler. Bu durum tüketicilerin satın alma gücünü arttırıp tüketim kalıplarını da değiştirdiğini, gıda ve daha çok kalori tüketimi gerçekleştirdiğini düşünmektedirler. Göçlerin, alım gücündeki artış veya azalışın; gelişen gıda piyasalarının bireylerin beslenme durumunu etkilediğini ileri sürmektedirler (Beyaz ve Koç 2009).

### **1.3. Obezite Nedenleri ve Kadın Sağlığı**

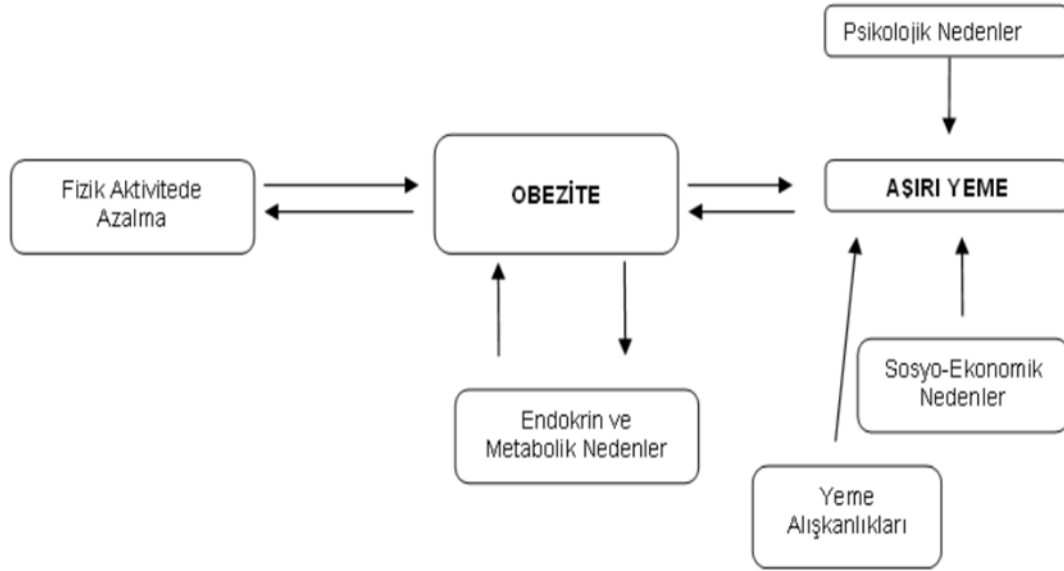
Obezite artık dünyada bir salgın olarak görülmektedir; toplumun tüm yaş ve sosyal gruplarını, özellikle de kadın cinsiyetini daha çok etkilemektedir. Bu salgın, özellikle kadının yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkilemekle birlikte pek çok organik, sistemik, hormonal, estetik, ruhsal ve toplumsal sorunları da beraberinde getirir (Cordero ve diğ. 2009). Kültür, yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketimi, teknolojik gelişimle birlikte gelen hareketsiz yaşam, hızlı beslenme, yüksek kalorili gıdaların tüketilmesi, milli gelir artışı ve kentleşme, obeziteyi etkileyen genel ruhsal-toplumsal etkenler olup yaş (özellikle ergenlik ve premenopozal dönem) evlilik, gebelik, doğum sayısı, emzirme süresi, gibi etkenler de kadına özgü obezite nedenleri arasında sayılabilir. Kadınlar biyolojik faktörlerin etkisi ile ergenlik döneminin başından itibaren erkeklere oranla daha kiloludurlar. Ergenlik, gebelik, doğum sayısı, emzirme süresi, menopozal dönem ve emeklilik gibi yaşam dönemleri kadın için önemli riskli dönemler olarak kabul edilmektedir (Belahsan ve Rguibi 2006, Gavin ve diğ 2010, Cordero ve diğ. 2009, Haslam 2005). Adölesan dönemin başlangıcında kadınlarda ayrıca fizyolojik olarak, östrojen hormonunun etkisi ile vücut yağ dokusu, kas kütesine oranla artar. Bu ağırlık artışına gebelik ve menopoza gibi bir dizi olay da katkıda bulunur. Menopoza geçişin vücut yağ dağılımı üzerine etkisi açık olmamakla birlikte bazı çalışmalar merkezi ve yağ birikiminin özellikle karın içi yağların menopoza geçiş ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kanter ve Caballero 2012, Cordero ve diğ. 2009, Haslam 2005, Odom 2006).

### **1.4. Kadınlarda Obezite ve İnfertilite**

Obezite, kadınlarda infertilite ile doğurganlığı kendiliğinden yumurtlamayı etkileyerek, yardımcı üreme teknolojisinin (YÜT) etkinliğine ve sonuçlarına kötü etki ederek ve gebeliğin fizyolojik süreçlerini ve doğumu güçleştirerek (Pasquali ve diğ. 2008) etkileyebilir. Obezite kişinin doğurganlık fizyolojisini çeşitli düzeylerde etkileyen bir

kapasiteye sahip olduğu obezitenin doğurganlık işlevleri üzerindeki etkileri üzerinde yapılan çalışmalar ile açıkça gösterilmiştir. Obezitede üreme ile ilgili hedefler; hipotalamus, over ve folikül, oosit, embriyo ve endometriyumu içermektedir (Tortoriello ve diğ. 2004, Jain ve diğ. 2007, Junkheim ve diğ. 2010, Hirshfeld-Cytron ve diğ. 2011, Woodruff ve Shea 2011, Robker ve diğ. 2009, Yang ve diğ. 2012, Bellver ve diğ. 2011). Obezitenin fertilité üzerindeki olumsuz etkisi; folikülün seçilimi, oosit gelişimi ve kalitesi, oositin fertilizasyonu, embriyo gelişimi ve implantasyonunu da içeren farklı adımlarda olabilmektedir.

### Çizim 1.1. Obezite nedenleri



### 1.5. Obezite ile Menstrüel ve Ovulatuvar Bozukluklar

Obezite ile kadın üreme işlevlerindeki değişiklikler arasındaki birliktelik ilişkisi uzun zaman önce fark edilmiş olup (Rogers ve Mitchell 1952) ve yakın zaman önce de doğrulanmıştır (Norman ve Clark 1998). Obez kızlarda, sıklıkla normal akranlarına göre

puberte daha erken yaşta başlamaktadır. Erken puberte kızlarda ve ailelerinde erken seksüel gelişimin sosyal tepkisi ile baş etme gibi psikolojik güçlükler oluşturabilir. Erken pubertenin adölesanlarda depresyon için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Kaltila-Heino 2003). VKİ ile menstrüasyonun başlangıcı arasındaki korelasyonu açıklayan pek çok teori vardır. Şişmanlık ile ilgili ilk hipotez 1971 yılında Frisch ve diğerleri tarafından ileri sürülmüştür. Kritik düzeydeki obezitenin menarşi tetiklediğini belirtmiştir (Lash ve Armstrong 2009). Menarş yaşı obez kızlarda normal kilolu yaşlılarına göre genellikle daha erkendir (Pelusi ve Pasquali 2003) ve ergen ve genç kadınlarda obezitenin başladığı yaş ile manstrüyal düzensizlikler ile oligo-anovülasyon yaşı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (Pelusi ve Pasquali 2003, Lake ve diğ. 1997). Leptin, enerji alımı ve tüketimini düzenlemeye yardım eden yağ kökenli bir hormondur. Leptin belirli düzeydeki şişmanlığın ergenliği tetikleyici faktörler ile ilişkisinde etken olabilir. Ayrıca, leptin seviyesi kızlarda pubertenin başlaması ile artışa geçer (Ahemed ve diğ. 1999). Ergenliğe girmemiş farelerde leptin enjeksiyonunun puberteyi başlattığını göstermiştir. Bu bilgiye göre, obez çocukların normal vücut ağırlığı olan akranlarına göre daha erken ergenliğe girmesinde artmış leptin seviyesinin yağ dokusunun geniş hacimli dokusunu etkilemesinin tetikleyici olabileceği söylenebilir (Ahima ve diğ. 1997).

Mürinler üzerine yapılan bir çalışmada; obeziteye bağlı oligo-amenore ve subfertilitenin hipogonadotropik kökenli olduğunu göstermişlerdir (Tortoriello ve diğ. 2004). Buna neden olarak da obeziteyle ilişkili hiperleptineminin hipotalamic nöropeptid Y (NPY) artışı yaparak GnRh (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) supresyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada oligo-amenoreik polikistik olmayan 18 obez kadın üzerinde yapmış oldukları çalışmada; LH (Lüteinizan hormon) salgılanmasının, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu ve bunun da anormal GnRH salınımindan dolayı olduğunu göstermişlerdir (Jain ve diğ. 2007).

Obezitenin over ve ovaryan foliküller üzerine olan etkisi, yapılan çalışmalarda artmış ovaryan direnç ve granüloza hücre apoptozisi ile açıklanmaktadır. Böylece oosit seçimi, ovulasyon ve oosit kalitesini içeren bir dizi anormal durum ortaya çıkmaktadır (Robker ve diğ. 2009, Yang ve diğ. 2012, Bellver ve diğ. 2011).

Bilindiği gibi fazla kilolu kadınlarda insülin direnci oluşmaktadır. Artmış insülin seviyeleri de over stromasında androjen üretimini arttırmaktadır. Ayrıca obezite; androjenlerin periferik yağ dokusunda östrojenlere aromatisasyonuna ve Steroid Hormon



Bağlayıcı Globulin (SHBG) düzeylerinde azalmaya yol açarak östradiol ve serbest testosteron düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu durum hiperinsülinemiye daha da kötüleştirip ovaryan ortamı kısır bir döngüye sokmaktadır. Sonuçta artan androjen/östradiol oranı ve LH hipersekresyonu ovaryen mikro çevreye etki ederek folikülogenezisi bozup foliküllerin atreziye uğramasına neden olmaktadır (Schwartz ve Seeley 1997).

Hiperinsülineminin dışında obezite ile ilişkili dislipidemi ve inflamatuvar cevap gibi sistemik değişiklikler de foliküler mikroçevrede olumsuz etkilerini göstermektedirler. Obez kadınlarda artmış seviyede bulunan C-reaktif protein, interlokin-6 Tümör nekroz faktör-alfa (TNF  $\alpha$ ) ve plazminojen aktivator inhibitörü tip-1 gibi inflamatuvar faktörlerin üreme döngüsü üzerinde zararlı etkiye sahip olduğu gösterilmiş (Robker ve diğ. 2009); bu durumun anormal folikül ortamı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Yine aynı grup obez kadınlardaki oosit kalitesini lipotoksik mekanizmaların etkilemiş olabileceğini bildirmişler ve bu durumun diyabetik kalp hastalığında tariflenen mekanizma ile benzer olduğuna dikkat çekmişlerdir. Aşırı lipit maruziyetinin lipitlerin adipoz dokular dışındaki hücrelerde (kardiyomiyosit, oosit, granüloza hücreleri vb.) uygunsuz bir şekilde depolanmasına, böylece hücresel faaliyetlerin bozulması ve nihayet hücre ölümüne yol açabileceği sonucuna ulaşmışlardır (Schwartz ve Seeley 1997, Borradaile ve diğ. 2006). Daha ileri deneysel çalışmalarda da, obez kadınlardan toplanan foliküler sıvıya maruz bırakılan fare kumulus oositlerinde lipit içeriği ve endoplazmik retikulum stresinin arttığı ve böylece nükleer maturasyonun bozulduğu gösterilmiştir (Yang ve diğ. 2012).

Obez kadınların preimplantasyon embriyoları, anormal gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. İnsülin direncine bağlı oositlerdeki azalmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) ekspresyonu sonucu oluşan embriyoların, gestasyonun ortalarında gelişme geriliği gösterdikleri ve yine aynı şekilde preimplantasyon döneminde yüksek doymuş yağ miktarına maruz kalan embriyolarda da böyle bir etkinin olduğu gösterilmiştir (Jungheim ve diğ. 2011).

Obezitenin uterin reseptiviteye etkisi oldukça tartışmalıdır. Obez Polikistik Over Sendrom (PKOS)'lu kadınların implantasyon penceresi döneminde yapılan gen ekspresyon analizleri, normal kilolu kadınlara göre bozulmuş bir endometrial genetik profil ve suboptimal desidualizasyon olduğunu göstermiştir (Bellver ve diğ. 2007). Donasyon modeli çalışmasında obez kadınların sağlıklı normal kilolu donörlerden oosit almalarına

karşın gebe kalma olasılıklarının normal kilolu kadınlardan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bir başka donasyon modeli çalışmasında ise VKİ'nin implantasyon oranını azaltıcı etkisi olmadığı vurgulanmıştır (Styne-Gross ve diğ. 2005). Başka bir çalışmada donör oositler kullanıldığında obez kadınların gebe kalma şansının, yine donör oositleri kullanan normal kilolu kadınlar ile aynı olduğunu ancak canlı doğum şansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (Luke ve diğ. 2011). Bu durum obezitenin oosit kalitesi üzerindeki etkisinin, endometriyal reseptivite üzerindeki etkisinden daha fazla olduğunu desteklemektedir.

## 1.6. Obezite ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknolojilerinden faydalanan kadınlar, gebelik öncesi koşullar (obezite ve reproduktif fonksiyonlar gibi) ve reproduktif sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırabilmek adına fırsatlar sunmaktadır. Obezite YÜT sonucunu etkileyebilip VKİ'nin bir birim kadar yükselmesinin, in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik olasılığını 0.84 oranında düşürdüğünü; yaşam tarzı değişimi girişimi ile VKİ'de her bir birimlik düşüş ile gebelik şansının 1.19 oranında arttığı bildirilmiştir (Bellver ve diğ. 2006). YÜT'den faydalanan kadınlar üzerine yapılan bir çok araştırma, normal kilolu kadınlardaki over stimülasyonu sonucunda ulaşılan folikül sayısına; obez kadınlarda ulaşabilmek için gereken gonadotropin dozunun çok daha fazla olduğunu göstermiştir (Jungheim ve Moley 2010). Bu sonucun, azalmış ilaç absorpsiyonundan mı, over duyarlılığında azalmadan mı ya da iki durumdan birden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Her ne olursa olsun sonuçta kontrollü over stimülasyonu sırasında benzer sayıda oosit elde edilmesine rağmen, obez kadınlardaki östradiol seviyesi normal kilodaki kadınlara oranlara anlamlı derecede düşüktür. Bu durum obezlerde overlerin gonadotropin stimülasyonuna cevaplarında bir farklılık olduğunu göstermektedir (Shah ve diğ. 2011, Jungheim ve diğ. 2009). Farklı çalışmalarda perioovulatar insan koryonik gonadotropin (hCG) derişimlerinin düştüğü ve intrafoliküler hCG düzeyleri ile VKİ arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara fertilizasyon oranlarındaki azalma eşlik eder (Carrell ve diğ. 2001) ve IVF için kontrollü over aşırı uyarılması uygulanan obez kadınlarda doruk östradiol derişimlerinin daha düşük olmasına, siklus sonucunda bozulma paralellik gösterir (Nichols ve diğ. 2003). Kilolu ve obez kadınlarda oosit toplanmasında azalma bildirilmiştir (Fedocksák ve diğ. 2004) temel olarak over yanıtının daha kötü olmasına bağlıdır ve bu durum PKOS'un eşlik etmesi halinde de geçerlidir (Bellver ve diğ. 2006). Ayrıca, obez kadınların olgun oositlerinin fertilizasyon şansının, normal kilolu kadınların olgun oositlerine nazaran daha düşük

olması, obez kadınlardaki oositlerin daha düşük kalitede olduğunu düşündürmektedir (Shah ve diğ. 2011). Bu durumda fertilizasyon oranları daha düşük olacaktır (Fedocksák ve diğ. 2004). Obeziteyle birlikte embriyo kalitesinin daha kötü olup olmayacağı net olarak bilinmemektedir çünkü pozitif ve negatif (Bellver ve diğ. 2006, Mulders ve diğ. 2003, van Swieten ve diğ. 2005) raporlar yayınlanmıştır. Bütün çalışmalarda olmasa da bir kısmında VKİ artışıyla doğrusal olarak embriyo aktarım insidansında ve aktarılmış embriyoların ortalama sayısında düşüklük gözlenmiştir (Bellver ve diğ. 2006). Bir meta-analizde obezitenin YÜT sonucu üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır ve VKİ'si 25 kg/m<sup>2</sup> ya da daha düşük olan kadınlara kıyasla VKİ'si 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan kadınlarda IVF sonrasında gebelik şansının daha düşük olduğu (olasılık oranı 0.71), daha yüksek dozlarda gonadotropin kullanılması gerektiği (ağırlıklı ortalama farklılıklar, 210.08) ve düşük oranının arttığı (olasılık oranı 1.31) gösterilmiştir (Maheshwari ve diğ. 2007). Buna zıt olarak, VKİ'nin canlı doğumlar, siklus iptali, oosit geri alımı ve ovaryum aşırı uyarılma sendromu üzerindeki etkisine yönelik herhangi bir kanıt saptanmamıştır. Bununla birlikte, genel olarak, giriş ölçütlerinin net olduğu ve sonuçların aynı şekilde bildirildiği ileri çalışmalarla fazla kilonun YÜT sonucu üzerindeki gerçek etkisinin araştırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Obez kadınların IVF sonrası klinik olarak hamile kalma şansı normal kilolu kadınlara nazaran daha düşük (Jungheim ve diğ. 2009), YÜT sonrası düşük yapma ihtimali daha yüksek, (Rittenberg ve diğ. 2011, Rittenberg ve diğ. 2011) ve IVF sonrası canlı doğum şansı daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Jungheim ve diğ. 2010). Bunun nedenini ise düşük embriyo kalitesine (Metvally ve diğ. 2007), anormal endometriyal gelişimine bağlı implantasyon başarısızlığına bağlamışlardır (Bellver ve diğ. 2011, Bellver ve diğ. 2013). Obezitenin ovaryum dışındaki faktörlere etkisi ile YÜT sonucu üzerindeki etkisi provokatif bir mesele olmaya devam ettiğinden (Levens ve diğ. 2007) ileri çalışmalar gereklidir.

Daha önce YÜT'den destek alan obez kadınlarda; gebelik ve canlı doğum şansının azalmış, düşük yapma riskinin ise artmış olduğu 2011 yılında yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (Luke ve diğ. 2011). Bu veriler değerlendirilirken unutmamak gerekir ki; araştırmacılar toplanan sınırlı veriler ile çalışmışlardır. Obez kadınların doğurganlık sonuçları ve gebe kalma olasılıkları dışında sadece çok az spesifik veriye sahiplerdir (Luke ve diğ. 2011). Üremeyle ilgili sonuçlar üzerine yapılan (neonatal-konjenital anomaliler, fetal büyüme anormallikleri, neonatal yoğun bakımda kalım süresi vb.) prospektif

çalışmalar, aynı zamanda spontan şekilde gebe kalan obez populasyon için de gerçekleştirilmelidir. YÜT'lerinden faydalanan kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; obezite 35 yaş öncesinde önemli iken, 35 yaş sonrasında kadınların üreme ile ilgili kapasitelerini belirleyen baskın faktör yaştır (Luke ve diğ. 2011, Metvally ve diğ. 2007). Bu durumda, 35 yaş üzerinde düzenli siklusları bulunan, en az 6 ay korunmasız ilişki sonucunda gebe kalmayı başaramamış kadınlarda kilo vermeye odaklanmak yerine, hızla fertilizasyonun sağlanabileceği diğer yöntemler kullanmak daha makul olabilir. Genel olarak infertilite ile başvuran ve YÜT'den faydalanması gereken obez bir kadında, gebe kalma oranlarının halen iyi olduğu ve yaş faktörünün her zaman için gebe kalma başarısını öngörmede baskın faktör olduğu bilinmelidir (Karaca ve diğ. 2015).

### **1.7. Obezitede Fertilitiyi Etkileyen Diğer Faktörler**

Genel olarak, mevcut epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar çalışmalar obezitenin üreme ile ilgili işlevlerini etkilediğini göstermektedir. Öte yandan obez kadınların tümünde üreme sağlığının kötü etkilenmesi söz konusu değildir. Bu yüzden obezite dışında bu kadınların üreme ile ilgili işlevlerini etkileyen faktörleri tanımlayabilmek önemlidir. İki muhtemel faktör beslenme ve fiziksel aktivitedir. Bu faktörlerin her birinin obez kadınlarda üreme ile ilgili fonksiyonlara katkısını açıklığa kavuşturmak zor olabilir. Yapılan bir çalışmada ovulatuvar infertilitesi bulunan kadınlara odaklanıp onları yaş, vücut ölçüleri, parite, sigara kullanımı, fiziksel aktivite, total enerji alımı ve oral kontraseptif kullanımı kriterlerine göre analiz etmişlerdir. Glisemik indeksin (belirli bir gıdanın kan sekerini ne kadar yükselttiği ölçüsü) ovulatuvar infertilite ile doğrudan ilişkili olduğunu ve günlük diyetinde daha çok karbonhidrat bulunan kadınların, karbonhidrat alımını kısıtlayan kadınlara göre ovaryan infertilite riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanısıra; doymuş yağ alımını artırmanın, ovaryan infertilite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve bitkisel kaynaklı yağların hayvansal kaynaklı yağlara nazaran daha düşük risk oluşturduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada multivitamin ve demir desteği alınmasıyla ovaryan infertilite riskinin daha az olduğu vurgulanmıştır (Chavarro ve diğ. 2009).

Beslenmeye ek olarak genel enerji dengesi için fiziksel aktivite de fertilitede önemlidir. Gebe kalmayı planlayan Danimarkalı kadınlar üzerine yapılan internet tabanlı bir çalışmada şiddetli fiziksel aktivitenin, kadınların gebe kalım süresinin uzaması ile doğrudan bir ilişki bulurken, obez ve kilolu kadınlarda bu ilişki gösterilememiştir. Orta

şiddetteki fiziksel aktivitenin ise gebe kalmak isteyen tüm kadınlar için faydalı olduğunu göstermişlerdir (Wise ve diğ. 2012).

### **1.8. Obezite ve Gebelik**

Çoğu raporda obez hastalarda kendiliğinden gebeliklerde ya da YÜT sonrasında canlı doğum oranlarının düştüğü gösterilmektedir. Obezite ile eşlik eden hormon değişikliklerinin korpus luteum ile trofoblast işlevini, erken embriyo gelişimini ve endometriyumun alıcılığını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Bellver ve diğ. 2006, Maheshwari ve diğ. 2007). İmplantasyon da obeziteden negatif şekilde etkilenmektedir ancak bu konu halen tartışmalıdır (Fedocksák ve diğ. 2004). Ek olarak, ovülasyon indüksiyonu ya da YÜT sonrasında obezlerin gebelik oranlarının daha düşük olup olmadığı halen tartışmalıdır (Bellver ve diğ. 2006). Bir diğer çalışmada; YÜT tedavisi esnasında en az bir gebelik elde edilmesi olasılığının VKİ'si 30-35 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda yaklaşık olarak %30; VKİ'si 35 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan kadınlarda %50 oranında azaldığını göstermişlerdir (Wang ve diğ. 2000).

Spontan şekilde gebe kalan obez kadınlar arasında; düşük ile obezite arasındaki ilişki hakkında yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Birçok obez kadının anovulatuvar oluşu ve gebe kalmak için tıbbi müdahaleye gereksinim duyuyor oluşu nedeniyle bu şaşırtıcı bir durum değildir. Ayrıca, düzensiz menstrasyon gören bazı obez kadınlar düşük bildiriminde bulunmamış ya da düşük kanamalarını düzensiz adet kanamaları ile karıştırmış olabilirler. Obezlerde sadece YÜT ile elde edilen konsepsiyonlarda değil, bunun dışında da düşüklerin daha sık görülebilmesine rağmen (Fedocksák ve diğ. 2004, Mulders ve diğ. 2003, Wang ve diğ. 2000) buna yönelik çelişkiler de mevcuttur. Bu bilgi açığının gidermek için, 2011 yılında obezite ve düşük riskini araştıran sistematik bir derleme ve metaanaliz yayımlanmıştır (Boots ve diğ. 2011). Bu metaanalize göre, obezite ile ilgili 16 çalışma incelenmiş ve VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzerindeki vakalarda düşük riskinin, spontan şekilde gebe kalmış normal kilolu kadınlara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (olasılık oranı: 1,31, %95 güven aralığı: 1,18–1,46). Bir görüş birliği olmamasına rağmen kabul gören inanış, sadece VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan kadınların yüksek riskli olarak kabul edilmesi gerektiği yönündedir (Public Affairs Committee of the Teratology Society 2006). Ayrıca çalışmalar arasındaki uyumsuzluklar hastaların yağ dağılımına göre ayrışma yapılmaması nedeniyle olabilir (Winter ve diğ. 2002).

Obezite, infertilite ve PKOS arasında içinden çıkılmaz bir şekilde ilişki olduğu ve bu üç bulgunun birlikte görülme insidansının giderek arttığı bilinmektedir. Ancak obezite, PKOS varlığına bakılmaksızın hem spontan düşük için hem de gebelik komplikasyonları için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (Bellver ve diğ. 2003). Yapılan bir çalışmaya göre; VKİ'nin  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda, düşük oranının anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (olasılık oranı: 1,67; 95% güven aralığı: 1,25-2,25) (Metwally ve diğ. 2008). Benzer şekilde oosit donasyonunu takip eden gebeliklerin incelendiği bir çalışmada da kilolu ve obez kadınlarda düşük oranı daha yüksek bulunmuştur (Lashen ve diğ. 2004).

Obeziteye anne ölümü ile anesteziye bağlı ölümler gibi yüksek riskli obstetrik nedenler de eşlik etmektedir (Hall ve Neubert 2005, Kabiru ve Raynor 2004, Ramsay ve diğ. 2006). Gebelik boyunca ve doğum süresince obez olan annelerin antenatal, intrapartum, postpartum komplikasyonları açısından önemli risk altında olduğu bilinmektedir. Doğum öncesinde tekrarlayan düşüklerden başka konjenital anomaliler, preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve venöz tromboembolizm en başta gelen problemleri oluşturmaktadır. Ayrıca obez annelerin doğum eylemleri sırasında fetal distrese ve eylemin uzamasına bağlı sezeryan oranı da artmaktadır. Bazı çalışmalarda obeziteye bağlı sefalopelvik disproporsiyon (CPD) riskinin artmış olduğu bildirilmesine (Lee ve Koren 2010, Madan ve diğ. 2009) rağmen bir diğer çalışmada CPD oranının obez gebelerde artmadığını vurgulanmıştır (Athukorala ve diğ. 2010). Aynı zamanda obez annelerin bebekleri çoğunlukla makrozomik olup, hastanede kalım süreleri de uzayabilmektedir (Riskin-Mashiah ve diğ. 2011). Meta analiz çalışmaları, maternal obezite ile ölü doğum ilişkisini göstermektedir (Smith 2012).

Emzirmeye başlama ve sürdürmede obeziteyi etkileyen diğer önemli faktörlerdendir. Postpartum dönemde obezite yara iyileşmesini geciktirmenin yanında, üriner yol enfeksiyonlarını tetikler. Obez kadınlarda gebelik ve özellikle 6-18 aylar arasını kapsayan doğum sonu dönemde üriner enfeksiyon oranlarında artış olduğunu belirten güçlü kanıtlar mevcuttur (Smith 2012).

Maternal obezite ayrıca perinatal ölümler ve fetal anomalilerle de ilişkilidir (Smith 2012, Daşkiran ve Kavlak 2009). Her seviyedeki sağlık bakım uygulayıcılarının obezitenin anne ve bebek sağlığını etkileyen sorunların farkına varması, etkili ve uygun girişimlerde bulunması önemlidir.

Obezitenin negatif etkisi merkezi sinir sistemi (nöral tüp defektleri), büyük damar, ventral duvar ve barsak kusurları gibi fetal malformasyonları da kapsayabilir (Linné ve diğ. 2004, Hall ve Neubert 2005).

Doğumsal anomalilere ek olarak obez annelerin çocuklarında intrauterin fetal ölüm, kafa travması, omuz distosisi, brakial pleksus lezyonları, mekonyum aspirasyonu, fetal distress, klavikula kırıkları ve ilk yıl içinde ölüm riski de daha yüksektir (Public Affairs Committee of the Teratology Society 2006, Kabiru ve Raynor 2004).

### **1.9. Erkeklerde Obezite ve İnfertilite**

Obezitenin steroidogenez üzerindeki önemli etkisi olduğu düşünülmeye rağmen obez erkeklerde fertilité üzerindeki etkisi kadınlara göre pek az çalışılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar eksiktir. Bununla birlikte, spermatogenez ve fertilité masif şekilde obez olan olgularda azalabilir (Strain ve diğ. 1982). Erkeklerde obezite, hormon tablosunu değiştirerek ve spermatogenezini azaltarak fertilitéyi etkileyebilir. Obez erkekte vücut ağırlığının artmasıyla toplam ve serbest testosteron kan derişimleri ilerleyici şekilde azalır ve bu azalmaya cinsiyet hormonlarını bağlayan globin derişiminde ilerleyici bir azalma eşlik eder. Dolaşımdaki androstenedion ve dihidrotestosteron düzeyleri genelde normaldir ya da hafifçe azalmıştır. 5 alfa redüktaz aktivitesi üzerinden testosteron metabolizmasındaki değişiklik de obezitede görülebilir ancak halen tartışmalıdır (Pasquali 2006). Erkeklerde testosteron düzeyleri üzerinde abdominal yağ dağılımının ileri negatif bir etkisi olabilir (Pasquali 2006, Wajchenberg ve diğ. 2000).

Öte yandan, erkek obezitesinde “subfertilite” durumunun arttığına yönelik kanıtlar mevcuttur. Bu durum birçok faktöre bağlı olabilir. Bu durum gerçek işlevsel bir hipogonadotropik hipogonadizm durumunu yansıtan hipotestosteronemik durumla kısmen açıklanabilir. Bu tip durumlarda oligospermi de görülebilir (Pasquali 2006).

Leptin reseptörleri aslında insan testislerinde yaygın şekilde eksprese edilir (üretilir) (Moschos ve Chan 2002). Testosterona uzun süreli maruz bırakılan insan yağ hücreleri in vitro olarak leptin ekspresyonunu baskılar (Moschos ve Chan 2002) ve erkek kemiricilerin kültürü yapılmış Leydig hücrelerinde, LH ve hCG ile uyarılmış androjen üretimini muhtemelen 17–20 liyaz aktivitesiyle ilgili mekanizmalar üzerinden negatif şekilde etkilediği gösterilmiştir (Caprio ve diğ. 1999). Hipogonadizmi olan erkeklerde leptin düzeyleri düşüktür ancak testosteron replasman tedavisiyle normale döner (Jockenhovel ve

diğ. 1997). Obez erkeklerde yapılan çalışmalarda leptin düzeyleri ile bazal ve hCG ile uyarılmış testosteron düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişkiler olduğu gösterilmiştir (Isidori ve diğ. 1999). Bu durumda, dolaşımdaki leptin fazlasının obez erkeklerde testosteron düzeylerinin azalmasına katkıda bulunduğu teorisi desteklenir.

Bununla birlikte, klinik çalışmalarda yaygınlığın oldukça yüksek olduğunun belirtilmesine rağmen obezitede ereksiyon işlev bozukluğu yaygınlığına yönelik çalışma yapılmamıştır (Chung ve diğ. 1999, Shiri ve diğ. 2004). İlginç olarak, ereksiyon işlev bozukluğu kilo kaybı ile tersine çevrilebilmektedir (Esposito ve diğ. 2004). Yapılan bir çalışmada 40-70 yaşlar arasındaki büyük bir erkek kohortu incelenmiştir ve ereksiyon işlev bozukluğunun geneldeki yaygınlığı %17 olduğu gözlenmiş ancak; VKİ değerleri 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki olgularda % 45'e yükselmiştir. Sağlık Profesyonelleri İzlem Çalışmasında, VKİ 28.7 kg/m<sup>2</sup> değerinin üzerinde olan erkeklerde ereksiyon işlev bozukluğu riskinin VKİ normal (<25 kg/m<sup>2</sup>) olanlardan %30 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Bacon ve diğ. 2003). Ereksiyon işlev bozukluğu erkeklerde infertilitenin çok sık ancak dolaylı bir nedeni olduğundan klinik altyapıda göz önünde bulundurulmalıdır. Ereksiyon işlev bozukluğu ve tip 2 DM arasındaki kuvvetli ilişkiyi gösteren ve ereksiyon işlev bozukluğunun kalp ve damar hastalığı açısından bir risk faktörü olduğunu gösteren bulgularla bu durum iyice vurgulanmaktadır (Russell ve diğ. 2004).

### **1.10. Adipoz Doku ve Adipokinler**

Önceleri sadece trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, günümüzde, salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (Lau ve diğ. 2005). Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ olduğu ve pek çok metabolik reaksiyonda çeşitli mediyatörler salgılayarak rol aldığı bildirilmiştir (Ferroni ve diğ. 2004).

Beyaz yağ dokusundan salgılanan bu aktif mediyatörlere adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Bu peptidlerden bazıları TNF- $\alpha$ , ghrelin, leptin, adiponektindir. Adipokinlerin öncelikle obeziteyle ve obezite ile alakalı patolojik süreçlerle ilişkisi tanımlanmıştır. Son yıllarda ise immün sistem ve inflamatuvar cevap gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla alakalı adipokinler de tanımlanmış ve pek çok araştırmaya konu olmuştur (Aktaş ve diğ. 2013).



### 1.11. Leptin

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen Leptin, yunanca ince zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiş. Leptin 167 aminoasidlik, 16kDa ağırlığında polipeptid bir hormondur. ilk kez 1994 yılında Zhang ve diğerleri tarafından tanımlanmıştır (Friedman 2002). Yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin insanlarda 7.kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır (Campfield ve diğ.1995).

Leptin farklılaşmış adipositler tarafından üretilir, ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plesantadan üretimi de gösterilmiştir (Campfield ve diğ. 1995). Hem dolaşımında hem de serebrosinal sıvıda bulunur (Friedman ve diğ. 2002). Kan-beyin bariyerini (K-BB) doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/ml arasında değişir (Friedman ve diğ. 2002). Subkutan yağ dokusunda; viseral yağ dokusuna oranla daha fazla üretilir. Adipoz doku kütlesi ve beslenme durumuyla salgılanması doğrudan ilişkilidir (Faraj ve diğ. 2003). Düzeyleri en iyi vücut yağ oranıyla VKİ ve pozitif korelasyon içindedir (Faraj ve diğ. 2003). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (Mc Conway ve diğ. 2000). Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir. Gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeylerde. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (Ahima ve diğ.1998). Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı düzeylerinde düşüşe yol açar (Pasquali ve diğ.1993). Leptin düzeyleri ortalama kan basıncıyla ve açlık insülin düzeyleri ile ilişkilidir (Cela ve diğ. 2003). İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırır (Ahren ve diğ. 1997). Glitazonlar ve beta adrenerjik aktivasyon ise, leptin üretimini baskılar. Glukokortikoidler leptin ekspresyonunu uyarır (Sliker ve diğ. 1996). Serum leptin konsantrasyonu akromegalide düşerken; büyüme hormonu eksikliğinde artmıştır (Norrelund ve diğ. 1998).

Yaş, serum bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (Friedman ve diğ. 2002). Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir (Brabant ve diğ. 2000). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Leptin reseptörleri sitokin klas I reseptör ailesine aittir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur (Friedman ve diğ. 2002). Leptin IL-6 (İnterlölin-6) ve IL-11 (İnterlölin-11) ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile

homoloji göstermektedir (Öner ve diğ. 2001). Leptin, yağ hücrelerinde üretilip kan dolaşımına salgılanır. Yağ hücrelerindeki üretimini IL-6 artırırken, TNF- $\alpha$  azaltmaktadır (Lau ve diğ. 2002). Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun formu vardır. Uzun form özellikle hipotalamusta baskınken; kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur. Kısa form, leptinin periferik etkilerinden sorumludur (Houseknecht ve diğ. 1998).

Kemirgenlerde leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açtığı gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceği fikri ileri sürülmüştür (Arner ve diğ. 1987). Ancak hem obez insanlarda hem de obez farelerde leptin yetersizliği değil, tam tersine hiperleptinemi gözlenmiştir. Bu klinik duruma da, leptin direnci denilmiştir. Leptin direncinde en belirgin defekt, leptin reseptörü düzeyindedir. Reseptör ekspresyonu ya da proksimal sinyal sisteminde santral bir defekt söz konusudur. Bu durum ciddi leptin rezistansına yol açar (Arner ve diğ. 1987). Bu çalışmalar sonucunda şu an bilinen leptin veya reseptörlerinde oluşan mutasyonun nadir olarak obeziteye neden olduğu ve bunun tüm obez popülasyonun obeziteye yol açmadığı düşünülmektedir (Clément 1999). Direnç sendromunda önemli olan efektör düzeyidir. Leptine direnci yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gerekir, bunun için yağ dokudan daha çok leptin salınır, daha çok leptin salınımı kendisini üreten yağ dokunun artışına yol açar. Leptine direnç sendromunun klasik nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyondaki bir bozukluktur. Leptin etkili olmak için K-BB 'ni geçmek zorunda ve bu geçiş satüre olabilen taşıyıcılara bağlı olduğundan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozuklukta leptine dirence yol açar. K-BB'den geçişteki bir bozukluk dolaşımdaki veya periferik uygulanan leptine dirençte rol oynar. MSS (merkezi sinir sistemi) içindeki leptinin etkisini değiştirmez (Banks ve diğ. 2004). Bugüne kadar elde edilen veriler leptine direncin hem K-BB'indeki taşıyıcılardaki; hem de MSS'indeki reseptörler düzeyindeki bozuklukların yol açtığını gösterir. İnsan ve hayvan deneylerinden elde edilen bulgular, obezitenin temel nedeninin, serum leptininin K-BB'den transportundaki bozukluklardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (Banks 2001). K-BB'den leptin transportunun obez Zucker sıçanları, obez Koletsky sıçanları, diyetle şişmanlatılan LEW sıçanları ve maturasyon obezitesi gösteren farelerde azalmış veya tamamen yok olduğu gözlenmiştir. Maturasyon obezitesi modelinde obez farelerde (kan leptini 30 ng/ml), intravenöz uygulanan leptin, normal farelerdekinin (kan leptini 10 ng/ml) ancak 1/3 kadar taşınmıştır. Görüldüğü gibi serum leptin düzeyi obez farelerde 3 kat yüksek olmasına karşın leptin transportu normallere göre 3 kat daha düşüktür. Bu sonuç, leptin direncinde K-BB deki transport bozukluğunun

%100'e yakın sorumlu olduğunu gösterir. Bunun gibi insanlarda da elde edilen bulgular, transport sistemlerindeki bozuklukların MSS'nde bulunan leptin reseptörlerindeki bozukluklardan çok daha önemli olduğunu ortaya koymuştur (Banks ve diğ. 2002). Beyin bölgeleri arasında leptin taşınması ve saturasyonu da farklılıklar gösterir. MSS'ne taşınan maksimum leptin miktarı açısından, beyin çeşitli bölgeleri arasında anlamlı farklar saptanır. Leptin transportu beyinde en fazla hipotalamusda, serebral korteks ise en az olan beyin bölgedir (Zlokovic ve diğ. 2000).

Leptinin temel etkisi yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır. Bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. NPY bu açıdan leptin için majör hedefidir. NPY yiyecek alımı için bir stimülatördür. Leptin, hipotalamusun arkuat nükleusunda (ARC) NPY sentezini inhibe eder (Houseknecht ve diğ.1998). Leptin lipolizi uyarır. İnsülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır (Kamohara ve diğ. 1997). Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek, çizgili kasta yağ oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır (Shimabukuro ve diğ.1997). Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve beta oksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını artırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller (Shimabukuro ve diğ. 1997). Buna karşın, hiperleptinemi, tip2 DM'de ve insülin rezistansı durumunda gözlenen bir durumdur (Seufert ve diğ. 1999).

Kronik hiperleptineminin kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi artırması olduğu kabul edilmektedir (Aizawa-Abe ve diğ. 2000). Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak yüksek hipertansiyon insidansıyla birlikte (Shintani ve diğ. 2002). Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır (Lord ve diğ. 1998). Çeşitli kanıtlara göre, kemiklerin yeniden oluşumu ve buna bağlı olarak iskelet homeostazisi, endokrin ve / veya hümorale faktörler tarafından yönetilmektedir. Antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaş olmaktadır. Leptin bu insan kemik iliği stromal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmada rol oynamaktadır. Aynı zamanda hipotalamik yol ile kemik oluşumunu inhibe edici yönde etki de göstermektedir (Kume ve diğ. 2002). Leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesi ve

metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki pek çok araştırmaya konu olmuştur. Tip 2 DM'de, hiperinsülineminin vücut yağ külesinden bağımsız olarak leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (Segal ve diğ. 1996). Bazı yayınlar, obezite sonucu oluşan artmış leptin düzeylerinin, insülin sinyalizasyonu ile etkileştiğini, bunun da insülin rezistansına katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (Taylor 1996). Gerçekten, leptinin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (Kennedy ve diğ. 1997). İlâveten, tip 2 DM hastalarında HbA1c (hemoglobin A1c) yüzdesi ve leptin düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur (Moriya ve diğ. 1999).

İnsan endotelyal hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır (Iwaniec ve diğ. 1998). Leptinin anjiyogenezde bir lokal regülatör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun nedeni; obezitenin gelişme ve düzelme (zayıflama) fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır (Crandall ve diğ. 1997). Ayrıca, over foliküllerindeki fizyolojik siklik anjiyogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over de bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Riad-Gabriel ve diğ. 1998).

### **1.12. İnsülin ve Leptin**

Serum leptin düzeyleri açlık insülin konsantrasyonu ile ilişkilidir ve insülin direnci ile hiperleptinemi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Leptinin de periferal dokularda insülin duyarlılığını artırdığı ve pankreatik beta hücrelerini modüle ettiği bilinmektedir (Kieffer ve Habener 2000).

İnsülin akut leptin konsantrasyonlarını zayıf veya obezlerde regüle etmediği gibi, leptin sekresyonu diyabetik zayıf veya obez kişilerde farklı değildir ve insülin leptin seviyesini kısa sürede etkilememektedir. İnsülin ve leptinin bazal konsantrasyonları sadece insüline duyarlı kişilerde pozitif korelasyon göstermektedir. İnsuline bağımlı diyabetiklerdeki leptin direncinde, yüksek konsantrasyonda bulunan leptin reseptörleri rol oynayabilir. Leptin ve insülinin ilişkileri oldukça karmaşıktır. Langerhans adacıklarında 3 farklı leptin reseptörü bulunmaktadır ve leptin buradan insülin salgısını azaltmaktadır. Leptin, adipoz ve adipoz olmayan dokularda yağ asitlerinin trigliseridlere çevrilmesini önleyerek, bu dokuların insülin duyarlılığını korur. Diğer yandan insülin, ob gen ekspresyonu ve leptin üretimini,

muhtemelen adipositler üzerindeki trofik etkisi veya glukokortikoid aracılı bir mekanizma ile indirekt olarak regüle etmektedir (Sinha ve Caro 1998).

### 1.13. Leptin ve Üreme Sistemi

İnsan plasentası leptini sentezleyip fetal dolaşıma ve amniyotik sıvıya salgılar (Masuzaki ve diğ. 1997). Leptin aynı zamanda matür ovaryan folikülde üretilir ve oosite doğru yönelir (Cioffi ve diğ. 1997). Leptinin plasenta tarafından da sentezlendiğinin (Hoggard ve diğ. 1997) ve leptin reseptörlerinin plasenta ve overde de eksprese edildiğinin anlaşılması (Hoggard ve diğ. 1997, Karlsson ve diğ. 1997), leptinin üreme sistemi üzerinde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşündüren ilk keşifler olmuştur. Leptinin üreme fonksiyonundaki rolünü belki de en iyi gösteren bulgular obez C57BL/6J ob/ob farelerinin genetik olarak hipogonadotropik hipogonadizm göstermeleri ve steril olmalarıdır. Ayrıca sterilite kilo verme (diyet kısıtlaması) ile de düzelmemektedir. Bu farelere leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilite düzelmiştir. Ayrıca, normal sıçanlara leptin verilmesi ile de pubertenin başlamasının hızlandığı görülmüştür (Chehab ve diğ. 1997). İnsanlarda düşük leptin seviyelerinin veya diüurnal ritminin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlandığı görülmüştür (Laughlin ve Yen 1997). Hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH (Folikül uyarıcı hormon), LH ve prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilen leptinin (Yu ve diğ. 1997), bu etkisini nöropeptid Y (NPY) üzerinden gösterdiği sanılmaktadır. Nöropeptid Y, yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkilidir. Böylece doğrudan düşük gıda alımı ve/veya aşırı enerji harcanması gibi koşullarda seviyesi artarak seksüel matürasyonu ve üremeyi inhibe eder. Ayrıca leptinin gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (Kiess ve diğ. 1997). Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırır ve gebelik için de gerekli bir hormondur (Malik ve diğ. 2001). Leptin hamilelik ve laktasyon esnasında plasenta ve meme bezlerindeki sekretuar epitelyal hücreler tarafından üretilerek ve maternal sütün özellikle lipid fraksiyonuna geçer ve buradaki fonksiyonlarda rol oynar (Smith-Kirwin ve diğ. 1998, Casabiell ve diğ. 1997, Houseknecht ve diğ. 1997). Embriyonik gelişim ve trofoblast invazyonu esnasında bu küçük protein; overler, desidua ve matür oosite bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda leptin eksikliği bulunan ob/ob farelerde eksojen leptin uygulaması ile fertilité sağlanabilmektedir (Gonzalez ve diğ. 2000).

Kadın ve erkeklerde leptin düzeylerinin farklı seviyelerde olması nedeniyle adipöz doku ve üreme sistemi arasındaki etkileşimin farklı cinsiyetlerde androjenik ve östrojenik hormonlar aracılığı ile farklı yollarla oluşabileceği düşünülmektedir (Casabiell ve diğ. 2001). Erkeklerle göre kadınlardaki leptin konsantrasyonu genellikle daha fazladır (Licinio ve diğ. 1998). Subkutenöz depolar abdominal depolara göre daha fazla leptin ekspresyonunu ve salgılamaya kapasitesine sahiptirler (Van Harmelen ve diğ. 1998, Montague ve diğ. 1997).

Kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve menstrüasyondan önce düşmektedir (Hardie ve diğ. 1997, Messinis ve diğ. 1998, Messinis ve diğ. 1999, Riad-Gabriel ve diğ. 1998, Quinton ve diğ. 1999). Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır, bu da testosteronun leptin ekspresyonuna negatif etkisi olarak düşünülebilir (Paolisso ve diğ. 1998, Luukkaa ve diğ. 1998, Nyström ve diğ. 1997). Yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak erkeklerdeki seviyesinde artma oluşur (Baumgartner ve diğ. 1999) kadınlarda ise menapoz sonrası leptin seviyelerinde azalma görülür.

#### **1.14. Ghrelin**

Ghrelin ilk defa 1999 yılında Masayasu Kojima tarafından tanımlanmış GHRH (Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon) reseptörüne bağlanmış endojen bir hormondur. Ghrelin keşfedilmeden önce 1996'da reseptörü, reseptörün tanımlanmasından sonra bunun endojen ligandı olan ghrelin tanımlanmıştır. Ghrelin 28 aminoasitten üçüncü serin amino asidine n-oktanoik asitin bağlanması ile meydana gelmektedir (Çizim 2) (Kojima ve diğ. 1999, Jeffery ve diğ. 2003).

**Çizim 1.2.** Ghrelinin moleküler yapısı.



Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “Ghrelin Appetite Hormone” (iştah hormonu-GAH) olarak da adlandırılmıştır (Wren ve diğ. 2001, Aydın 2006, Groschl ve diğ. 2000).

Ghrelin hormonunun ana kaynağı midenin fundus ve piloris bölgelerindeki nöroendokrin hücrelerdir ve buralarda üretilerek dolaşıma katılmaktadır (Date ve diğ. 2000). Gastrektomi yapılan sıçanlarda, ghrelin peptidinin konsantrasyonu yaklaşık olarak %65 oranında azalma göstermektedir. Gastrik ghrelin üretimi hormonal ve besinsel faktörler tarafından düzenlenmektedir (Pinkney ve diğ. 2002, Fujino ve diğ. 2003). Benzer şekilde bağırsaklardan (duodenum, ileum, çekum ve kolon) da sentezlenmektedir ve salgılanmaktadır (Kojima ve diğ. 1999, Sakata ve diğ. 2002). Ghrelin peptidi midede üretilen hazmettirici peptidlerden farklı olarak, sadece gastrointestinal bölgede sınırlı kalmayarak gastrik kan damarları içine salgılanmaktadır ve bütün vücut boyunca sirküle olmaktadır. Yapılan çalışmalarda ghrelin hormonunun K-BB’ni de geçtiği gösterilmiştir. (Banks ve diğ. 2002, Dass ve diğ. 2003; Masuda ve diğ. 2000). Ghrelin mRNA yoğunluğuna beyinde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, uterusu, böbrekte, bağırsakta, yağ dokuda, testiste (Kojima ve diğ.1999, Tena-Sempere ve diğ. 2002), plasental dokuda (Guallino ve diğ. 2001), immün hücrelerde (Hattari ve diğ. 2001, Wang ve diğ. 2002), pankreasta (Lai ve diğ. 2005, Volante ve diğ. 2002), tükrükte (Aydın ve diğ. 2005a), (Aydın ve diğ. 2005b) ve prostat dokusunda rastlanmaktadır (Wang ve diğ. 2002).

Ghrelin hormonu, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R) kullanarak fizyolojik etkisini gösterdiği bildirilmiştir. GHS-R mRNA varlığı beynin bazı bölümlerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Bu bölgeler; antero-ventral preoptik nükleus, anterior hipotalamik bölge, suprakiazmatik nükleus, lateroanterior hipotalamik nükleus, paraventriküler

nükleus, ARC ve tuberomamilar nükleusunu kapsayan birkaç hipotalamik nükleusları kapsayan bölgelerdir (Howard ve diğ. 1996). Ayrıca, GHS-R'nin mRNA varlığı beyin diğer bölgelerinde de yoğunluk göstermektedir. Bunlar ise; dentate girusu, hipokampal formasyonun CA2 ve CA3 bölgeleri, parafaskiküler talamik nükleus gibi talamik bölgeler ve fasiyal sinir, latero-dorsal tegmental nükleus, Edinger-Westphal nükleusu, dorsal raphe nükleus, median, ventral tegmental bölge, substantia nigranın pars kompaktını kapsayan birkaç beyin kökü bölgelerini kapsamaktadır (Ueno ve diğ. 2005).

GHS-R'ün mRNA dağılımı sadece beyin bölgelerinde bulunmamaktadır. Bu reseptörler aynı zamanda mide, bağırsak (Dass ve diğ. 2003), karaciğer, kalp, fetal beyin, testis, timus, adrenal salgı bezi, uterus, spinal kord, kemik iliği, tiroid, ümmün sistem, yağ doku, pankreatik hücreler ve akciğeri kapsayan periferik bölgelerde de yoğun şekilde bulunmaktadır (Volante ve diğ. 2002, Cassoni ve diğ. 2001). GHS-R, hücre membranında G-proteini ile birlikte fonksiyon yaparak hücre içi  $Ca^{2+}$  mobilizasyonu ile ilgili olduğu belirtilmektedir (Ueno ve diğ. 2005, Cassoni ve diğ. 2001).

Ghrelinin hormonunun ilk fizyolojik etkisi, GHS-R'e bağlanarak büyüme hormonu (GH) salgılatması olarak tespit edilmiştir. Hormon bu etkisini,  $IP_3$  aracılığı ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonu-nu artırarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Kojima ve diğ. 1999, Dass ve diğ. 2003, Cassoni ve diğ. 2001, Nakahara ve diğ. 2003, Tschop ve diğ. 2000).

### **1.15. Ghrelinin Beslenme Davranışına Etkisi**

Ghrelinin hormonu hem insanda hem de bazı kemirgenlerde beslenme davranışının büyük bir düzenleyicisi olduğu ortaya konmuştur (Kojima ve diğ. 1999, Cassoni ve diğ. 2001, Ueno ve diğ. 2005). Periferik kandaki ghrelinin konsantrasyonu arttığında mide ghrelinin seviyesinde azalma meydana gelmektedir. Bazı çalışmalarda ghrelinin beslenme davranışı üzerine olan etkileri hakkında bilgi sağlamak için, kemirgen hayvanlara merkezi yada periferik olarak uygulanması ile besin alımına ve vücut ağırlığının artışına sebep olduğu belirtilmektedir (Naka-hara ve diğ. 2003). Ayrıca, ghrelinin plazmadaki seviyesi açlık anında artarken, yemek sonrası zamanlarda düşüş şeklinde değişim göstermektedir. Dolayısıyla ghrelinin iştah artırıcı veya besin alımını tetikleyici hormon olarak gösterilmektedir (Tschop ve diğ. 2000, Cummings ve diğ. 2001). Ghrelinin aynı zamanda, mideden beyine kanla taşınarak oreksijenik (iştah artırıcı) etki gösterdiği için mide-beyin (brain-gut) peptidi olarak da adlandırılmaktadır (Ariyasu ve diğ. 2001).



Ghrelinin diğer fizyolojik etkilerinde olduğu gibi, iştah artırıcı etkisinde de GHS-R'lerin kullanılmaktadır. Hormon, bu iştah artırıcı etkisini hipotalamusta bulunan NPY molekülü aracılığı ile gerçekleştirmektedir (Kemigai ve diğ. 2004, Gaskin ve diğ. 2003).

Daha önce de belirtildiği gibi, ghrelin en yoğun şekilde midede üretilmektedir. Ghrelin hormonu gastrointestinal bölgedeki sekresyonu ve motiliteyi doğrudan etkilediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etki sıçanlarda gastrik asit sekresyonu ve gastrik motiliteyi artırıcı bir etki olarak tespit edilmiştir (Dass ve diğ. 2003). Bağırsak fonksiyonları ve mideye ait düzenlemelerde bir çok gastrointestinal peptitlerin görev yaptığı bilinmektedir. Başlıca duodenumdan salgılanan ve gastrointestinal bölgenin daha üstündeki motilitenin başlamasında önemli rol oynayan motilin, mideye ait kasılmaları (gastrik kontraksiyonları) kolinerjik vagal yol ve seretonin 3 reseptörünü kapsayan mekanizma yolu ile uyarmaktadır. Çalışmalarda, motilinin fonksiyonunu engelleyici faktörler kullanıldığında ve ghrelin uygulandığında, yine gastrik motilitenin ve gastrik kontraksiyonun gerçekleştiği ifade edilmektedir (Masuda ve diğ. 2000, Dornonville de la Cour ve diğ. 2004). Ghrelin bu etkisi, vagal sinir aktivitesinin bloke edilmesi ile hemen hemen tamamen ortadan kalktığı belirtilmektedir. Dolayısıyla, ghrelin hormonunun gastrik etkisi büyük oranda vagal sinir yolu ile gerçekleşmektedir (Dornonville ve diğ. 2004).

Ghrelinin keşfinin ardından yapılan çalışmalar, organizmada pek çok sistem üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Büyüme hormonu salgılatıcı etkisi, iştah gıda alımı, karbonhidrat metabolizması, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, hücre proliferasyonu ve üreme sistemi üzerine olan etkileri özellikle üzerinde çalışılan konulardır (Cassoni ve diğ. 2001, Dornonville ve diğ. 2004, Hataya ve diğ. 2001, Norton ve diğ. 2001, Nagaya ve diğ. 2003).

Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun salınımını uyaran ghrelin hemen hemen her hücre üzerinde direk olmasada dolaylı olarak etkilidir. Somatotrop hormon, somatotropin gibi isimler de verilen büyüme hormonu, ön hipofizin somatotrop hücrelerinden salgılanır. Başta kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere vücudun büyüme yeteneğinde olan hemen hemen bütün doku hücrelerine etkisini gösterir. Hücrelerin hem büyümesini hem de mitoz bölünme ile çoğalmasını arttırarak çok sayıda hücrenin gelişimini sağlar. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak, hem de ratlarda yapılan intraserebroventriküler (i.c.v.) ve intraperitoneal (i.p.) çalışmalarda gösterilmiştir (Tolle ve diğ. 2001, Wren ve diğ. 2001). Ghrelin, GHRH salınımını arttırırken, somatostatin

salınımını baskılamaktadır (Takaya ve diğ. 2000). Somatostatin büyüme hormonunun salınımını inhibe eder (Broglia ve diğ. 2002). Somatostatinin bu formu hipotalamustan salgılanmaktadır. Ayrıca diğ. bir formu da pankreasta Langerhans adacıklarının Delta hücrelerinden salgılanır (Yılmaz 2000).

Ghrelin'in büyüme hormonu (GH) ile ilişkisi öncelikli olarak araştırılmıştır (Hataya ve diğ. 2001, Takaya ve diğ. 2000). GH salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir: GHRH hipofiz içine büyüme GHRH-R vasıtasıyla girer ve intrasellüler cAMP seviyesini yükselterek GH salınımı uyarır. İkincisinde ise GHSR vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intrasellüler Ca<sup>2+</sup> iyonu derişiminin yükseltilmesiyle GH salınımı uyarılır (Kojima ve diğ. 1999).

Ghrelin, büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doza bağımlı olarak arttırmaktadır (Arvat ve diğ. 2000, Date ve diğ. 2000, Kojima ve diğ. 1999, Peino ve diğ. 2000). Ghrelin, GHRH salınımını arttırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır. Bu hormon memelilerin dışındaki, balıklar ve kanatlılar gibi canlılarda da büyüme hormonu salınımı uyarmaktadır (Kaiya ve diğ. 2002, Kaiya ve diğ. 2003, Unniappan ve diğ. 2002) Ghrelin ve GHRH'nin birlikte verilmesi büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır (Hataya ve diğ. 2001). Yani birlikte verilmesi rek tek verilmesine göre büyüme hormonu salınımını daha fazla uyarmaktadır. Büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus siniri arasında da bir bağlantı bulunmaktadır. Vagus siniri kesildiğinde ya da capsaicin gibi bir madde ile bloke edildiğinde ghrelin verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımı aşırı derecede düşmektedir (Date ve diğ. 2002).

Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigrada, ventral segmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (De Ambrogi ve diğ. 2003). İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemi (MSS) nde ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (Druce ve diğ. 2003). Ghrelin iştah üzerine olan etkisini farklı şekillerde gösterilmiştir (Kojima ve diğ. 1999). Midede sentezlenerek kan dolaşımı ile hipotalamik ARC ve beynin diğ. bölümlerine K-BB'ni aktif transport ile geçerek ulaşp iştahı etkilemektedir. Bunun dışında, periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nukleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır. İnsanlarda

dolaşımdaki ghrelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselirken, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır (Dzara ve diğ. 2004). Açlık; ghrelin seviyesini arttırırken; gıda alımını takiben 60-120 dk. içinde ghrelin seviyesi düşmektedir (Tschop ve diğ. 2001). Ekzojen olarak verilen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu MSS'deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Tschop ve diğ. 2001). Ghrelinin enerji depolarının boşalmasını, kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu ve her öğün öncesi kan serum düzeylerindeki seviyesinin artması nedeniyle de iştahı uyardığı bildirilmiştir (Sorino ve diğ. 2004). Farelerde açlığın ghrelin salınımını arttırırken, karbonhidrat alımıyla ghrelin salınımının azaldığı gösterilmiştir (Cummings ve diğ. 2001). Ghrelinin enerji homeostazı üzerine etkileri, MSS'de hipotalamusta ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla etkileri sadece periferal dokularda üretildiği yerlerle sınırlı kalmamaktadır (Rindi ve diğ. 2002). Kardiyovasküler açıdan bakıldığında, kalp ve aortada da ghrelinin mRNA'sı olduğu bildirilmiştir (Gnanapavan ve diğ. 2002). İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir (Gnanapavan ve diğ. 2002, Kojima ve diğ. 2001, Nagaya ve diğ. 2003). Ayrıca ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini de ortadan kaldırmaktadır (Nagaya ve diğ. 2003).

### **1.16. Ghrelin ve Üreme Sistemi**

Ghrelinin MSS aracılığı ile üreme sisteminin kontrol edilmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Organizmanın gelişiminde ve vücut ağırlığının korunmasında anahtar rol oynayan birçok faktörün (GHRH, leptin, IGF, gibi) testiküler fonksiyonların ayarlanmasında da etkin olduğu gösterilmiştir (Baker ve diğ. 1996, Ciampani ve diğ. 1992, Tena-Sempere ve diğ.2005). Ayrıca ghrelin ve onun fonksiyonel reseptörü (GHS-R tipl1), rat ve insanda immunreaktif olarak ve gen ekspresyonu sonucunda, reproduktif gelişimin kontrolünde önemli yeri olan hipotalamus bölgesinde bulunmuştur (Cowley ve diğ. 2003, Kojima ve diğ. 1999, Kojima ve diğ. 2005 Lu ve diğ. 2002).

İnsan, rat ve koyunlarda yapılan çalışmalar, ghrelinin ve reseptörünün erkek gonadlarında özellikle Leydig hücrelerinde, Sertoli hücrelerinde ve tubuller içindeki spermatogenik seriyi oluşturan hücrelerde eksprese edildiğini göstermektedir (Gaytan ve

diğ. 2004, Miller diğ. 2005, Tena-Sempere ve diğ. 2002). Dişı gonadlarda ise primordial foliküllerde, sekonder foliküllerde, granüloza hücrelerinde ve korpus luteum'da ghrelinin varlığı tespit edilmiştir (Miller ve diğ. 2005).

Dişı ratlarda MSS'ne i.c.v. olarak uygulanan ghrelin, LH sekresyonunu baskılamıştır (Barreiro ve diğ. 2004, Furuta ve diğ. 2001). Bir başka çalışmada, erkek prepubertal ratlarda kanda hormon düzeylerine bakıldığında, i.v uygulanan ghrelinin LH sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir çalışmada prepubertal ratlara i.c.v. olarak verilen ghrelinin LH salınımını belirgin derecede azalttığını, FSH salınımını ise etkilemediğini bildirilmiştir (Fernandez ve diğ. 2004). Ayrıca doku kültürü çalışmalarında in vitro uygulanan ghrelinin her iki gonadotrop hormonun salınımını arttırdığını açıklamışlardır. Bilindiği gibi LH ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden salınarak, erkeklerde de Leydig hücrelerini etkileyerek bu hücrelerde testosteron oluşumunu ve salınımını uyarır (Yılmaz ve diğ. 1999). Bu bilgiler ışığında ghrelinin spermatogenesis üzerinde dolaylı ve hipofiz üzerinde de LH salınımının ayarlanması açısından da doğrudan etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ghrelin hormonu ve bu hormonun reseptörünün de ovaryumda bulunması önem arz etmektedir. Sıçanların diöstrus siklusunda ovaryumlarında ghrelin gen ekspresyonu en fazla miktarda bulunurken, proöstrus siklusunda en az seviyede bulunmaktadır. Ghrelin immün reaktif ovaryumda, öncelikle luteal kompartmanda bulunduğu belirtilir (Caminos ve diğ. 2003). Benzer şekilde, güçlü ghrelin immün boyaması insan ovaryumunun olgun ve genç korpora lutea'da gözleendiği belirtilirken, gelişme safhasında ovaryum foliküllerinde ortaya çıkmadığı gözlenir. Ghrelin için fonksiyonel reseptör olan GHS-R1a proteini somatik foliküler hücreler, luteal hücreler ve daha düşük derecede interstisyel hücreler gibi insan ovaryumunda oosite de dağılım göstermektedir. Bu durumda, folikül gelişimi ve GHS-R arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bir kaç ovaryum kompartmanında ghrelin ve reseptörünün simultane dağılımı, ovaryum fonksiyonunun otokrin ve parakrin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabileceği tahmin edilmektedir (Gaytan ve diğ. 2003).

Gebelik esnasında plazma ghrelin konsantrasyonu, plasentanın salgıladığı ghrelin tarafından etkilendiği gösterilmiştir. Plasentada ghrelin mRNA yoğunluğu gebeliğin daha sonraki aşamalarında gebeliğin diğer erken dönemlerine göre artış olduğu belirtilmiştir (Shibata ve diğ. 2004). Başka bir çalışmada da ghrelinin izole sıçan miyometriyumunda oluşan spontan kasılmalara kasıcı yönde etki gösterdiği tespit edilmiştir. Burada ghrelin

hormonu, miyometriyal spontan kasılmalara indükleyici bir etki göstermektedir (Dayangaç, 2005).

Ratlarda, Leydig hücrelerinde (Tena –Sempere ve diğ. 1999), insanlarda Leydig ve Sertoli hücrelerinde (Gaytan ve diğ. 2004) koyunlarda ise bu hücelere ek olarak özellikle seminifer tubuller içerisindeki germ hücrelerinde (Miller ve diğ. 2005) ghrelin ekspresyonu görülmüştür. Tüm bu çalışmalar, ghrelinin ürem sistemi üzerinde, özellikle Leydig hücrelerinde ve testosteron sentezinin ayarlanmasında, düzenleyici olarak görev aldığını göstermektedir.

### **1.17. Leptin ve Ghrelin İlişkisi**

İnsanlardaki leptin ve ghrelin arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Her ikisinde etkileri hipotalamusta bulunan NPY nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Gıda kısıtlaması leptin düzeylerini azaltmakta bu da ghrelinin NPY düzeyini arttırarak iştahın artmasına neden olmaktadır. Rat hipotalamusunda leptin gen ekspresyonunun dolaşımdaki ghrelin mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Torsello ve diğ. 2003).

Obez ve obez olmayan adolesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, leptin konsantrasyonu ile VKİ, insülin ve vücut yağ yüzdesi arasında pozitif kolerasyon, ghrelin konsantrasyonu ile negatif kolerasyon bulunmuştur. Ayrıca leptin ve ghrelin arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu durumu obezlerde azalan ghrelin düzeyinin artan leptin ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Stylianou ve diğ. 2007).

Bir başka çalışmada, üç grup fare üzerinde çalışılmıştır. Periferal yoldan ilk gruba subkutan leptin, ikinci gruba serum fizyolojik vermişler ve enerji kısıtlaması uygulamışlar, üçüncü gruba ise istediğini yeme hakkı tanımışlardır. İkinci grup farelerde insülin düzeyleri azalırken ghrelin düzeylerinin arttığını, birinci grupta üçüncü gruba göre leptin düzeylerinin yüksek, ghrelin ve insülin düzeylerinin düşük olduğunu ve kilo kaybı geliştiğini saptamışlardır. Enerji kısıtlaması yapılan grupta ghrelin yüksek saptanmış ve ghrelin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında negatif ilişki gösterilmiştir. Ancak leptin verilen grupta herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Periferal leptin verilmesiyle ghrelin düzeylerinin azaldığı ve leptindeki hafif miktarda artışın tokluk yaratırken, bunun yalnızca

hipotalamustaki etkisi ile değil aynı zamanda doğrudan gastrointestinal sistem yolu ile oluştuğu ileri sürülmüştür (Barazzoni ve diğ. 2003).

Başka bir çalışmada hiperleptinemi oluşturdukları farelerde gıda alımı ve vücut ağırlığı azalmış ancak ghrelin düzeylerini artmıştır. Artan ghrelin düzeyi gıda alımını artırmamıştır. Bu farelerde santral leptin tedavisi serum leptin düzeylerinin düşmesine neden olmuştur. Artan leptin düzeylerinin, NPY üzerindeki leptin direncini artırıp ghrelinin iştah arttırıcı etkilerini önlediği, santral veya periferik leptinin ghrelin düzeyleri üzerine farklı düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (Bagnasco ve diğ. 2002).

### **1.18. Ghrelin ve İnsülin**

Ghrelinin insülin ve glukoz metabolizmasında da önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (Wren ve diğ. 2001). Bir çalışmada; alınan gıdaların içeriğinin ghrelin düzeylerini etkilediğini, karbonhidrattan zengin gıdaların, yağdan ve proteinden zengin gıdalara göre kan ghrelin düzeylerini daha güçlü bir şekilde düşürdüğünü bildirmişlerdir. Karbonhidratlara verilen güçlü insülin yanıtının ghrelini baskılamış olabileceğini belirtmişlerdir (Lomenick ve diğ. 2009).

İnsülin düzeyinde fizyolojik sınırlardaki değişiklikler, plazma ghrelin düzeyinde hızlı değişikliklere yol açmaktadır. İnsülin doğrudan ghrelin salgılayan hücreleri etkileyerek veya humoral ve nöral mekanizmaları etkileyerek ghrelin salınımını azaltır. Ghrelin ve insülin arasında negatif ilişki birçok çalışmada gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (Van der Lely ve diğ. 2004, Hosoda ve diğ. 2006, Briatore ve diğ. 2003). Obezitede hiperinsülinemi, plazma ghrelin düzeylerini baskımlarken, zayıf kişilerde daha düşük insülin düzeyi ghrelin konsantrasyonunun artmasına neden olur (Shiia ve diğ. 2002, Saad ve diğ. 2002).

### **1.19. Adiponektin**

Adiponektin 28.30 kDa ağırlığında olan ve 247 aminoasidden oluşur. Tip VIII ve Tip X kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (Maeda ve diğ. 1996). Esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma salınır. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27' de olup, bu alan metabolik sendrom ve tip2 DM ile de ilişkili bulunmuştur (Saito ve Tobe 1999). Adiponektinin 2 reseptörü tanımlanmıştır.

Adipo R1 primer olarak iskelet kasında, Adipo R2 ise primer olarak hepatik dokularda bulunur (Meiner ve diğ. 2004). Adiponektin dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipoz proteindir ve dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0,01' ini oluşturur ve plazma düzeyleri 5-30 µg/ml arasında değişir (Matsubara ve diğ. 2002).

Plazma adiponektin konsantrasyonu, VKİ, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı, plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (Meiner ve diğ. 2004, Matsubara ve diğ. 2002). Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında ters ilişki vardır (Meiner ve diğ. 2004). Kilo verdikçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (Meiner ve diğ. 2004). Adiponektin konsantrasyonunun insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, tip 2 DM, obezite ve dislipidemi durumlarında normalden düşük olduğu bildirilmiştir (Meiner ve diğ. 2004, Matsubara ve diğ. 2002). Plazmada hipoadiponektemi derecesinin, adiposite derecesinden çok hiperinsülinemi ve insülin rezistansı derecesiyle yakından ilgili olduğu gösterilmiştir (Stefan ve Stumwoll 2002). Bu bulguyla uyumlu olarak obez ve diyabetik kişilerden alınan adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonu azalmıştır (Stefan ve Stumwoll 2002). Adiponektin verilmesi insülin duyarlılığını artırarak obezite ile birlikte olan hiperglisemiye düzeltebilir (Meiner ve diğ. 2004). IGF-1 ve thiazolidinedionlar ile stimülasyon sonrası adiponektin gen transkripsiyonu ve sekresyonu artarken; TNF- $\alpha$  ve glukokortikoidlerin stimülasyonu sonrası azalır (Stefan ve Stumwoll 2002). Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve SYA (Serbest Yağ Asidi) düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken, yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynar (Stefan ve Stumwoll 2002).

İnsülin duyarlaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada adiponektinin etkisinin en çok karaciğer üzerine olduğu gösterilmiştir (Combs ve diğ. 2001). Ayrıca bazı çalışmalar kasların da olaya katıldığını düşündürmüştür (Yamauchi ve diğ. 2001, Fruebis ve diğ. 2001). Adiponektin verilmesi farelerde yüksek yağ ve yüksek karbonhidratın uyardığı obeziteyi önlemiştir (Yamauchi ve diğ. 2001, Fruebis ve diğ. 2001). Buna plazma SYA' de (Saito ve Tobe 1999) ve kas ve hepatik trigliseridlerde bir azalma (Fruebis ve diğ. 2001) eşlik etmiştir. Adiponektinin vücut ağırlığının azalması üzerine etkilerinin, kasta artmış lipid oksidasyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür (Yamauchi ve diğ. 2001).

Obezite ve tip2 DM'de iskelet kası tirozin kinaz aktivitesinde azalma olmaktadır (Arner ve diğ. 1987). Ayrıca düşük plazma adiponektin düzeylerinin, vücut yağ oranındaki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin duyarlılığında azalışla birliktelik gösterdiği bulunmuştur (Stefan ve diğ. 2002). Bu da düşük plazma adiponektin düzeylerinin, insülin duyarlılığında azalmadan önce gerçekleştiğini göstermektedir (Stefan ve diğ. 2002). Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok, omental yağ dokusu tarafında belirlenir (Stefan ve diğ. 2002). Abdominal yağ dokusu artmış, obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (Meiner ve Gressner 2004)

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda düşük adiponektin düzeyleri, tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (Matsuzawa 2003). Adiponektin ile hipertansiyon ile ilişkili olduğu ve hipertansif olan kişilerde normotansiflere göre adiponektin konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur (Matsuzawa 2003). İnsülin adiponektin üretimini artırır. Tip 1 DM'de ve anoreksik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (Ahima ve diğ. 1998). Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Zoccali ve diğ. 2002). Uzun süreli obezite durumunda ve tip2 DM'de ise azaldığı bildirilmiştir (Hu ve Liang, 1996). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda, adiponektin düzeyleri yükselir (Yang ve diğ. 2002). Besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırarak adiponektin doğrudan olarak kilo kaybına yol açar (Yang ve diğ. 2002). Leptinin etkilerine ters olarak; adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder (Yokota ve diğ. 2002). B lenfositlerinin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (Yokota ve diğ. 2002). Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

Bir çalışmada, sağlıklı normal olgularda adiponektinin serum serbest T4 düzeyleriyle doğrudan ilişkisi olduğu, ancak T3'ün adiponektin gen ekspresyonunu etkilemediği gösterilmişse de tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı kanıtlanmıştır (Fernandez-Real ve diğ. 2003, Fasshauer ve diğ. 2002, Santini ve diğ. 2004). Adrenalektomi ve IGF-1 adiponektin düzeyini artırır (Fasshauer ve diğ. 2002, Makimura ve diğ. 2002). İnsülin, glukokortikoidler, testosteron, östrojen, beta-adrenerjik agonistler ve TNF- $\alpha$  ise adiponektini baskırlar (Nishizawa ve diğ. 2002, Yang ve diğ. 2002, Fasshauer ve diğ.



2002, Iyengar ve Scherer 2003). Glukokortikoidler ve katekolaminlere baglı gelişen insülin direncinde bu hormonlara baglı adiponektin ekspresyon ve üretimindeki azalma sorumlu olabilir (Shimada ve diğ. 2004).

### **1.20. Adiponektin ve Üreme Sistemi**

Bazı kanıtlar adiponektinin üreme fonksiyonlarını doğrudan düzenleyebileceğini göstermektedir. Çeşitli türlerde adiponektin ve reseptörleri hipofiz (Psilopanagioti ve diğ. 2009), hipotalamus (Psilopanagioti ve diğ. 2009), testis (Caminos ve diğ. 2008) over, tuba uterina (Archanco ve diğ. 2007), plasenta (Caminos ve diğ. 2005, Chen ve diğ. 2006) ve endometriyum (Schmidt ve diğ. 2008, Takemura ve diğ. 2006) dahil olmak üzere farklı üreme organlarında mevcuttur. Overlerde adiponektin foliküler sıvıda (Bersinger ve diğ. 2006, Ledoux ve diğ. 2006, Gutman ve diğ.2008), oositte (Chabrolle ve diğ. 2007b) ve teka hücrelerinde (Chabrolle ve diğ. 2007a) ve çok zayıf olarak granüloza hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adiponektin seviyeleri folikül sıvısında plazmadan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Chabrolle ve diğ. 2008). İnsan granüloza primer kültürlerinde, bu konsatrasyon adiponektinin granüloza hücre fonksiyonu için önemli bir düzenleyici olduğunu düşündüren spesifik yanıtları uyarır (Chabrolle ve diğ. 2008). AdipoR1 and AdipoR2 oosit, korpus luteum, teka ve granüloza hücrelerinde bulunmuştur (Ledoux ve diğ. 2006, Chabrolle ve diğ. 2007a), (Chabrolle ve diğ. 2007b). Sıçan ve granüloza hücrelerinde, adiponektin (1-10 mg/ml) IGF-1'le indüklenen progesteron ve östrodiol üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Chabrolle ve diğ. 2007b, Chabrolle ve diğ. 2008). Hayvan çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre adiponektin seviyesi, ergenlik döneminde, cinsel farklılaşmada, gebelik ve laktasyonda sıkı bir şekilde kontrol edilir (Combs ve diğ.2003). Buna ek olarak, farelerde adiponektin overekspresyonunun; dişi fertilitasını azalttığını, fakat adiponektin kaybının hiçbir etkisi olmadığını göstermişlerdir (Campos ve diğ. 2008).

İnsan üreme sistemindeki endometriyozis gibi bazı patolojiler (Dal Maso ve diğ. 2004), meme kanseri (Treeck ve diğ. 2008), uterin miyomlar (Chen ve diğ. 2004) and PKOS (Gulcelik ve diğ. 2008) serum adiponektin değerlerindeki değişikliklerle ilişkilidir. Primer granüloza hücrelerinde insan rekombinant adiponektinin IGF-I 'e yanıt olarak progesteron ve östrodiol salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir (Chabrolle ve diğ. 2008).

### 1.21. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ )

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan, immun fonksiyonları modüle eden, TNF- $\alpha$  yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir (Fruhbeck ve diğ. 2001, Juan ve diğ. 2001). 26 kDa ağırlığındadır. Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- $\alpha$  reseptörleri aracılığıyla gösterir. Adipoz dokuda hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Visseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır (Bertin ve diğ. 2000).

TNF  $\alpha$ 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 DM gelişiminde etkisi vardır (Hotamisligil ve diğ. 1995). Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde düzeyleri artmıştır (Hotamisligil ve diğ. 1995, Kern ve diğ.1995). Obez bireyler kilo verdiklerinde ise TNF-  $\alpha$  düzeylerinde düşüş gerçekleşir (Kern ve diğ. 1995). Bununla birlikte anoreksia nervozada da hem TNF- $\alpha$  hem de reseptörünün plazma seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Beta adrenerjik uyarılma da TNF- $\alpha$  sekresyonunu artırır (Orban ve diğ. 1999). Büyüme hormonu TNF-  $\alpha$ 'nın negatif regülatörüdür (Chen ve diğ. 2001). Büyüme hormonu eksikliği nedeniyle büyüme hormonu replasmanı alanlarda serum TNF-  $\alpha$  düzeylerinde artış olur (Bulow ve diğ. 2001). Kronik glukokortikoid tedavisi de TNF-  $\alpha$  ekspresyonunu inhibe eder (Zilberfarb ve diğ. 2001). Yağ dokusunda sistemik etkiden çok parakrin bir etki gösterdiğine inanılmaktadır. TNF- $\alpha$ , trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer protein ve asetil koenzim A sentetazın üretimini baskılar, lipolizi aktive eder, yağ dokusunda non-esterifiye yağ asidlerini ve glukozu dokuya alan ve depolayan genleri, adipogenez ve lipogenezle ilişkili genlerin transkripsiyonunu baskılar (Sethi ve Hotamisligil 1999). Adiponektin ve insülin üretimini azaltırken, leptin, IL-6 ve PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1) üretimini artırır (Sethi ve Hotamisligil 1999, Stepan ve diğ. 2001, Ruan ve diğ. 2002). Çizgili kasda insülin reseptör substrat-1 ile ilişkili fosfotidilinozitol-3-kinaz aktivitesini azaltmaktadır (Maeda ve diğ. 2002). Yine adiposit ve miyositlerde GLUT4 gen ekspresyonunu baskılar (Hotamisligil ve Spiegelman 1994). Ayrıca insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insülin etkisini bozmaktadır.

## 1.22. TNF- $\alpha$ ve Üreme Sistemi

TNF-  $\alpha$  bulunması azalmış fertilize oosit sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. IVF uygulanan kadınlarda TNF-  $\alpha$  fazlalığı; kötü kalite oositlerle korele olduğu ileri sürülmüştür (Carlberg ve diğ. 2000) Foliküler TNF-  $\alpha$  folikülün mikroçevresini bozarak oosit kalitesini ve fertilizasyonu negatif etkilediği gösterilmiştir (Wunder ve diğ. 2006). İnsan oositinin apoptoza neden olan tip 1 reseptörünü değil de, TNF-  $\alpha$  tip 2 reseptörünü eksprese ettiği gösterilmiştir (Naz ve diğ. 1997). Son çalışmaların sonuçları TNF-  $\alpha$  nın gebelik başarısızlığıyla ilgili olmadığını göstermiştir. Bir çalışmada TNF- $\alpha$  nın oosit kalitesine pozitif rolü olduğu gösterilmiş fakat henüz embriyo transferinden sonra gebelik oranına etkisi olmadığı gösterilmiştir (Mendoza ve diğ. 2002). Th1 sitokin üretimi varlığı implantasyon başarısızlığına, Th2 sitokin varlığı ise implantasyon başarısıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

## 2. AMAÇ

Obezite artık dünyada bir salgındır; toplumun tüm yaş ve sosyal gruplarını, özellikle de kadın cinsiyetini daha çok etkilemektedir. Bu salgın, özellikle kadının yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkilemekle birlikte pek çok organik, sistemik, hormonal, estetik, ruhsal ve toplumsal sorunları da beraberinde getirir (Cordero ve diğ. 2009). Yaygınlık oranındaki artışa yanlı beslenme, genetik, yaş, cinsiyet, aktivite yetersizliği, eğitim, gelir, ırk, sosyo-kültürel yapı, stres ve depresyon, sigara, alkol, ilaçlar, doğum sayısı ve doğum aralıkları etki etmektedir. Ampirik çalışmalarda cinsiyet, meslek, medeni durum, gelir, gıda maliyeti, kent mimarisi, kadınların iş gücüne katılımları, kentleşme ve bölgesel farklılıkların obeziteyi etkilediğini göstermektedir. Eski çağlardan beri var olan obezite değişik dönem ve yörelerde gücün, kudretin, ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son yıllarda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının mali ve ruhsal etkileri giderek daha çok fark edilmeye başlandığından, obezitenin bir hastalık olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Bir hastalık olarak obezitenin etiolojisinde genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, kültürel ve ruhsal pek çok etkenin birbiri ile ilişkili olması önlenmesi ve tedavisini son derecede güç ve karmaşık bir hale getirmektedir (Kanter ve Caballero 2012, Crosnoe 2007).

Obezite ile kadın üreme işlevlerindeki değişiklikler arasındaki birliktelik ilişkisi uzun zaman önce fark edilmiştir (Rogers ve Mitchell 1952) ve yakın zaman önce de doğrulanmıştır (Norman ve Clark 1998). Obezitenin over ve ovaryan foliküller üzerine olan etkisi, yapılan çalışmalarda artmış ovaryan direnç ve granüloza hücre apoptozisi ile açıklanmaktadır. Böylece oosit seçimi, ovulasyon ve oosit kalitesini içeren bir dizi anormal durum ortaya çıkmaktadır (Robker ve diğ. 2009, Yang ve diğ. 2012, Bellver ve diğ. 2011). Obez kadınların IVF sonrası klinik olarak hamile kalma şansı normal kilolu kadınlara nazaran daha düşük (Jungheim ve diğ. 2009), YÜT sonrası düşük yapma ihtimali daha yüksek, (Rittenberg ve diğ. 2011) ve IVF sonrası canlı doğum şansının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Luke ve diğ. 2011). Bunun nedenini ise; düşük embriyo kalitesine (Metvally ve diğ. 2007), anormal endometriyal gelişimine bağlı implantasyon başarısızlığına bağlamışlardır (Bellver ve diğ. 2011, Bellver ve diğ. 2013). Obezitenin ovaryum dışındaki faktörlere etkisi ile YÜT'ün sonucu üzerindeki etkisi provokatif bir mesele olmaya devam ettiğinden (Levens ve diğ. 2007) ileri çalışmalar gereklidir.

Erkeklerde, obezite hormon tablosunu değiştirerek ve spermatogenezi azaltarak fertilitiyi etkileyebilir. Obez erkekte toplam ve serbest testosteron kan derişimleri vücut ağırlığının artmasıyla ilerleyici şekilde azalır ve bu azalmaya cinsiyet hormonlarını bağlayan globin derişiminde ilerleyici bir azalma eşlik eder. Dolaşımdaki androstenedion ve dihidrotestosteron düzeyleri genelde normaldir ya da hafifçe azalmıştır. 5 alfa redüktaz aktivitesi üzerinden testosteron metabolizmasındaki değişiklikde obezite de görülebilir ancak halen tartışmalıdır (Pasquali 2006). Abdominal yağ dağılımının erkeklerde testosteron düzeyleri üzerinde ileri negatif bir etkisi olabilir (Pasquali 2006, Wajchenberg ve diğ. 2000). Obezitenin steroidogenez üzerindeki önemli etkisine rağmen obez erkeklerde fertilitiyedeki etkisi kadınlara göre pek az çalışılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar eksiktir. Bununla birlikte, spermatogenez ve fertilitiyedeki etkisi obez olan olgularda azalabilir (Strain ve diğ 1982). Öte yandan, erkek obezitesinde “subfertilitiyedeki” durumunun arttığına yönelik kanıtlar mevcuttur. Bu durum birçok faktöre bağlı olabilir. Bu durum gerçekte işlevsel bir hipogonadotropik hipogonadizm durumunu yansıtan hipotestosteronemik durumla kısmen açıklanabilir. Bu tip durumlarda oligospermi de görülebilir (Pasquali 2006).

Ovaryum rezervinde oositlerin dışında, follikül ve granüloza hücreleri de bulunmaktadır. Granüloza hücreleri, oosite yalnızca fiziki olarak destek sağlamakla kalmayan aynı zamanda oositin regülasyonunda ve beslenmesinde de önemli rol oynayan hücrelerdir. Bunun yanı sıra granüloza hücrelerinin yaşaması ve farklılaşmasında oositin önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalarda kötü oosit, embriyo kalitesinin ve düşük implantasyon oranlarının asıl nedenlerinin moleküler düzeyde olduğu tartışılmaktadır. Folliküler sıvı ovulasyon öncesi matür oositin mikro çevresinde gerçekteşen hormonal ve metabolik değişiklikleri yansıtan biyolojik bir penceredir. Bu sıvıdan elde edilen parametreler IVF’deki fertilizasyonu, embriyo klivajını, embriyo morfolojisini ve gebelik hızlarını belirlemede kullanılmıştır (Wiener-Megnazi ve diğ. 2004).

Son zamanlarda yapılan in vitro kültür, IVF ve in vitro maturasyon çalışmaları ile embriyoyu meydana getirecek olan en iyi oositin sečilmesinde oositin kalitesi kadar ona desteklik sağlayan granüloza hücrelerinin de sağlıklı olmaları önem kazanmıştır. Literatür incelemesi yapıldığında IVF sikluslarında kültüre edilmemiş insan granüloza hücreleri ile yapılan çalışmalar çok azdır. Folliküler sıvı oogeneze boyunca oositin içinde bulunduğu ortamdır ve oosit gelişiminde önemlidir. Bu sıvı plazma ile oosit ve granuloza-teka hücrelerinin oluşturduğu sekresyondan oluşmaktadır (Revelli ve dię. 2009). Folliküler sıvı

oosit toplama işlemleri sırasında oositle beraber aspire edilmektedir. Bu nedenle foliküler sıvının analizi ile oosit ve çevresindeki hücrelerin moleküler ilişkisi de değerlendirilebilmektedir. Foliküler sıvıda bulunan leptin, ghrelin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , insülin ve E<sub>2</sub> değerlerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon, gebelik ve implantasyon hızları üzerine olan etkileri ile ilgili olarak yeterince bilgi yoktur.

Bizim çalışmamızda amacımız; folikül aspirasyonu ile elde edilen sıvılarında leptin, ghrelin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) testi kullanılarak belirlemek; aynı çalışma gruplarında foliküler sıvı İnsülin ve E<sub>2</sub> değerlerini kemülinesan tekniği elde edip, granüloza hücrelerinde immünofluoresan boyama tekniği kullanılarak leptin, ghrelin, adiponektin ve TNF- $\alpha$  varlığını ve gruplar arasındaki farkı saptamaktır. Ayrıca menstrüel siklus üçüncü gün kandaki bazal hormon değerleri FSH, LH, Tiroid uyarıcı hormon (TSH), Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEASO<sub>4</sub>), prolaktin, progesteron, 17 OH progesteron, insülin, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>; herhangi bir gün AMH (Anti Müllerien Hormon, Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR), hCG günü endometriyum kalınlığı değerleri, oosit sayı ve kaliteleri ile bunların akıbetleri, transfer edilen embriyo sayı ve kaliteleri, fertilizasyon ve implantasyon oranları, gebelik durumları ve gebelik sürecinde karşılaşılan sorunları incelemek çalışmaya katılan kadınların eşlerinin VKİ değerleri ve sperm sayıları ve tüm bu parametrelerin gruplararası farkını saptamaktır. Çalışmamız PKOS'u dışlayıp sadece obezitenin etkilerini değerlendirdiğinden ve hem kadın hem de erkek VKİ değerlerinin embriyo ve gebelik sürecine olan etkilerini birarada değerlendirilmesi dolayısıyla literatüre önemli katkılar sağlayacağına inanıyoruz.

### 3. YÖNTEM

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi İnsan Etik Kurulu'ndan KOÜ KAEEK 2013/ 80 numaralı Etik Kurul Onayı alındı. Haziran- Kasım 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Yardımlı Üreme Teknikleri Merkezi'ne bebek sahibi olmak için gelen kadın hastaların etiyolojisi uygun hastalar çalışmamıza katıldı. Çalışmamıza katılan kadınların tümüne, çalışmamız hakkında ayrıntılı olarak bilgi verildi ve onamları sözlü ve yazılı olarak alındı. Hastaların kilo ve boyları (oosit toplama işlemi) OPU günü ölçülerek, (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m<sup>2</sup>) ) formülüne göre VKİ hesaplandı. DSÖ'ne göre VKİ<25 Normal Kilolu, 25-29 Fazla Kilolu, >30 Obez olarak kabul edildi. Hastaların eşlerinin VKİ değerleri de aynı şekilde hesaplanıp kaydedildi. Hastaların eşlerine ait sperm sayıları da kaydedildi. N hasta grubu hafif erkek faktör, açıklanamayan infertilite nedeniyle kliniğe başvuran hasta grubundan seçildi. Tüm siklusların klinik ve laboratuvar bilgileri prospektif olarak bilgisayara kaydedildi ve analiz için retrospektif olarak elde edildi. Menstrüel siklus 3. Gün hormon değerleri (FSH, LH, TSH, DHEASO<sub>4</sub>, prolaktin, progesteron, 17 OH Progesteron, insülin, Serbest T<sub>3</sub> , Serbest T<sub>4</sub>) herhangi bir günün AMH değeri, HOMA-IR değeri hCG günü endometriyum kalınlığı, oosit sayı ve kaliteleri ile bunların akıbetleri, transfer edilen embriyo sayı ve kaliteleri, fertilizasyon ve implantasyon oranları, gebelik durumları ve gebelik sürecinde karşılaşılan sorunlar incelendi. Çalışmamıza katılan kadınların eşlerinin VKİ değerleri ve sperm sayıları kaydedildi.

HOMA-IR formülü insülin direncini belirlemek için kullanıldı. HOMA-IR=[açlık insülin (mIU/mL) × açlık glukoz (mg/ dL)/18]/22.5].

Bütün hastalara pelvik patolojiyi dışlamak ve antral folikül sayısını belirlemek için transvajinal ultrasonografi yapıldı. Hastalara antagonist kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulandı. Dominant folikül elde edilene kadar düzenli olarak foliküler büyüme, serum E<sub>2</sub>, LH, progesteron değerleri ve ultrason ölçümleri ile takip edildi. Folliküler büyüme düzenli olarak ultrason ölçümleri ile takip edildi. En az iki follikül çapı 18 mm olunca 10.000 IU hCG uygulandı. Oosit toplama işlemi hCG yapıldıktan ortalama 36 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplama öncesi hastalardan idrarlarını yapmaları istendi. Hastalara intravenöz sedasyon uygulandı. Steril bir kılıf içindeki transvajinal USG probu ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi overleri görmek ve folikülleri aspire etmek için kullanıldı. Alınan foliküler sıvılar, 16 G'lik iğneler ile 15–20 mm büyüklüğündeki ve oosit bulunan foliküllere keskin olarak girildikten sonra, 125 mmHg vakum basıncında aspire edilerek elde edildi. Çalışma için yapılan follikül aspirasyon

işleminde yıkama işlemi yapılmadı sonra standart yöntemlerle hastanın oosit toplama işlemi tamamlandı. Yıkama sıvısı ve kan ile kontamine olmuş folikül sıvıları ve oositleri çalışmaya dâhil edilmedi. Aspire edilen her follikül sıvısı 60x15mm'lik polisteren dişlere (BD Falcon 60x15mm petri dish, Biosciences, ABD) her hasta için ayrı ayrı kondu. Alınan follikül sıvı örneği, debris ve granüloza hücrelerini uzaklaştırmak için, 1500 devir/dk hızda, 4°C de, 15 dk santrifüj edildi (Becman Coulter Allefra 64 R Cenrifuge). Süpernatant steril polipropilen tübe her hastanın folikül sıvısı için ayrı steril pipet kullanılarak eşit miktarlarda bölündü. Materyaller -80°C'de dondurucuda (Sanyo) analiz gününe kadar saklandı. Folikül sıvısındaki oositler toplanıp ayrıldıktan sonra folikül sıvısında bulunan granüloza hücreleri coversliplere (Coverslip BD BioCoat Poly-D-Lysine 12 mm 354086) yayıldı. %3'lük soğuk (+4°C ) formaldehidle 20 dakika fikse edildi. Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve TNF- $\alpha$  ile ve immünfloresan teknik kullanılarak boyama yapıldı. Örneklerin hepsi tamamlandıktan sonra ELISA ile, Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve TNF- $\alpha$  parametreleri değerlendirildi. Folikül sıvısında E2 ve insülin kemülinesan metodla çalışıldı (Siemens Advia Centaur). Hastaların folikül sıvısından ayrılan oositlerinin kategorisi belirlenip (MII, MI, Dejenere, EZ oosit); MII ve MI oositlere ICSI (İntrasitoplazmik Sperm Injection) işlemi yapıldı. Embriyoların döllenip döllenmediği 24 saat sonra kontrol edildi. Günlük olarak embriyo gelişimleri takip edildi. Embriyoların fertilizasyon, implantasyon oranları, fertilizasyon başarısızlığı (FF) olan oosit sayıları, transfer edilen embriyo kaliteleri ve gebelik gerçekleşip gerçekleşmediği kontrol edildi. Gebe kalan hastaların gebeliklerinde yaşadıkları sorunlar (preeklampsi, düşük, biyokimyasal gebelik, hipertansiyon, gestasyonel diyabet gibi) kaydedildi. Doğumu gerçekleştiren gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları, eve çocuk götürme oranları kaydedildi.

### **3.1. Erken ve İleri Dönem Embriyo Gelişimi**

Tüp bebek tedavisinde en önemli basamak, laboratuvar şartlarında embriyo gelişiminin sağlanmasıdır. Döllenme sağlandıktan sonra, laboratuvar koşulları ve çalışan ekibin tecrübesi dahilinde embriyo gelişimi takip edilerek uygun olan günde transfer işlemi gerçekleştirilir.



### 3.1.1. Erken Embriyo Gelişimi

Fertilizasyonun kontrolü IVF veya mikroenjeksiyon işleminden 12-18 saat sonra yapıldı. Fertilizasyonda, 2 pronükleus ve birinci ve ikinci kutup cisimciği gözlemlendi ve bu evrede değerlendirilen parametreler (Çizim 3.1.);

Pronükleusların (PN) pozisyonu ve boyutu, Nükleolus öncül cisimciklerinin (NPB) sayısı, büyüklüğü ve dağılımı, kutup cisimciklerinin yerleşimi ve sitoplazmik halonunu varlığı dikkate alınarak yapıldı (PN oluşumu sırasında meydana gelen hatalar ya da asenkronizasyonun, embriyonun kromozal yapısı ve anoplidi ile ilişkili olduğu bilinmektedir).

Pronükleus değerlendirmesi şu şekilde yapıldı:

A: Nükleolus öncü cisimcikleri iri, kesişim noktasında ve sıralı

B: Nükleolus öncü cisimcikleri küçük, kesişim noktasında ve sıralı

C: Nükleolus öncü cisimcikleri iri ve dağınık

D: Nükleolus öncü cisimcikleri küçük ve dağınık

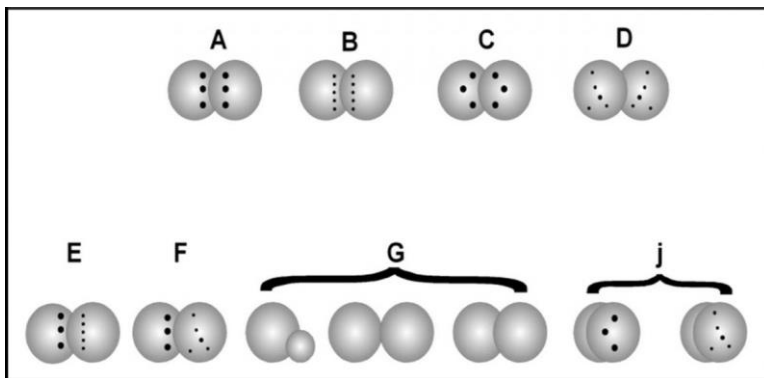
E: Nükleolus öncü cisimcikleri irili ufaklı, kesişim noktasında

F: Nükleolus öncü cisimcikleri irili, ufaklı ve dağınık

G: Pronükleuslar birbirinden ayrı veya boyutları farklı

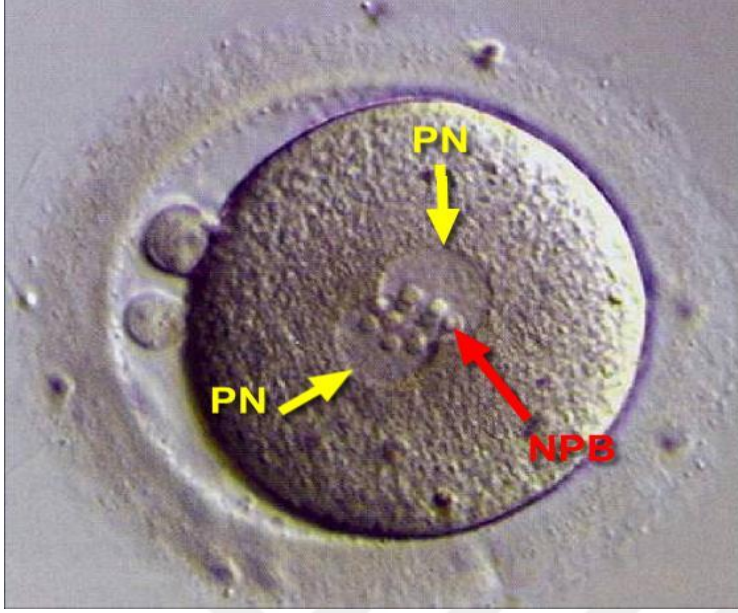
J: Erken singami (erken birleşme)

**Çizim 3.1.** Pronükleus değerlendirmesi



(<http://www.tupbebek-genetik.com /icerik/laboratuvar /embriyoloji/>)

**Çizim 3.2.** A skor pronükleus yapısı ve 2 polarcisim gözlenen normal döllenmiş oosit.



(<http://www.tupbebek-genetik.com /icerik/laboratuvar /embriyoloji/>)

A, B, C, D, E, F normal dölenen zigot olarak kabul edilir ve embriyo gelişiminde fark gözlenmez. G, J olarak sınıflanan zigotlarda normal dölenen zigot olarak kabul edilir fakat diğerlerinden ayrı olarak takip edilir.

### 3.2. Bölünme Evresi Sınıflaması

Dölenen bir oosit yaklaşık 20 saat sonra ilk mitotik bölünmeye başlayarak 2 hücreli bir embriyo oluşturmaktadır. Bu dönemden itibaren embriyoların değerlendirilmesi

Blastomerlerin şekli ve boyutu,

Blastomerler arası fragmantasyon derecesi,

Blastomerlerdeki nukleus sayısı (mülnükleasyon)

Sitoplazmik görünüm ve

Erken kompaktlaşma gibi parametreler dikkate alınarak yapılır.

Bölünme hızına göre embriyonun sahip olduğu blastomer sayısı şayet günün beklenen limitleri arasında ise normal gelişen bir embriyo, eğer bu sayı düşükse yavaş gelişen bir embriyo olarak değerlendirilir. Normal bölünme hızına sahip bir embriyo 22-25. saatte 2

hücre, 2.günde (42-44 saat) 3-4 hücre, 3.günde (66-68 saatte) 6-8 hücre ve 4.günde ise birleşme işaretlerine bağlı olarak 10 ve üzerinde hücreye sahip olan embriyodur. Kalite değerlendirmesine göre ise eşit büyüklükte blastomer yapısına sahip olan, % 0-5 arasında fragmantasyon içeren ve sitoplazmasında belirgin granüler yapı gözlenmeyen embriyolar "I.kalite" olarak değerlendirilir (Şekil 3.10). Bu değerlendirmeye göre kalite sıralaması şu şekilde olmaktadır;

**1. Kalite:** Eşit blastomer büyüklüğüne sahip, %0-5 oranında fragmantasyon içeren ve granülasyon işaretleri göstermeyen embriyo.

**2. Kalite:** Eşit blastomer büyüklüğüne sahip, %5-10 oranında fragmantasyon içeren veya granülasyon işaretleri gösteren embriyo.

**3. Kalite:** Blastomerler birbirinden hafifçe farklı, %10 üzerinde fragmantasyona sahip veya granülasyon işaretleri gösteren embriyo.

**4. Kalite:** Blastomer sayısı net sayılamayan, %30 dan fazla fragmantasyona sahip, blastomerler birbirinden belirgin derecede farklı veya ileri derecede granülasyon gösteren embriyo

Embriyo kalitesinin düşüşüyle birlikte embriyonun ileri gelişim gösterme, canlılığını devam ettirme ve implantasyon potansiyelide azalmaktadır.

**Çizim 3.3.** 44. ve 72. saat embriyo gelişimi.



<http://www.tupbebek-genetik.com/icerik/laboratuvar/embriyoloji/>

### 3.3.İleri Dönem Embriyo Gelişimi

Fertilizasyondan sonraki 4.günde gelişen embriyodaki hücre sayısı inseminasyonu takiben yaklaşık 96 saat sonra 16–20 hücre arasındadır. Kompaktlaşma hücrelerin daha yakın bir

şekilde yapışmasına neden olan bir seri hücreler arası sıkı bağlantıların (dezmozom, gap junction) oluşması sonucu meydana gelir. Embriyo kompaktlaşmaya başladığı zaman morula adını alır. Moruladan sonra kavitasyon dönemi başlar. Kavitasyonun oluşması ile kaviteden salgılanan sıvı, blastosel oluşumunu tetikler. Kavitasyon ilerledikçe kompaktlaşma sırasında hücrelerin (blastomerlerin) kutuplaşmasıyla iki farklı hücre grubunu (trofoektoderm-dış hücre kütlesi ve iç hücre kütlesi) oluşturacaktır

#### 4. gün embriyolarının kalite değerlendirmesi şu şekilde yapılmaktadır;

1. **Kalite:** Early blastosist, kavitasyon ve full morula ve herhangi bir anomali (fragmentasyon, vakuolizasyon gibi) içermeyen embriyo
2. **Kalite:** Morula veya compact embriyo morfolojisine sahip en az bir anomalinin eşlik ettiği embriyo
3. **Kalite:** Morula veya compact embriyo morfolojisine sahip 2 veya 3 anomalinin eşlik ettiği veya 10 hücre ve üzeri blastomer sayısına sahip birleşmeye başlamış embriyo.
4. **Kalite:** Blastomer sayısı 10 veya daha az sayıda olan herhangi bir birleşme bulgusu gözlenmeyen embriyo

#### Çizim 3.4. 4.gün embriyonun kalite değerlendirmesi.



<http://www.tupbebek-genetik.com/icerik/laboratuvar/embriyoloji/>

Blastosist oluşumu inseminasyondan sonra 5. ve 6. günlerde gerçekleşir. Embriyoları blastosist dönemine kadar takip etmenin önemli avantajlarından birisi de yavaş gelişen veya gelişimi duraksamış embriyoların ayırt edilebilmesidir. Blastosist gelişiminin gözlenmesi ve blastosist transferinin yapılması, embriyonun rahim içine tutunmasını ve dolayısı ile asıl hedef olan gebelik şansının artmasını sağlar.

### **3.4. Blastosist Dönemi Sınıflandırması Nasıldır?**

Blastosist aşamasında farklılaşmış iki hücre grubundan oluşan embriyo kalitesi hakkında net bilgiler mevcuttur. Bu iki farklı hücre grubundan en önemlisi iç hücre kitlesi (embriyoblast) olarak tanımlanan ve gebelik esnasında embriyoyu oluşturmakla görevli olan hücre kitlesidir. Diğeri ise dış hücre kitlesi (trofoblast) olarak tanımlanan ve gebelik esnasında gebelik kesesi ve embriyonun beslenmesi için gerekli kısımları oluşturan hücre kitlesidir.

Blastosist skortlama sisteminde her bir embriyoya aşağıdaki kriterlere göre 3 ayrı skor verilir,

1. Blastosist gelişim seviyesi (kavitasyonun başlangıcından tomurcuklanmaya kadar)
2. İç hücre kütlesi kalitesi
3. Dış hücre kütlesi kalitesi

#### **Skor Blastosist gelişim seviyesi**

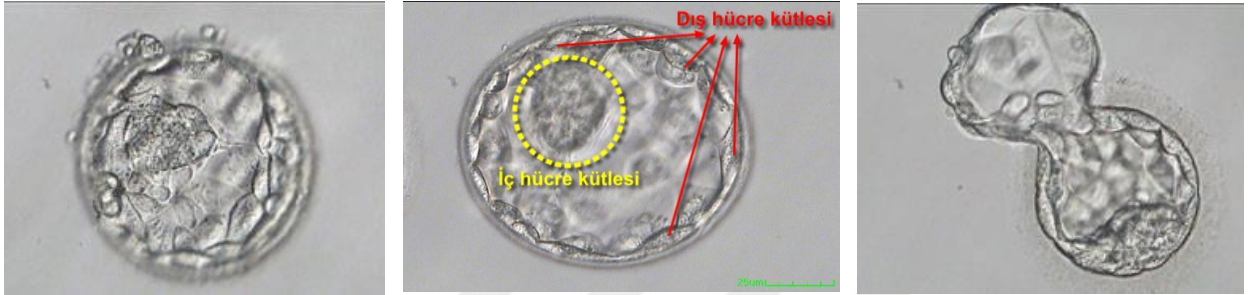
- 1 Kavitasyonun başlaması, blastosöl hacminin embriyo hacminin yarısından az olması
- 2 Blastosöl hacminin embriyo hacminin yarısından fazla olması
- 3 Blastosöl hacminin embriyo hacminin tamamını kaplaması
- 4 Blastosöl hacminin embriyo hacminden büyük olması, dış çeperin incilmesi
- 5 Dış çeperin kırılarak tomurcuklanmanın başlaması
- 6 Embriyonun dış çeperden tamamen ayrılması, tomurcuklanmanın tamamlanması

#### **Skor Dış hücre kitlesi kalitesi**

- A Birbirine sıkıca bağlı birçok hücreden oluşan epitel yapı
- B Daha gevşek bağlı birkaç hücreden oluşan epitel yapı
- C Çok az ve büyük hücrelerden oluşan epitel yapı

<b>Skor</b>	<b>İç hücre kitlesi kalitesi</b>
A	Sıkı paket halinde çok hücre içermesi
B	Gevşek ama birçok hücre içermesi
C	Çok az sayıda hücre içermesi

**Çizim 3.5.** 4. ve 5. gün embriyo kaliteleri.



<http://www.tupbebek-genetik.com/icerik/laboratuvar/embriyoloji/>

### 3.5. İmmünfloresan Boyama

Poly-D-Lysine kaplı coversliplere (Coverslip BD BioCoat Poly-D-Lysine 12 mm 354086) yayılan granüloza hücreleri %3'lük soğuk (+4°C) paraformaldehidle 20 dakika fikse edildi (Her bir drop için 50µl). Hücreler PBS (Fosfat Tamponlu tuz) ile 3 kez 5'er dk yıkandı (Herbir drop için 100 µl Hücreler 50Mm NH<sub>4</sub>CL<sub>2</sub> (Amonyum klorür) ile muamele edildi (5 dk). Hücreler PBS (Fosfat Tamponlu tuz) ile 3 kez 5'er dk yıkandı (Herbir drop için 100 µl) Hücreler PBS içinde %0,5 Triton -X 100 ile hücreler muamele edildi. Hücreler PBS (Fosfat Tamponlu tuz) ile 3 kez 5'er dk yıkandı (Herbir drop için 100 µl) Primer antikor PBS ile dilüe edildi. Hücrelere damlatılıp 30 dk beklendi. Hücreler PBS (Fosfat Tamponlu tuz) ile 3 kez 5'er dk yıkandı (Herbir drop için 100 µl) Sekonder antikor PBS ile dilüe edildi. 30 dk beklendi. Hücreler DAPI ile muamele edildi (Bu aşamadan sonra işlemler karanlıkta sürdürüldü). PBS (Fosfat Tamponlu tuz) ile 3 kez 5'er dk yıkandı (Her bir drop için 100 µl). Coverslipler tuzdan arındırılmak için 4 kez distile suya daldırıp çıkartıldı. Hücreler alta gelecek şekilde movial ile lama kapatma işlemi gerçekleştirildi. Hücreler kuruduktan sonra Olympus IX 53 mikroskopta incelemeler yapıldı. U-LH 100 HG Olympus Corporation kamera sistemiyle hücrelerin fotoğrafları çekildi. Fotoğraftaki hücrelerin sayımı gruplara göre çekilmiş olan fotoğraflar üzerinde göz sayımının yanısıra Fero Lab (Fred Hutchinson Cancer Research Center; Seattle, WA, ABD) tarafından önerilen

hücre sayım protokolü temel alınarak NIH (National Institutes of Health) tarafından oluşturulan Java™ temelli NIH ImageJ programı (NIH, Maryland, ABD) analiz ve sayısallaştırma için kullanıldı. Protokol çekilen mikroskopi fotoğraflarına göre çalışma ve sonuç için en optimize şekilde modifiye edildi. Protokolde; mikroskopi fotoğrafları 2176x1632 piksel ve 72 dpi/inç çözünürlükte standardize (normal kalitede) JPEG fotoğrafları kullanıldı, sabit odak uzaklığı üzerinde eş çözünürlük kullanılması, belirli bölgede aynı miktarda alanın fotoğraflanmasını sağlamıştır. Aynı hastaya ait hücre fotoğraflamasında kesinliği arttırmak için birbirine eş alanlar ve odak uzunluğunda çekilmiş olan fotoğraflar ortalama alınacak biçimde dahil edildi. Normal çalışma prosedüründe ImageJ üzerinde threshold (keskinleştirme) uygulanmış ve her üç renk (RGB – Kırmızı/Yeşil/Mavi) katmanının ayrılarak keskinleştirme yapılması ve sayılması, karışık boyanmanın olduğu ya da boyanmanın üstüste bindiği durumlarda kullanıldı.

### Çizelge 3.1. Kullanılan Antikorlar

Anti Leptin antibody (ab16227)(Polyclonal), 50 ul
Anti rabbit Texas red (sekonder antikor) (ab6719), 1 mg
Anti ghrelin antibody (ab57222) mouse , 100 ug
Anti Tnf alpha (ab34674) (rabbit polyclonal), 500 ug
Anti adiponectin (ab22554) (mouse monoclonal) , 100 ug
Human Leptin Elisa kit, Ebioscience 96 Test
Human Ghrelin Elisa kit, Elabscience 96 Test
Human Tnf alpha Elisa kit, Ebioscience 96 Test
Human Adiponectin Elisa kit, Ebioscience 96 Test

ImageJ programına içe aktarılarak alınan imajlar (fotoğraflar), doğrudan renkli olarak işleme alınmadı. Tek renk boyama olan fotoğraflar için iki aynı sonucu veren yol izlendi. Birinci yolda imaj ImageJ, Image menüsünden Adjust > Threshold uygulanarak siyah-beyaz keskin hale getirildi, ikinci yolda ise Process menüsünden Binary > Make Binary komutu verilerek imajlar işlenmeye ve sayısallaştırılmaya hazır hale getirildi. Karışık boyama olan imajların işlenmesinde ise bu iki yola başvurmadan önce bir diğer işlem

olarak renk kanallarına ayırma işlemi gerçekleştirildi. Bunun için yine Image menüsünden Color > Split Channels uygulandı.

**3.6. ELISA işlemi:** İnsan Leptin Elisa kit, Ebioscience 96 Test, İnsan Ghrelin Elisa kit, Elabscience 96 Test. İnsanTnf alpha Elisa kit, Ebioscience 96 Test Human Adiponectin Elisa kit, Ebioscience 96 Test kullanıldı. Çalışma kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Kitlerin genel çalışma prensibi aşağıda ki gibidir.

ELISA kit plateleri 96'lık mikrokuyucuk içermektedir. Mikrokuyucuklar örnek ya da standartları bağlayan immobilize sitokin antikorları ile kaplıdır. Standartlar ve örnekler hazırlanarak plate duvarına pipetlendi ve örnekte bulunan hedef sitokin immobilize antikor tarafından bağlandı. Plate yıkandı ve biotin-konjuge anti sitokin antikoruna kuyucuklara eklendi ve ilk antikora bağlanan rat sitokinleri tarafından tutuldu. Sonra inkübasyona bırakıldı ve inkübasyon sonunda yıkama yapılarak bağlanmamış biyotin-konjuge antikorlar uzaklaştırıldı. HRP-konjuge streptavidin kuyucuklara pipetlendi bununda biotin-konjuge antikorlara bağlanması gerekir, Ve tekrar yıkama yapılarak bağlanmayanlar uzaklaştırıldı. Streptavidin-HRP ile reaktif olacak substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi ve ölçülecek sitokin için renk oluşması sağlandı Renkli ürün örnek ya da standart içinde bulunan sitokin yoğunluğuna göre oluşur. Daha sonra stop solüsyonu eklenerek renk oluşumu tamamlanır ve absorbans 450 nm'ölçülür.

Kemülinesan metodla folikül sıvı E2 ve insülin değerleri tespit edildi (Siemens Advia Centaur).

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Kruskal Wallis Testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışmamız Haziran-Kasım 2014 tarihleri arasında, toplam 88 hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastaların 2 tanesi PKOS olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların sosyo-demografik özellikleri çizelge 4.1 ve çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 86 kadın hastanın 29 tanesi Normal Kilolu, 27 tanesi Fazla Kilolu, 30 tanesi Obez olarak gruplandırılmıştır. Çalışmaya katılan kadın hastaların yaş ortalaması; Normal Kiloda (N) olanlarda  $31,52 \pm 4,93$ , Fazla Kilolu (FK) olanlarda  $30,81 \pm 4,26$ , Obez (OB) Olanlarda  $32,40 \pm 5,37$ ’dir (Çizelge 4.2).

Çalışmaya katılan 86 kadın hastanın yaşları, OPU sonrası folikül sıvılarında leptin, ghrelin, TNF- $\alpha$ , adiponektin, E2, İnsülin değerleri; OPU sonrası granüloza hücrelerinde leptin, ghrelin, TNF- $\alpha$ , adiponektin, değerlerine bakıldı. Kanda AMH,insulin, HOMA-IR, kanda menstrual siklusun 3. gün bazal hormon değerleri olan FSH, LH, TSH, ST3, ST4, progesteron, DHEA-S04, prolaktin, total testosteron, 17 OH Progesteron verileri değerlendirildi (Çizelge 4.2).

Çalışmaya katılan kadın hastaların eşlerine ait erkek(VKİ), erkek sperm sayısı, +3,+4 Sperm Sayıları şeklinde değerlendirildi. Kadın hastaların oosit sayısı, MI oosit sayısı, MII oosit sayısı, dejenere ve EZ oosit sayıları, enjeksiyon yapılan MII ve MI oosit sayıları, döllenmiş oosit sayıları, (pn, 2pn, 3pn, 4pn olarak ) MII ve MI oositlerin FF sayıları, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo sayı ve kaliteleri, fertilizasyon ve implantasyon oranları, hCG günü endometriyum kalınlıkları, eve çocuk götürme oranları, gebelik durumları, gebelikte karşılaşılan sorunlar (gestasyonel diyabet, preeklampsi gibi), doğum haftaları, fetus ağırlıkları, abort durumları değerlendirildi.

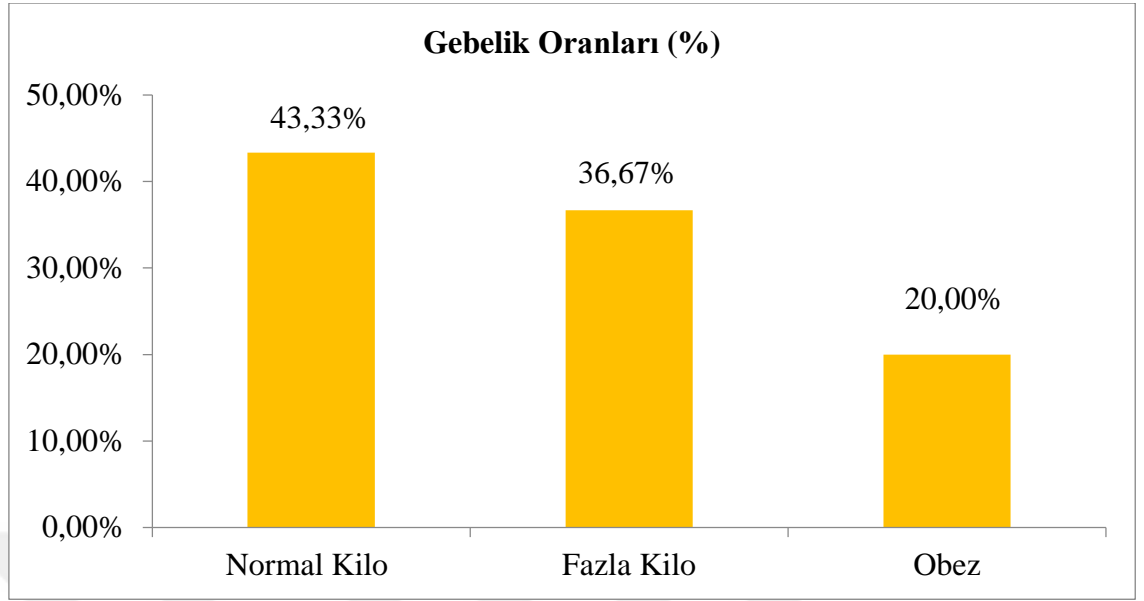
Toplam 86 hastanın %34,88’i gebe kalmıştır. Gebe kalan hastaların 13 tanesi normal kilolu, 11 tanesi fazla kilolu, 6 tanesi obez grubundadır. Gebe kalan hastaların toplam 5 tanesi erken doğum yapmıştır ve erken doğum yapanların 4 tanesi normal kilolu, 1 tanesi obez grubundadır (Çizelge 4.1.). Gebe kalan fazla kilolu hastalardan 1 tanesinde dış gebelik görülmüştür. Gebe kalan hastaların 2 tanesinde hipertansiyon görülmüştür ve hipertansiyon olanların 1 tanesi fazla kilolu, 1 tanesi obez grubundadır (Çizelge 4.1.). Gebe kalan hastaların 3 tanesinde erken membran rüptürü görülmüştür ve bu hastaların 2 tanesi normal kilolu, 1 tanesi obez grubundadır (Çizelge 4.1.). Gebe kalan normal kilolu hastalardan 1 tanesinde ablasyo plasenta görülmüştür (Çizelge 4.1.). Gebe kalan normal

kilolu hastalardan 2 tanesinde akut fetal distress görülmüştür (Çizelge 4.1.). Gebe kalan hastalardan 2 tanesinde kimyasal gebelik görülmüştür ve bu hastaların 1 tanesi normal kilolu, 1 tanesi obez grubundadır (Çizelge 4.1). Gebe kalan hastaların 3 tanesinde çoğul gebelik görülmüştür ve bu hastaların 1 tanesi normal kilolu, 1 tanesi fazla kilolu, 1 tanesi obez grubundadır (Çizelge 4.1). Gebe kalan hastalardan obez grubunda olan 1 tanesinde oligohidramnios görülmüştür (Çizelge 4.1). Gebe kalan hastalardan 2 tanesinde preeklampsi görülmüştür ve bu hastaların 1 tanesi fazla kilolu, 1 tanesi obez grubundadır (Çizelge 4.1). Gebe kalan hastalardan 2 tanesinde gestasyonel diabetes mellitus görülmüştür ve bu hastaların 1 tanesi normal kilolu, 1 tanesi fazla kilolu grubundadır (Çizelge 4.1). Gebe kalan hastaların 5 tanesinde abort görülmüştür ve bu hastaların 2 tanesi normal kilolu, 3 tanesi fazla kilolu grubundadır (Çizelge 4.1). Gebe kalan hastaların 11 tanesi evine sağlıklı şekilde çocuk götürmüştür. Bu hastaların 9 tanesi normal kilolu, 1 tanesi fazla kilolu, 1 tanesinde obez grubundadır (Çizim 4.2). Eve bebek götürme oranı, normal kilolularda %81,82 iken, fazla kilolu grupta %9,09 ve obez grupta %9,09'a düşmüştür. (Çizim 4.2).

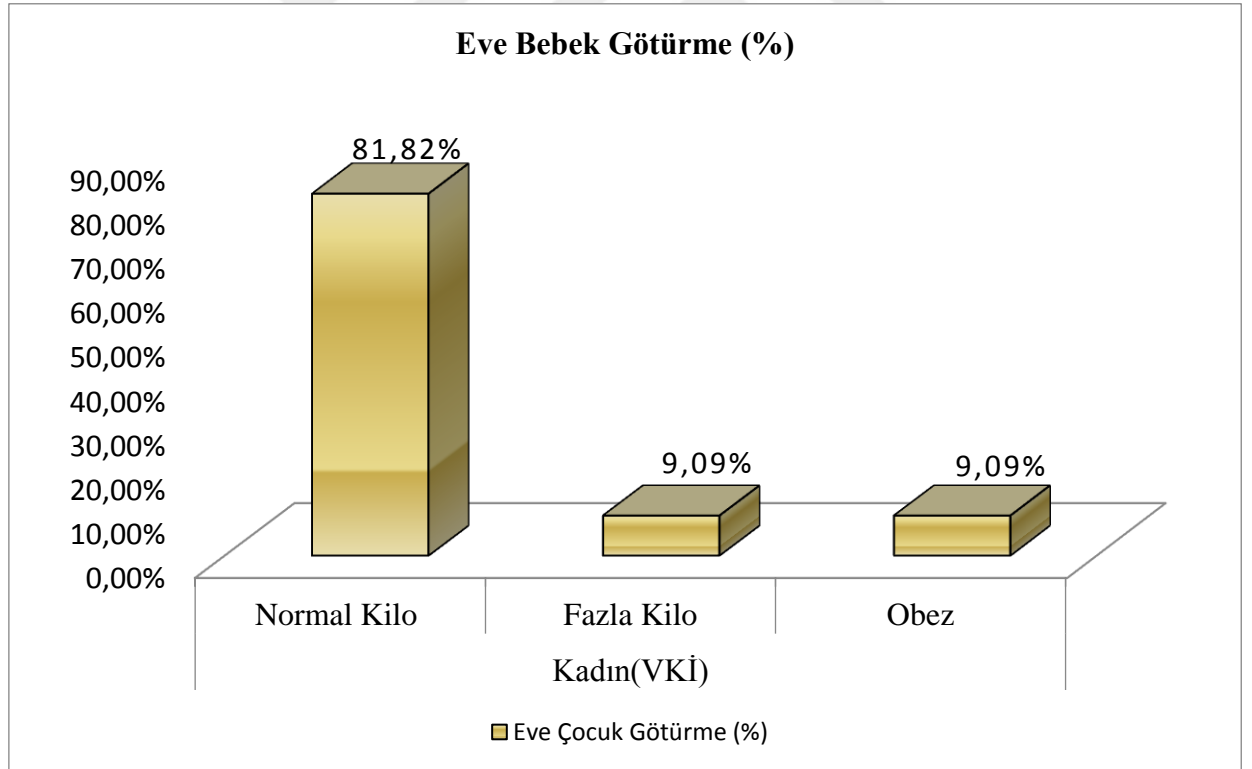
**Çizelge 4.1.** Gebe kalan hastaların, gebelik sürecinde karşılaştıkları sorunların demografik özellikleri.

	Kadın(VKI)		
	Normal Kilo	Fazla Kilo	Obez
Gebelik Durumu (%)	43,33%	36,67%	20,00%
Erken Doğum (%)	13,33%	-	3,33%
Dış Gebelik (%)	-	3,33%	-
Hiper Tansiyon (%)		3,33%	3,33%
Erken Membranrüptürü (%)	6,67%	-	3,33%
Ablasyo Plasenta (%)	3,33%	-	-
Akutfetal Distress (%)	6,67%	-	-
Kimyasal Gebelik (%)	3,33%	-	3,33%
Çoğul Gebelik (%)	3,33%	3,33%	3,33%
Oligohidramnios (%)	-	0,00%	3,33%
Preeklampsi (%)	-	3,33%	3,33%
Diabetes Mellitus (%)	3,33%	3,33%	-
Abort (%)	6,67%	10,00%	-

**Çizim 4.1.** Çalışmaya katılan hastaların gebelik oranları ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



**Çizim 4.2.** Çalışmamızdaki gebe olan hastaların eve çocuk götürme oranları ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



**Çizelge 4.2.**Hastaların genel demografik özellikleri.

	<b>N</b>	<b>FK</b>	<b>OB</b>
Kadın(VKİ)	22,00 ± 1,85	27,89 ± 0,97	33,93 ± 2,86
Erkek (VKİ)	23,86 ± 2,95	25,63 ± 3,62	26,23 ± 4,52
Fertilizasyon Oranı	52,28 ± 27,25	57,77 ± 33,41	66,05 ± 33,83
İmplantasyon Oranı	0,62 ± 1,24	0,37 ± 0,74	0,47 ± 0,78
Total Testesteron (ng/dL)	37,43 ± 14,96	33,53 ± 17,72	42,42 ± 17,51
ST3 (pg/ml)	3,19 ± 0,25	3,10 ± 0,32	3,08 ± 0,31
ST4 (ng/dL)	1,02 ± 0,21	1,07 ± 0,19	0,97 ± 0,17
Yaş	31,52 ± 4,93	30,81 ± 4,26	32,40 ± 5,37
Adiponektin (ng/ml)	1098,07 ± 791,08	1187,78 ± 815,16	1148,73 ± 653,17
Leptin (pg/ml)	10999,28 ± 14621,17	11439,47 ± 6562,98	18874,73 ± 14948,53
TNFα (pg/ml)	30,47 ± 14,93	24,46 ± 6,66	24,24 ± 12,61
Ghrelin (ng_ml)	0,31 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,32 ± 0,04
Kanda İnsülin (Uu/ml)	10,55 ± 7,01	10,54 ± 6,57	15,37 ± 10,04
Estradiol(E2) (pg/mL)	44,64 ± 18,06	59,83 ± 67,46	37,23 ± 16,56
LH(Iu/L)	5,50 ± 2,19	4,02 ± 1,53	4,24 ± 2,28
TSH(mIU/L)	1,93 ± 1,17	2,15 ± 1,64	1,99 ± 0,83
Progesteron(ng/ml)	0,84 ± 0,39	0,70 ± 0,40	0,73 ± 0,40
Dhea-SO4(μgr/dL)	196,26 ± 92,21	169,12 ± 88,15	218,75 ± 114,57
Prolaktin (ng_mL)	15,22 ± 7,29	19,64 ± 35,30	12,82 ± 4,90
17 OH Progesteron (ng/ml)	1,24 ± 0,57	1,11 ± 0,58	1,22 ± 0,68
AMH(ng/ml)	3,94 ± 2,77	2,50 ± 2,62	2,64 ± 2,41
Sperm Sayısı	25503487,31 ± 54816255,38	32256000,92 ± 41874335,87	50028573,61 ± 42982705,84
+4 Sperm	0,37 ± 0,21	0,32 ± 0,19	0,34 ± 0,16
+3 Sperm	15273190,48 ± 29942071,48	13287789,47 ± 16565749,64	19244000,00 ± 18236377,63
Oosit Sayısı	8,97 ± 5,00	5,96 ± 4,00	6,00 ± 4,73
M2 sayısı	7,21 ± 4,66	4,63 ± 3,26	5,00 ± 4,37
M1 sayısı	0,83 ± 0,71	0,89 ± 1,05	0,37 ± 0,67
DJN sayısı	0,21 ± 0,49	0,04 ± 0,19	0,13 ± 0,35
EZ sayısı	0,10 ± 0,41	0,04 ± 0,19	0,03 ± 0,18
Enj Yapılan m2 Oosit Sayısı	7,24 ± 4,73	4,63 ± 3,26	5,00 ± 4,37
Enj Yapılan m1 Oosit Sayısı	0,72 ± 0,70	0,89 ± 1,05	0,37 ± 0,67
Döllenen Oosit Sayısı (1pn)	0,45 ± 1,50	0,07 ± 0,27	0,10 ± 0,31
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	4,31 ± 3,26	3,11 ± 2,34	3,13 ± 3,10
Döllenen Oosit Sayısı (3pn)	0,14 ± 0,35	0,11 ± 0,32	0,03 ± 0,18
Döllenen Oosit Sayısı (4pn)	0,03 ± 0,19	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
M2 Oositten Gelen FF	2,14 ± 2,43	1,44 ± 2,15	1,17 ± 1,84
M1 Oositten Gelen FF	0,52 ± 0,69	0,33 ± 0,73	0,10 ± 0,31
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,19 ± 0,40	1,09 ± 0,29	1,15 ± 0,36
HCG Günü Endometriyum Kalınlığı	11,13 ± 1,58	11,14 ± 1,32	11,80 ± 1,11
Folikül Sıvısı E2	208672,00 ± 185503,76	170270,41 ± 153191,77	455222,53 ± 320716,93
Folikül Sıvısında İnsülin(Uu/ml)	3,22 ± 4,16	4,80 ± 7,08	6,00 ± 3,94

Parametrelerin ortalama değerleri ± standart sapma değerleri verilmiştir.

**Çizelge 4.3.** Normal kilo, fazla kilo, obez gruplarının kadın (vki) fertilizasyon ve implantasyon oranı, oosit sayısı MII ve M1 oosit sayısı, embriyo sayıları, biyokimyasal ve diğer hormonların karşılaştırması.

	<b>Normal Kilo</b>	<b>Fazla Kilo</b>	<b>OBEZ</b>	<b>p değeri</b>
Kadın(VKİ)	22,00 ( 20,00 - 24,00 ) <sup>ab</sup>	28,00 ( 27,00 - 29,00 ) <sup>ac</sup>	34,00 ( 31,75 - 35,25 ) <sup>bc</sup>	p<0.01
Erkek (VKİ)	24,00 ( 22,00 - 26,00 )	26,00 ( 23,00 - 28,00 )	25,00 ( 23,00 - 28,00 )	0,068
Fertilizasyon Oranı	56,25 ( 35,00 - 69,70 )	60,00 ( 35,71 - 83,33 )	66,67 ( 45,83 - 100,00 )	0,197
İmplantasyon Oranı	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,229
Adiponektin (ng/ml)	1272,00 ( 411,00 - 1684,00 )	1122,00 ( 576,00 - 1786,00 )	1029,00 ( 742,50 - 1396,00 )	0,851
Leptin (pg/ml)	7470,75 ( 5477,48 - 11155,30 ) <sup>b</sup>	10483,50 ( 6715,25 - 14641,50 ) <sup>c</sup>	15621,53 ( 9316,61 - 19383,66 ) <sup>bc</sup>	p<0.01
TNF-α (pg/ml)	25,77 ( 19,10 - 41,93 )	24,43 ( 20,77 - 27,43 )	21,43 ( 17,43 - 25,27 )	0,147
Kanda İnsülin (Uu/ml)	8,44 ( 5,26 - 14,21 ) <sup>b</sup>	8,01 ( 6,53 - 13,12 )	12,88 ( 8,45 - 18,81 ) <sup>b</sup>	0,027
Estradiol(E2) (pg/mL)	45,53 ( 28,22 - 55,71 )	45,34 ( 29,00 - 65,52 )	33,70 ( 21,38 - 53,38 )	0,270
LH (IU/L)	5,59 ( 4,37 - 6,24 ) <sup>bc</sup>	4,00 ( 2,80 - 5,09 ) <sup>c</sup>	3,48 ( 2,83 - 4,99 ) <sup>b</sup>	0,004
TSH(mIU/L)	1,61 ( 1,19 - 2,34 )	1,79 ( 1,20 - 2,45 )	1,95 ( 1,40 - 2,38 )	0,623
Progesteron(ng/ml)	0,75 ( 0,56 - 1,12 )	0,62 ( 0,50 - 0,78 )	0,75 ( 0,42 - 0,94 )	0,296
Dhea-SO4(µgr/dL)	196,17 ( 123,30 - 271,85 )	150,47 ( 115,47 - 205,06 )	194,67 ( 127,20 - 282,92 )	0,269
Prolaktin (ng/mL)	13,86 ( 9,66 - 20,06 )	12,41 ( 7,51 - 17,47 )	13,25 ( 8,18 - 16,19 )	0,562
AMH(ng/ml)	3,54 ( 1,79 - 5,27 ) <sup>b</sup>	1,71 ( 0,98 - 3,26 ) <sup>b</sup>	1,86 ( 0,75 - 3,71 )	0,019
FSH (mIU/ml)	7,01 ( 5,80 - 7,44 )	7,05 ( 5,32 - 7,91 )	6,60 ( 5,58 - 8,79 )	0,874
Oosit Sayısı	9,00 ( 5,50 - 11,00 ) <sup>b</sup>	5,00 ( 2,00 - 9,00 )	4,00 ( 2,00 - 8,50 ) <sup>b</sup>	0,022
MII sayısı	6,00 ( 3,00 - 9,00 )	5,00 ( 2,00 - 7,00 )	3,00 ( 2,00 - 7,25 )	0,040
M1 sayısı	1,00 ( 0,00 - 1,00 ) <sup>b</sup>	1,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,00 ( 0,00 - 1,00 ) <sup>b</sup>	0,018
DJN sayısı	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,265
GV sayısı	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,727
EZ sayısı	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,767
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	6,00 ( 3,00 - 9,00 )	5,00 ( 2,00 - 7,00 )	3,00 ( 2,00 - 7,25 )	0,040
Enjeksiyon Yapılan M1 Oosit Sayısı	1,00 ( 0,00 - 1,00 )	1,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,00 ( 0,00 - 1,00 )	0,041
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	3,00 ( 2,00 - 7,00 )	3,00 ( 1,00 - 5,00 )	2,00 ( 1,00 - 3,25 )	0,246
Döllenen Oosit Sayısı (1pn)	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,270
Döllenen Oosit Sayısı (3pn)	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,360
Döllenen Oosit Sayısı (4pn)	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,374
MII Oositten Gelen FF	2,00 ( 0,00 - 3,00 )	1,00 ( 0,00 - 2,00 )	0,00 ( 0,00 - 1,25 )	0,120
M1 Oositten Gelen FF	0,00 ( 0,00 - 1,00 ) <sup>b</sup>	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 ) <sup>b</sup>	0,180
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,00 ( 1,00 - 1,00 )	1,00 ( 1,00 - 1,00 )	1,00 ( 1,00 - 1,00 )	0,614
HomaIR (Uu/ml)	1,87 ( 1,08 - 2,98 ) <sup>b</sup>	1,86 ( 1,40 - 3,04 )	2,88 ( 1,94 - 4,91 ) <sup>b</sup>	0,019
Folikül Sıvısı E2(pg/mL)	149588,00 ( 72325,00 - 310621,50 ) <sup>c</sup>	125808,00 ( 67946,00 - 242910,00 ) <sup>b</sup>	401028,00 ( 224272,50 - 545963,50 ) <sup>bc</sup>	p<0.01
Folikül Sıvısında İnsülin(Uu/ml)	2,03 ( 1,21 - 3,57 ) <sup>b</sup>	2,06 ( 1,03 - 5,78 )	5,76 ( 2,70 - 8,49 ) <sup>b</sup>	0,004

P<0,05 seviyesinde anlamlıdır. P<0,01 seviyesinde anlamlıdır. Anlamlı olan parametreler gri renk ile boyanmıştır.

a; normal kilo - fazla kilo arasında anlamlı fark olduğunu, b; normal kilo - obez arasında anlamlı fark olduğunu, c; fazla kilo - obez arasında anlamlı fark olduğunu gösterir.

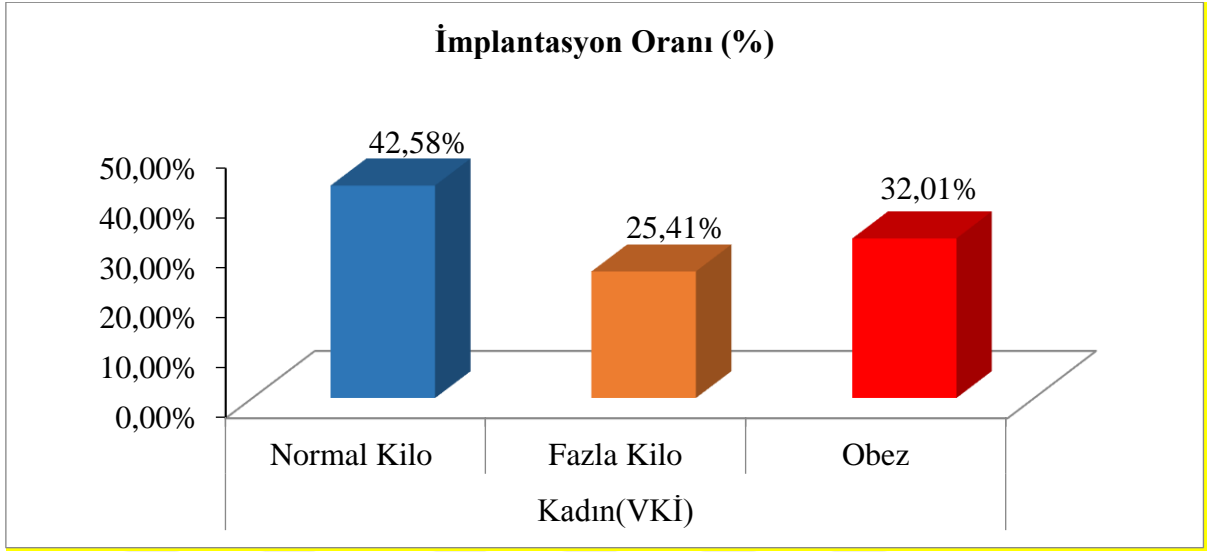
Kadın (VKİ) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p < 0,01) (Çizelge 4.3).

Erkek (VKİ) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0.068) (Çizelge 4.3).

Fertilizasyon oranı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,197) (Çizelge 4.3).

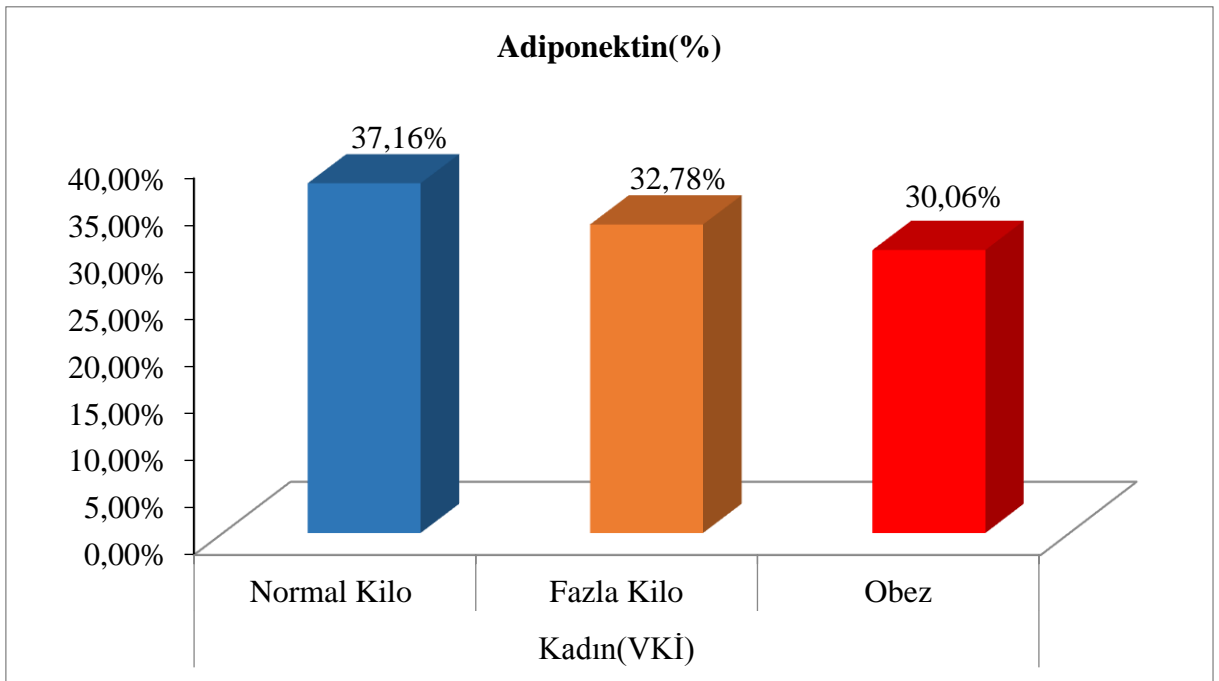
İmplantasyon oranı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p= 0,229) (Çizelge 4.3; Çizim 4.3).

**Çizim 4.3.**Çalışmamıza katılan hastaların implantasyon oranı ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



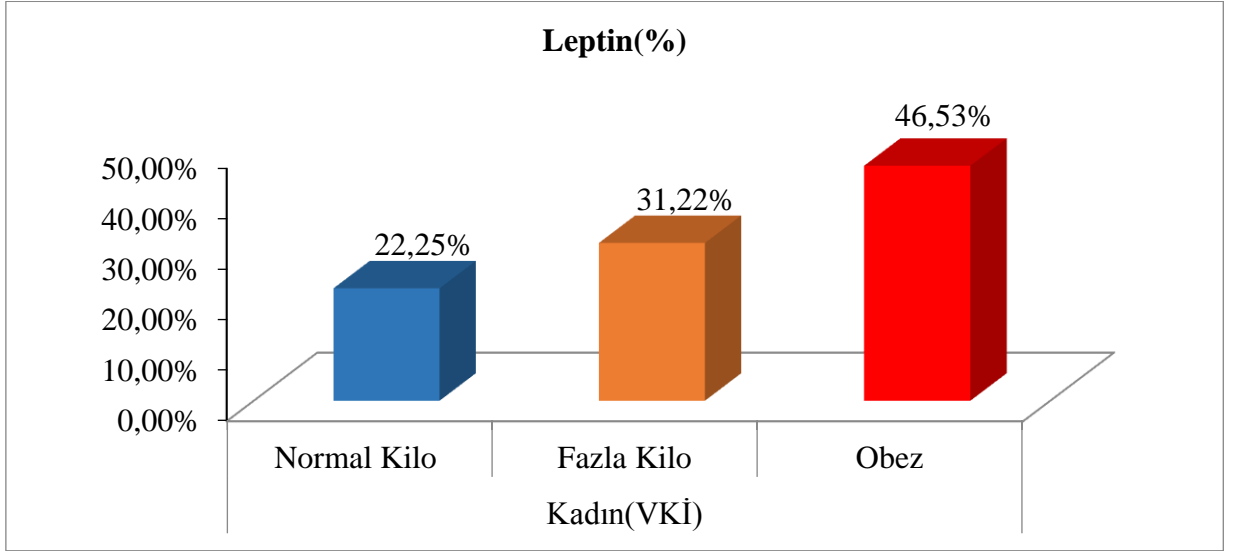
Adiponektin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında VKİ değeri arttıkça değerin azaldığı görüldü. Ancak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p= 0.851$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.4).

**Çizim 4.4.** Çalışmamıza katılan hastalardaki adiponektin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



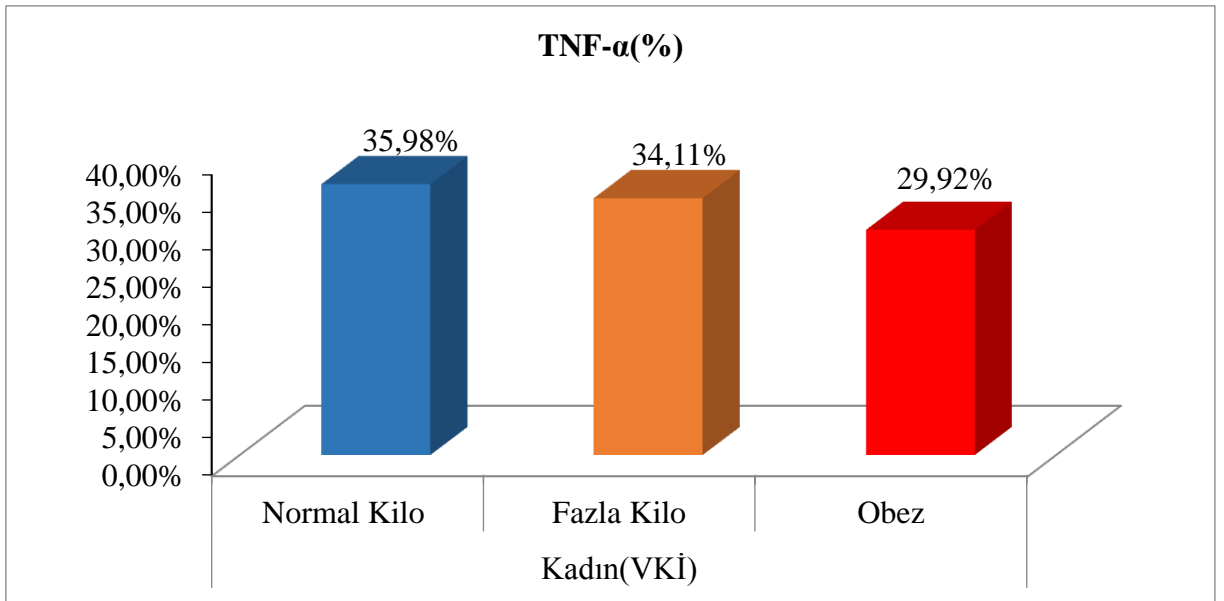
Leptin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak N-OB ve FK-OB grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.5).

**Çizim 4.5.** Çalışmamıza katılan hastalardaki leptin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



TNF- $\alpha$  ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında VKİ değeri arttıkça değerin azaldığı görüldü. Ancak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,147$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.6)

**Çizim 4.6.** Çalışmamıza katılan hastalardaki TNF- $\alpha$  ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.





Kanda insülin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak N-OB grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p=0,027$ ) (Çizelge 4.3).

Estradiol (E2) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0.270$ ) (Çizelge 4.3).

LH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve FK-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p =0.004$ ) (Çizelge 4.3).

TSH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,623$ ) (Çizelge 4.3).

Progesteron ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,296$ ) (Çizelge 4.3).

DHEA-SO4 ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,269$ ) (Çizelge 4.3).

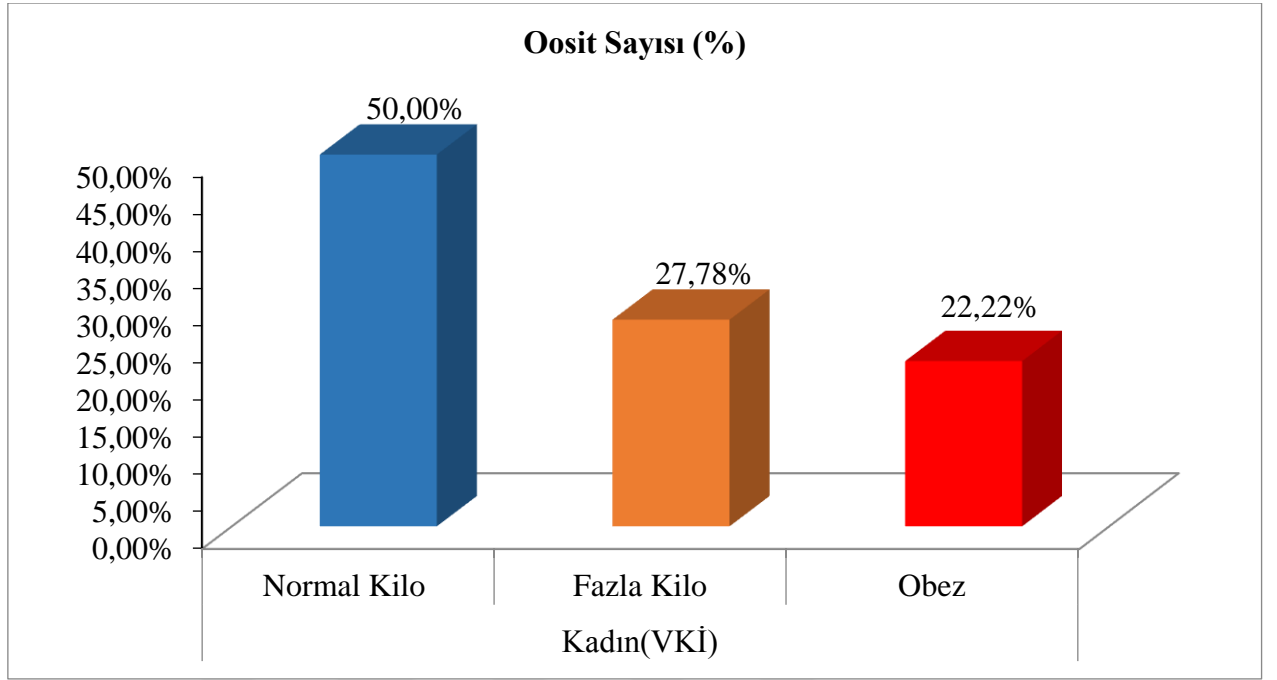
Prolaktin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,562$ ) (Çizelge 4.3).

AMH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve FK-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p=0,019$ ) (Çizelge 4.3).

FSH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,874$ ) (Çizelge 4.3).

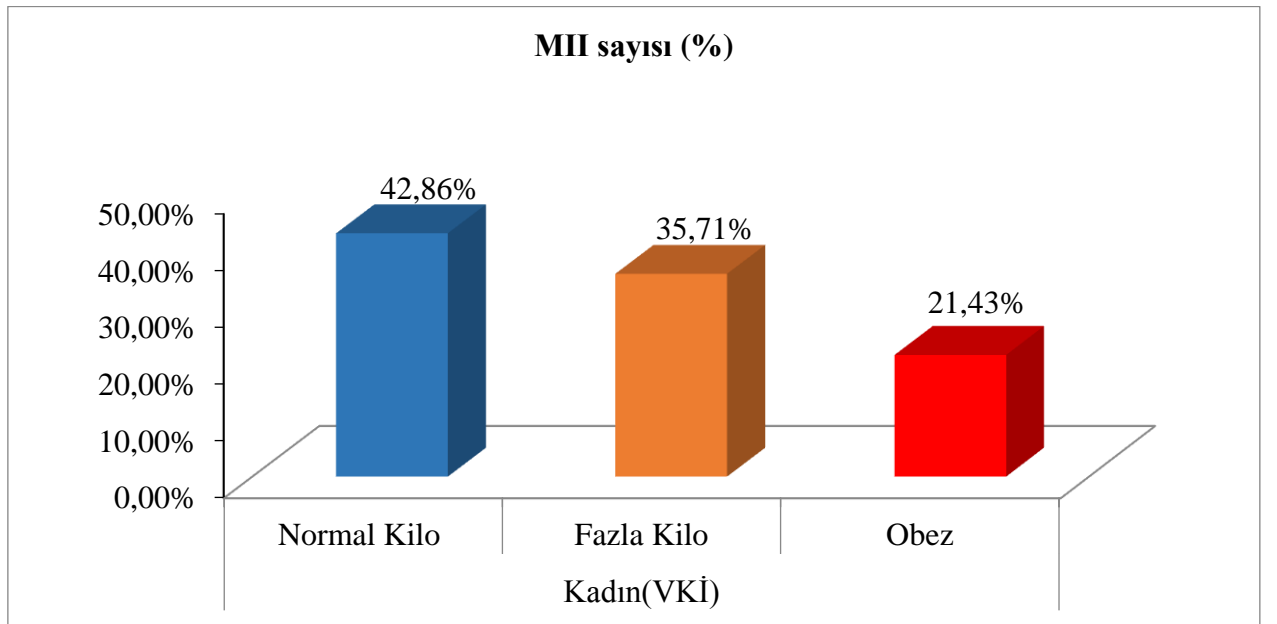
Oosit sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak N-OB grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p =0,022$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.7).

**Çizim 4.7.** Çalışmamıza katılan hastalardaki oosit sayısı ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



MII sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p=0,040$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.8).

**Çizim 4.8.** Çalışmamıza katılan hastalardaki MII sayısı ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



MI sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p=0,018$ ) (Çizelge 4.3).

DJN sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,265$ ) (Çizelge 4.3).

GV sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,727$ ) (Çizelge 4.3).

EZ sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,767$ ) (Çizelge 4.3).

Enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p = 0,040$ ) (Çizelge 4.3).

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı; MII Oosit Sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p = 0,041$ ) (Çizelge 4.3).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,246$ ) (Çizelge 4.3).

Döllenen oosit sayısı (1pn) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,270$ ) (Çizelge 4.3).

Döllenen oosit sayısı (3pn) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,360$ ) (Çizelge 4.3).

Döllenen oosit sayısı (4pn) ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,374$ ) (Çizelge 4.3).

MII oositten gelen FF ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,120$ ) (Çizelge 4.3).

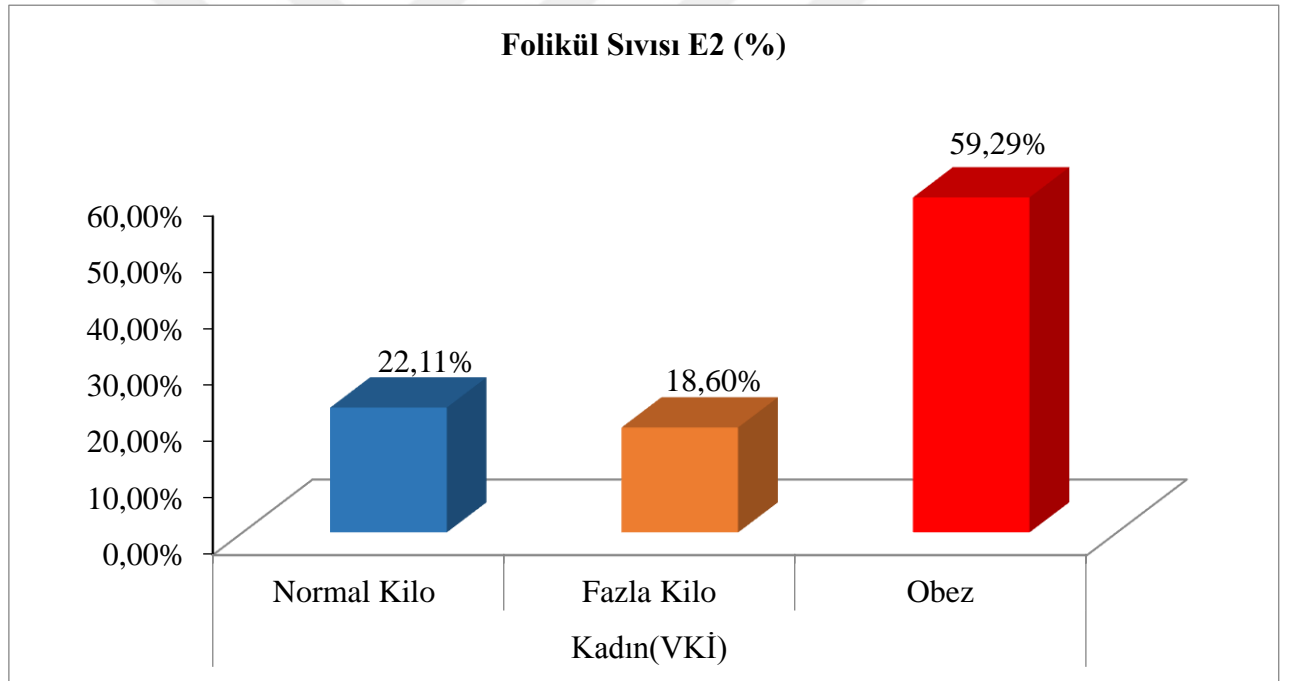
MI oositten gelen FF ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,180$ ) (Çizelge 4.3).

Transfer edilen embriyo sayısı ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p= 0,614$ ) (Çizelge 4.3).

HOMA-IR ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p = 0,019$ ) (Çizelge 4.3).

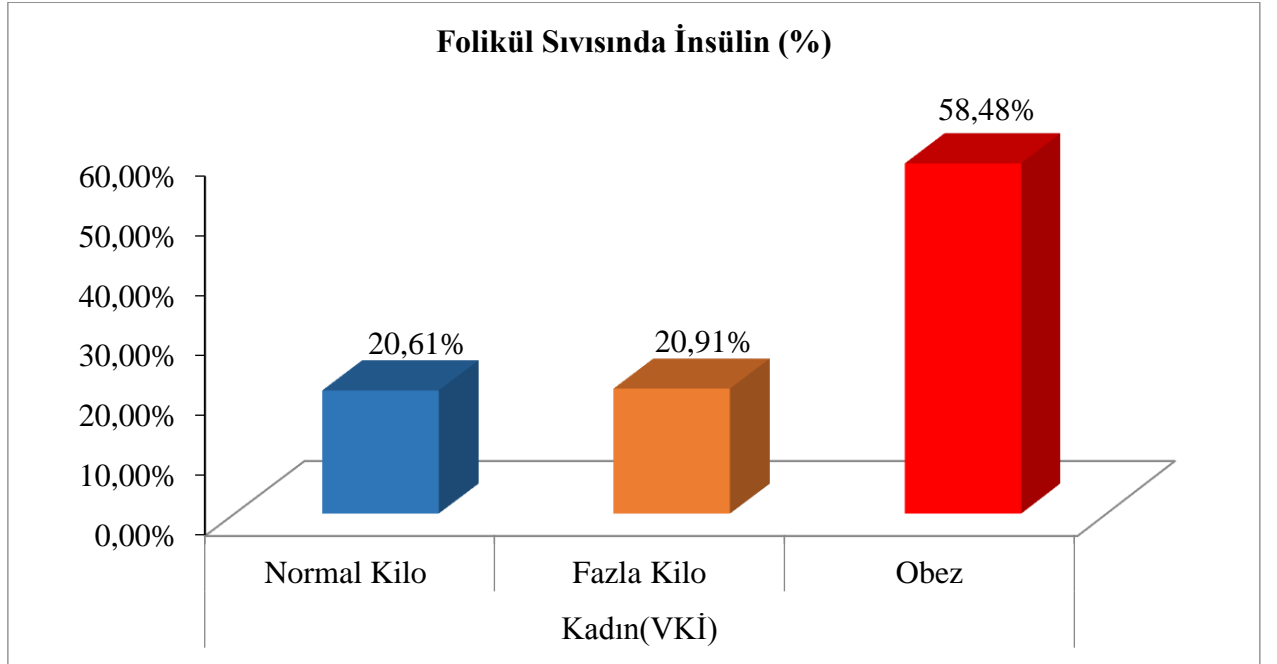
Folikül sıvısı E2 ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve OB-FK grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p<0,01$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.9).

**Çizim 4.9.** Çalışmamıza katılan hastalardaki Folikül sıvısı E2 ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



Folikül sıvısında insulin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p = 0,004$ ) (Çizelge 4.3; Çizim 4.10).

**Çizim 4.10.** Çalışmamıza katılan hastalardaki folikül sıvısında insulin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



**Çizelge 4.4.** Yaş, hCG günü endometriyum kalınlığı ve hormonal verilerin kıyaslanması.

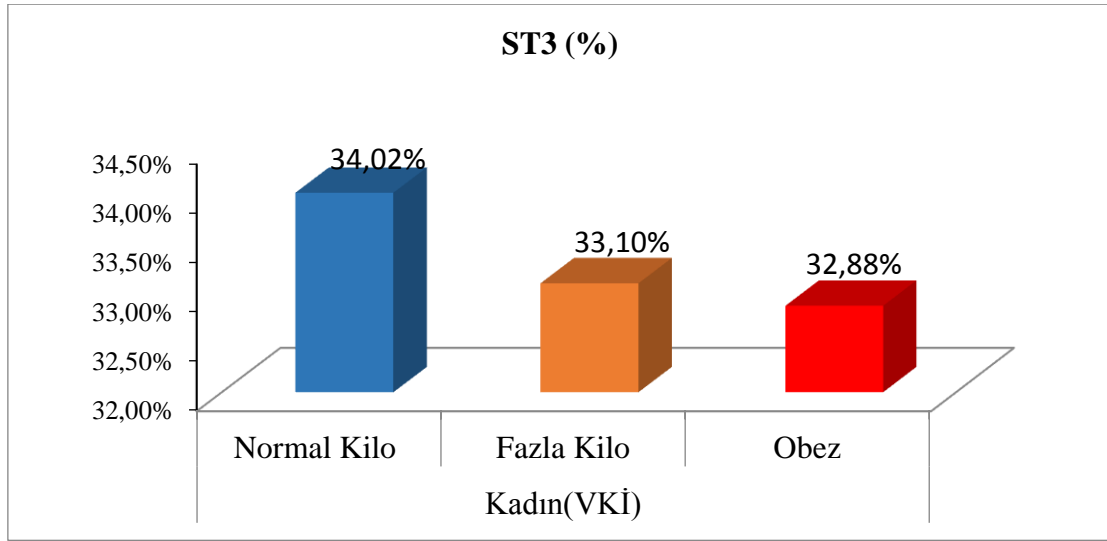
	<u>Normal Kilo</u>	<u>Fazla Kilo</u>	<u>OBEZ</u>	<u>P değeri</u>
Total Testosteron	37,43 ± 14,96	33,53 ± 17,72	42,42 ± 17,51	0,145
hCG Günü Endometriyum Kalınlığı (mm)	11,13 ± 1,58	11,14 ± 1,32	11,80 ± 1,11	0,450
ST3 (pg/ml)	3,19 ± 0,25	3,10 ± 0,32	3,08 ± 0,31	0,346
ST4 (ng/dL)	1,02 ± 0,21	1,07 ± 0,19	0,97 ± 0,17	0,123
Yaş	31,52 ± 4,93	30,81 ± 4,26	32,40 ± 5,37	0,474
Ghrelin (ng/ml)	0,31 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,912
17 OH Progesteron (ng/ml)	1,24 ± 0,57	1,11 ± 0,58	1,22 ± 0,68	0,693

P<0,05 seviyesinde anlamlıdır. P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Total Testosteron ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0,145$ ) (Çizelge 4.4).

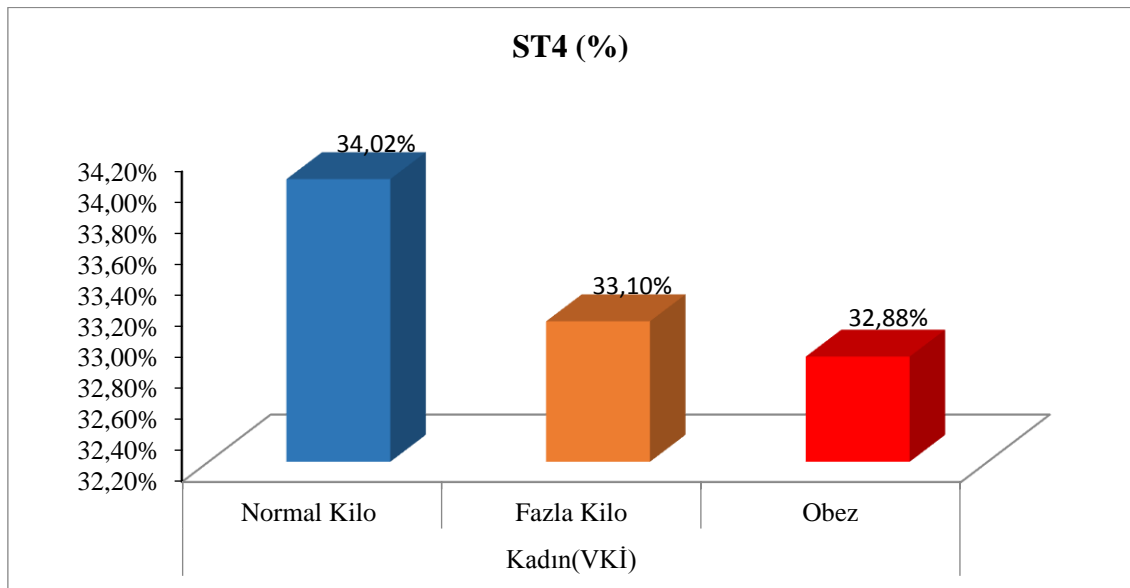
ST3 ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0,450$ ) (Çizelge 4.4) (Çizim 4.11).

**Çizim 4.11.** Çalışmamıza katılan hastalardaki ST3 ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



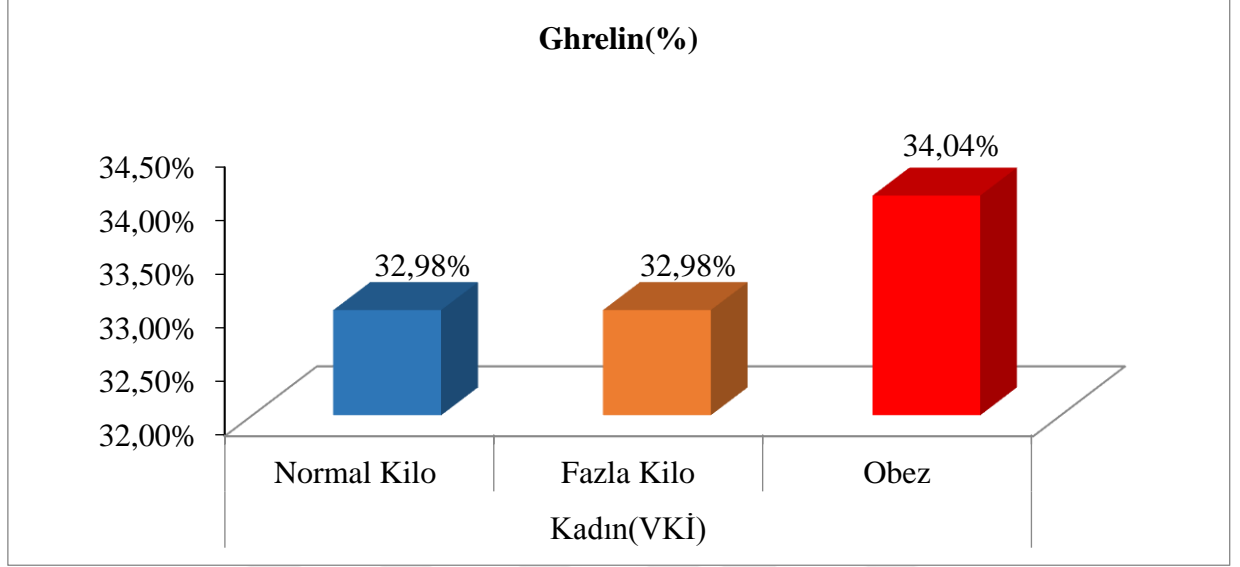
ST4 ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0,123$ ) (Çizelge 4.4) (Çizim 4.12).

**Çizim 4.12.** Çalışmamıza katılan hastalardaki ST4 ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



Ghrelin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0,912$ ) (Çizelge 4.4) (Çizim 4.13).

**Çizim 4.13.** Çalışmamıza katılan hastalardaki Ghrelin ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



Yaş ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0,474$ ) (Çizelge 4.4).

17 OH progesteron ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0,693$ ) (Çizelge 4.4).

Normal kilo, fazla kilo, obez gruplarının kadın (vki) fertilizasyon ve implantasyon oranı, oosit sayısı MII ve M1 oosit sayısı, embriyo sayıları, biyokimyasal ve diğer hormonlarının verilerinin sperman korelasyon testine göre karşılaştırması sonucu aşağıdaki veriler elde edildi.

**Çizelge 4.5.** hCG günü endometriyum kalınlığı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

hCG Günü Endometriyum Kalınlığı		
	r	P
E2 (pg/ml)	-,373*	,039
FSH (mIU/ml)	-,429*	,016
AMH (ng/ml)	,415*	,020
Sperm Sayısı	-,379*	,039
Gebelik Durumu	,389*	,030

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

hCG günü endometriyum kalınlığı ile E2 arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,373, p: 0,039) (Çizelge 4.5).

hCG günü endometriyum kalınlığı ile FSH arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,429, p: 0,016) (Çizelge 4.5).

hCG günü endometriyum kalınlığı ile AMH arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,415, p: 0,020) (Çizelge 4.5).

hCG günü endometriyum kalınlığı ile sperm sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,379, p: 0,039) (Çizelge 4.5).

hCG günü endometriyum kalınlığı ile gebelik durumu arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,389, p: 0,030) (Çizelge 4.5).



**Çizelge 4.6.** HOMA-IR ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon .

HomaIR (Uu/ml)		r	P
KADIN (VKİ)		,278*	,012
ST4 (ng/dL)		,254*	,022
Folikül Sıvı E2		,226*	,043
Leptin (pg/ml)		,231*	,038
Kanda İnsülin (Uu/ml)		,961**	,000
E2 (pg/ml)		-,225*	,043
FSH (mIU/ml)		-,254*	,022
Yavaş Doğrusal Olmayan Hareketli		,355**	,005

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

HOMA-IR ile kadın (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,278, p: 0,012) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile ST4 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,022) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile folikül sıvı E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,226, p: 0,043) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile leptin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,231, p: 0,038) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile kanda insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,961, p: 0,000) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile E2 arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,225, p: 0,043) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile FSH arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,254, p: 0,022) (Çizelge 4.6).

HOMA-IR ile yavaş doğrusal olmayan hareketli sperm sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,355, p: 0,005) (Çizelge 4.6).

**Çizelge 4.7.** Ghrelin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Ghrelin (ng/ml)		
	r	P
Adiponektin (ng/ml)	,222*	,040
Leptin (pg/ml)	,344**	,001
E2 (pg/ml)	,258*	,017

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Ghrelin ile Adiponektin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,222, p: 0,040) (Çizelge 4.7).

Ghrelin ile Leptin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,344, p: 0,001) (Çizelge 4.7).

Ghrelin ile E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,258, p: 0,017) (Çizelge 4.7).

**Çizelge 4.8.** Transfer edilen embriyo sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Transfer Edilen Embriyo Sayısı		
	r	P
Yaş	,500**	,000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-,231*	,044

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Transfer edilen embriyo sayısı ile hastaların yaşı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,500,  $p < 0,01$ ) (Çizelge 4.8).

Transfer edilen embriyo sayısı ile TNF- $\alpha$  arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,231, p: 0,044) (Çizelge 4.8).

**Çizelge 4.9.** Kadın (VKİ) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Kadın (VKİ)		
	r	P
HomaIR(Uu/ml)	,278*	,012
Erkek (VKİ)	,254*	,018
Fertilizasyon Oranı	,215*	,047
ST3 (pg/ml)	-,225*	,037
Folikül Sıvı E2	,358**	,001
Folikül Sıvısında İnsülin	,368**	,000
Leptin (pg/ml)	,462**	,000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-,291**	,007
Kanda İnsülin (Uu/ml)	,276*	,012
LH(Iu/L)	-,365**	,001
AMH(ng/ml)	-,280**	,010
Sperm Sayısı	,302**	,006
Oosit Sayısı	-,241*	,025
M1 sayısı	-,297**	,006
M1 Oositten Gelen FF	-,255*	,018
Enj Yapılan m1 Oosit Sayısı	-,231*	,032

\*korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Kadın (VKİ) ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,278, p: 0,012) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile erkek (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,018) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile fertilizasyon oranı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,215, p: 0,047) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile ST3 arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,225, p: 0,037) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile folikül sıvı E2 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,358, p: 0,001) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile folikül sıvısında insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,368, p: 0,000) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile Leptin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,462, p: 0,000) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile TNF- $\alpha$  arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,291, p: 0,007) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile kanda insülin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,276, p: 0,012) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile LH arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,365, p: 0,001) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile AMH arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,280, p: 0,010) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) sperm sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,302, p: 0,006) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,241, p: 0,025) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile MI sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,297, p: 0,006) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile MI oositten gelen FF arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,255, p: 0,018) (Çizelge 4.9).

Kadın (VKİ) ile enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,231, p: 0,032) (Çizelge 4.9).

**Çizelge 4.10.** Erkek (VKİ) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Erkek (VKİ)		
	r	P
Kadın (VKİ)	,254*	,018
Fertilizasyon Oranı	,217*	,045
Total Testosteron	,229*	,036
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,223*	,039
Gebelik Durumu	,251*	,020

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Erkek (VKİ) ile kadın (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,018) (Çizelge 4.10).

Erkek (VKİ) ile fertilizasyon oranı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,217, p: 0,045) (Çizelge 4.10).

Erkek (VKİ) ile total testosteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,229, p: 0,036) (Çizelge 4.10).

Erkek (VKİ) ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,223, p: 0,039) (Çizelge 4.10).

Erkek (VKİ) ile gebelik durumu arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,251, p: 0,020) (Çizelge 4.10).

**Çizelge 4.11.** Fertilizasyon oranı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Fertilizasyon Oranı		
	r	P
Kadın (VKİ)	,215*	,047
Erkek (VKİ)	,217*	,045
Adiponektin (ng/ml)	-,236*	,029
M1 sayısı	-,292**	,006
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,400**	,000
MII Oositten Gelen FF	-,497**	,000
MI Oositten Gelen FF	-,230*	,034
Transfer edilen 1. embriyo kalitesi	-,235*	,041
Enjeksiyon Yapılan M1 Oosit Sayısı	-,245*	,023
Hızlı Hareketli Sperm Sayısı	,345*	,043

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Fertilizasyon oranı ile kadın (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,215, p: 0,047) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile erkek (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,217, p: 0,045) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile Adiponektin arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,236, p: 0,029) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile MI sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,292, p: 0,006) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile döllenen oosit sayısı (2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,400, p: 0,000) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile MII oositten gelen FF arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,497, p: 0,000) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile MI oositten gelen FF arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,230, p: 0,034) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile transfer edilen 1.embriyo kalitesi arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,235, p: 0,041) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,245, p: 0,023) (Çizelge 4.11).

Fertilizasyon oranı ile hızlı hareketli spermsayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,345, p: 0,043) (Çizelge 4.11).

**Çizelge 4.12.** İmplantasyon oranı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

İmplantasyon Oranı		
	r	P
İleri Hızlı Hareketli Sperm Sayısı	,215*	,047

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

İmplantasyon oranı ile ileri hızlı hareketli spermsayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,423, p: 0,011) (Çizelge 4.12).

**Çizelge 4.13.** Total testosteron ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Total Testosteron		
	r	P
Erkek (VKİ)	,229*	,036
Folikül Sıvı E2	,254*	,020
DHEA-SO4 (µgr/dL)	,544**	,000
17 OH Progesteron (ng/ml)	,233*	,037
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,230*	,035
Gebelik Durumu	,215*	,049

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Total testosteron ile erkek (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,229, p: 0,036) (Çizelge 4.13).

Total testosteron ile folikül sıvı E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,020) (Çizelge 4.13).

Total testosteron ile DHEA-SO4 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,544, p: 0,000) (Çizelge 4.13).

Total testosteron ile 17 OH progesteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,233, p: 0,037) (Çizelge 4.13).

Total testosteron ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,230, p: 0,035) (Çizelge 4.13).

Total testosteron ile gebelik durumu arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,215, p: 0,049) (Çizelge 4.13).

**Çizelge 4.14.** ST3 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

ST3 (pg/ml)		
	r	P
Kadın (VKİ)	-,225*	,037

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

ST3 ile kadın (VKİ) arasında negatif korelasyon saptandı (r: 0,225, p: 0,037) (Çizelge 4.14).

**Çizelge 4.15.** ST4 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

ST4 (ng/dL)		
	r	P
HomaIR (Uu/ml)	,254*	,022
Kanda İnsülin (Uu/ml)	,285**	,009
MII Oositten Gelen FF	-,224*	,038
Dölenen Oosit Sayısı (3pn)	,243*	,024

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.



ST4 ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,022) (Çizelge 4.15).

ST4 ile kanda insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,285, p: 0,009) (Çizelge 4.15).

ST4 ile MII oositten gelen FF arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,224, p: 0,038) (Çizelge 4.15).

ST4 ile döllenmiş oosit sayısı (3pn) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,243, p: 0,024) (Çizelge 4.15).

**Çizelge 4.16.** Yaş ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	Yaş	
	r	P
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	,500**	,000
Folikül Sıvısında İnsülin	,428**	,000
E2 (pg/ml)	,241*	,025
AMH (ng/ml)	-,291**	,007
Oosit Sayısı	-,217*	,045

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Yaş ile transfer edilen embriyo sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,500, p: 0,000) (Çizelge 4.16).

Yaş ile folikül sıvısında insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,428, p: 0,000) (Çizelge 4.16).

Yaş ile E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,241, p: 0,025) (Çizelge 4.16).

Yaş ile AMH arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,291, p: 0,007) (Çizelge 4.16).

Yaş ile oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,217, p: 0,045) (Çizelge 4.16).

**Çizelge 4.17.** Folikül sıvı E2 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Folikül Sıvı E2		
	r	P
HomaIR(Uu/ml)	,226*	,043
Kadın (VKİ)	,358**	,001
Total Testosteron	,254*	,020
Folikül Sıvısında İnsülin	,386**	,000
DHEA-SO4 (µgr/dL)	,255*	,019
Sperm Sayısı	,240*	,030

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Folikül sıvı E2 ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,226, p: 0,043) (Çizelge 4.17).

Folikül sıvı E2 ile kadın (VKİ) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,358, p: 0,001) (Çizelge 4.17).

Folikül sıvı E2 ile total testosteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,020) (Çizelge 4.17).

Folikül sıvı E2 ile folikül sıvısında insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,386, p: 0,000) (Çizelge 4.17).

Folikül sıvı E2 ile DHEA-SO4 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,255, p: 0,019) (Çizelge 4.17).

Folikül Sıvı E2 ile sperm sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,240, p: 0,030) (Çizelge 4.17).

**Çizelge 4.18.** Folikül sıvısında insülin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Folikül Sıvısında İnsülin		
	r	P
Kadın (VKİ)	,368**	,000
Yaş	,428**	,000
Folikül Sıvı E2	,386**	,000
Leptin (pg/ml)	,357**	,001
AMH (ng/ml)	-,406**	,000
Sperm Sayısı	,333**	,002
Oosit Sayısı	-,352**	,001
MII sayısı	-,345**	,001
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	-,282**	,009
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	-,345**	,001

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Folikül sıvısında insülin ile kadın (VKİ) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,368, p: 0,000) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile yaş arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,428, p: 0,000) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile folikül sıvı E2 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,386, p: 0,000) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile Leptin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,357, p: 0,001) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile AMH arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,406, p: 0,000) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile sperm sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,333, p: 0,002) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile oosit sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,352, p: 0,001) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile MII sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,345, p: 0,001) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,282, p: 0,009) (Çizelge 4.18).

Folikül sıvısında insülin ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,345, p: 0,001) (Çizelge 4.18).

**Çizelge 4.19.** Adiponektin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Adiponektin (ng/ml)		
	r	P
Ghrelin (ng/ml)	,222*	,040
Fertilizasyon Oranı	-,236*	,029

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Adiponektin ile Ghrelin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,222, p: 0,040) (Çizelge 4.19).

Adiponektin ile fertilizasyon oranı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,236, p: 0,029) (Çizelge 4.19).

**Çizelge 4.20.** Leptin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	Leptin (pg/ml)	
	r	P
HOMA-IR(Uu/ml)	,231*	,038
Ghrelin (ng/ml)	,344**	,001
Kadın (VKİ)	,462**	,000
Folikül Sıvısında İnsülin	,357**	,001
Kanda İnsülin (Uu/ml)	,271*	,013
LH(Iu/L)	-,263*	,014
Sperm Sayısı	,230*	,038

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Leptin ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,231, p: 0,038) (Çizelge 4.20).

Leptin ile Ghrelin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,344, p: 0,001) (Çizelge 4.20).

Leptin ile kadın (VKİ) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,462, p: 0,000) (Çizelge 4.20).

Leptin ile folikül sıvısında insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,357, p: 0,001) (Çizelge 4.20).

Leptin ile kanda insülin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,271, p: 0,013) (Çizelge 4.20).

Leptin ile LH arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,263, p: 0,014) (Çizelge 4.20).

Leptin ile sperm sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,230, p: 0,038) (Çizelge 4.20).

**Çizelge 4.21.** TNF- $\alpha$  ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

TNF- $\alpha$ (pg/ml)		
	r	P
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	-,231 <sup>*</sup>	0,044
Kadın (VKİ)	-,291 <sup>**</sup>	0,007
TSH (mIU/L)	-,291 <sup>**</sup>	0,007

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

TNF- $\alpha$  ile transfer edilen embriyo sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,231, p: 0,044) (Çizelge 4.21).

TNF- $\alpha$  ile kadın (VKİ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,291, p: 0,007) (Çizelge 4.21).

TNF- $\alpha$  ile TSH arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,291, p: 0,007) (Çizelge 4.21).

**Çizelge 4.22.** Kanda insülin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Kanda İnsülin (Uu/ml)		
	r	P
HOMA-IR(Uu/ml)	,961 <sup>**</sup>	0,000
Kadın (VKİ)	,276 <sup>*</sup>	0,012
ST4 (ng/dL)	,285 <sup>**</sup>	0,009
Leptin (pg/ml)	,271 <sup>*</sup>	0,013
FSH (mIU/ml)	-,308 <sup>**</sup>	0,005
Yavaş Doğrusal Olmayan Hareketli Sperm Sayısı	,330 <sup>**</sup>	0,009

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Kanda insülin ile HOMA-IR arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,961, p: 0,000) (Çizelge 4.22).

Kanda insülin ile kadın (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,276, p: 0,012) (Çizelge 4.22).

Kanda insülin ile ST4 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,285, p: 0,009) (Çizelge 4.22).

Kanda insülin ile Leptin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,271, p: 0,013) (Çizelge 4.22).

Kanda insülin ile FSH arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,308, p: 0,005) (Çizelge 4.22).

Kanda insülin ile yavaş doğrusal olmayan hareketli sperm sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,330, p: 0,009) (Çizelge 4.22).

**Çizelge 4.23.** E2 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

E2 (pg/ml)	r	P
hCG günü endometriyum kalınlığı	-,373*	,039
HOMA-IR(Uu/ml)	-,225*	,043
Ghrelin (ng/ml)	,258*	,017
Yaş	,241*	,025

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

E2 ile hCG hünü endometriyum kalınlığı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,373, p: 0,039) (Çizelge 4.23).

E2 ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,225, p: 0,043) (Çizelge 4.23).

E2 ile Ghrelin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,258, p: 0,017) (Çizelge 4.23).

E2 ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,241, p: 0,025) (Çizelge 4.23).

**Çizelge 4.24.** FSH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	FSH (mIU/ml)	
	r	P
hCG Günü Endometriyum Kalınlığı	-,429*	,016
HOMA-IR(Uu/ml)	-,254*	,022
Kanda İnsülin (Uu/ml)	-,308**	,005
LH(Iu/L)	,305**	,004
Progesteron (ng/ml)	,331**	,002
AMH(ng/ml)	-,253*	,020
Döllenen Oosit Sayısı (3pn)	,264*	,014
Yavaş Doğrusal Olmayan Hareketli Sperm Sayısı	-,279*	,026

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

FSH ile hCG günü endometriyum kalınlığı arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,429, p: 0,016) (Çizelge 4.24).

FSH ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,254, p: 0,022) (Çizelge 4.24).

FSH ile kanda insülin arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r: -0,308, p: 0,005) (Çizelge 4.24).

FSH ile LH arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,305, p: 0,004) (Çizelge 4.24).

FSH ile Progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,331, p: 0,002) (Çizelge 4.24).

FSH ile AMH arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,253, p: 0,020) (Çizelge 4.24).

FSH ile döllenmiş oosit sayısı (3pn) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,261, p: 0,014) (Çizelge 4.24).

FSH ile yavaş doğrusal olmayan hareketli sperm sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,279, p: 0,026) (Çizelge 4.24).



**Çizelge 4.25.** LH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

LH(Iu/L)		
	r	P
Kadın (VKİ)	-,365**	,001
Leptin (pg/ml)	-,263*	,014
FSH (mIU/ml)	,305**	,004

\* korelasyon  $P<0,05$  ve \*\* korelasyon  $P<0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

LH ile Kadın (VKİ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,365, p: 0,001) (Çizelge 4.25).

LH ile Leptin arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,263, p: 0,014) (Çizelge 4.25).

LH ile FSH arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,305, p: 0,004) (Çizelge 4.25).

**Çizelge 4.26.** TSH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

TSH (mIU/L)		
	r	P
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-,291**	,007

\* korelasyon  $P<0,05$  ve \*\* korelasyon  $P<0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

TSH ile TNF- $\alpha$  arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,291, p: 0,007) (Çizelge 4.26).

**Çizelge 4.27.** Progesteron ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Progesteron (ng/ml)		r	P
FSH (mIU/ml)		,331**	,002
DHEA-SO4 (µgr/dL)		,311**	,004
Prolaktin (ng/mL)		,327**	,003
17 OH Progesteron (ng/ml)		,599**	,000
Döllenen Oosit Sayısı (3pn)		,254*	,021

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Progesteron ile FSH arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,331, p: 0,002) (Çizelge 4.27).

Progesteron ile DHEA-SO4 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,311, p: 0,004) (Çizelge 4.27).

Progesteron ile prolaktin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,327, p: 0,003) (Çizelge 4.27).

Progesteron ile 17 OH progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,599, p: 0,000) (Çizelge 4.27).

Progesteron ile döllenmiş oosit sayısı (3pn) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,021) (Çizelge 4.27).

**Çizelge 4.28.** DHEA-SO4 ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

DHEA-SO4 ( $\mu\text{gr/dL}$ )		r	P
Total Testosteron		,544**	,000
Folikül Sıvı E2		,255*	,019
Progesteron (ng/ml)		,311**	,004
17 OH Progesteron (ng/ml)		,386**	,000
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)		,283**	,009

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

DHEA-SO4 ile total testosteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,544, p: 0,000) (Çizelge 4.28).

DHEA-SO4 ile folikül sıvı E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,255, p: 0,019) (Çizelge 4.28).

DHEA-SO4 ile progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,311, p: 0,004) (Çizelge 4.28).

DHEA-SO4 ile 17 OH progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,386, p: 0,000) (Çizelge 4.28).

DHEA-SO4 ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,283, p: 0,009) (Çizelge 4.28).

**Çizelge 4.29.** Prolaktin ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Prolaktin (ng/mL)		
	r	P
Progesteron (ng/ml)	,327**	,003

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Prolaktin ile Progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,327, p: 0,003) (Çizelge 4.29).

**Çizelge 4.30.** 17 OH Progesteron ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

17 OH Progesteron (ng/ml)		
	r	P
Total Testosteron	,233*	,037
Progesteron (ng/ml)	,599**	,000
DHEA-SO4 ( $\mu$ gr/dL)	,386**	,000

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

17 OH progesteron ile total testosteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,233, p: 0,037) (Çizelge 4.30).

17 OH progesteron ile progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,599, p: 0,000) (Çizelge 4.30).

17 OH progesteron ile DHEA-SO4 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,386, p: 0,000) (Çizelge 4.30).

**Çizelge 4.31.** AMH ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	AMH(ng/ml)	
	r	P
HCG Günü Endometriyum Kalınlığı	,415 <sup>*</sup>	,020
Kadın (VKİ)	-,280 <sup>**</sup>	,010
Yaş	-,291 <sup>**</sup>	,007
Folikül Sıvısında İnsülin	-,406 <sup>**</sup>	,000
FSH (mIU/ml)	-,253 <sup>*</sup>	,020
Sperm Sayısı	-,242 <sup>*</sup>	,031
Oosit Sayısı	,548 <sup>**</sup>	,000
MII sayısı	,530 <sup>**</sup>	,000
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,380 <sup>**</sup>	,000
MII Oositten Gelen FF	,269 <sup>*</sup>	,013
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	,529 <sup>**</sup>	,000

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

AMH ile hCG günü endometriyum kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,415, p: 0,020) (Çizelge 4.31).

AMH ile kadın (VKİ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,280, p: 0,010) (Çizelge 4.31).

AMH ile yaş arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,291, p: 0,007) (Çizelge 4.31).

AMH ile folikül sıvısında insülin arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,406, p: 0,000) (Çizelge 4.31).

AMH ile FSH arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,253, p: 0,020) (Çizelge 4.31).

AMH ile sperm sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,242, p: 0,031) (Çizelge 4.31).

AMH ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,548, p: 0,000) (Çizelge 4.31).

AMH ile MII sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,530, p: 0,000) (Çizelge 4.31).

AMH ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,380, p: 0,000) (Çizelge 4.31).

AMH ile MII oositten gelen FF arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,269, p: 0,013) (Çizelge 4.31).

AMH ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,529, p: 0,000) (Çizelge 4.31).

**Çizelge 4.32.** Sperm sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	r	P
hCG Günü Endometriyum Kalınlığı	-,379*	,039
Kadın (VKİ)	,302**	,006
Folikül Sıvı E2	,240*	,030
Folikül Sıvısında İnsülin	,333**	,002
Leptin (pg/ml)	,230*	,038
AMH(ng/ml)	-,242*	,031
Oosit Sayısı	-,263*	,017
MII sayısı	-,266*	,016
MII Oositten Gelen FF	-,302**	,006
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	-,267*	,015
İleri Hızlı Hareketli Spermsayısı	,860**	,000

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Sperm sayısı ile hCG günü endometriyum kalınlığı arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,379, p: 0,039) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile kadın (VKİ) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,302, p: 0,006) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile folikül sıvı E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,240, p: 0,030) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile folikül sıvısında insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,333, p: 0,002) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile Leptin arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,230, p: 0,038) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile AMH arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,242, p: 0,031) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,263, p: 0,017) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile MII sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,266, p: 0,016) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile MII oositinden gelen FF arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,302, p: 0,006) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,267, p: 0,015) ) (Çizelge 4.32).

Sperm sayısı ile ileri hızlı hareketli sperm sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,860, p: 0,000) ) (Çizelge 4.32).

**Çizelge 4.33.** Oosit sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Oosit Sayısı		r	P
Kadın (VKİ)		-,241*	,025
Yaş		-,217*	,045
Folikül Sıvısında İnsülin		-,352**	,001
AMH(ng/ml)		,548**	,000
Sperm Sayısı		-,263*	,017
MII sayısı		,928**	,000
MI sayısı		,446**	,000
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)		,744**	,000
MII Oositten Gelen FF		,609**	,000
MI Oositten Gelen FF		,336**	,002
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı		,928**	,000
Enjeksiyon Yapılan MI Oosit Sayısı		,433**	,000
Döllenen Oosit Sayısı (1pn)		,179**	,100

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Oosit sayısı ile kadın (VKİ) arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,241, p: 0,025) ) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,217, p: 0,045) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile folikül sıvısında insülin arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,352, p: 0,001) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile AMH arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,548, p: 0,000) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile sperm sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,263, p: 0,017) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile MII sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,928, p: 0,000) (Çizelge 4.33).



Oosit sayısı ile MI sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,446, p: 0,000) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,744, p: 0,000) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile MII oositinden gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,609, p: 0,000) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile MI oositinden gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,336, p: 0,002) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,928, p: 0,000) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,433, p: 0,000) (Çizelge 4.33).

Oosit sayısı ile döllenmiş oosit sayısı (1pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,179, p: 0,100) (Çizelge 4.33).

**Çizelge 4.34.** MII sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

MII sayısı	r	P
Folikül Sıvısında İnsülin	-,345**	,001
AMH(ng/ml)	,530**	,000
Sperm Sayısı	-,266*	,016
Oosit Sayısı	,928**	,000
MI sayısı	,216*	,046
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,767**	,000
MII Oositten Gelen FF	,563**	,000
MI Oositten Gelen FF	,213*	,049
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	1,000**	,000
Döllenen Oosit Sayısı (1pn)	,124**	,255

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

MII sayısı ile folikül sıvısında insülin arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r: -0,345, p: 0,001) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile AMH arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,530, p: 0,000) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile sperm sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,266, p: 0,016) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,928, p: 0,000) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile MI sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,216, p: 0,046) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,767, p: 0,000) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile MII oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,563, p: 0,000) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile MI oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,213, p: 0,049) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 1,000, p: 0,000) (Çizelge 4.34).

MII sayısı ile döllenmiş oosit sayısı (1pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,124, p: 0,255) (Çizelge 4.34).

**Çizelge 4.35.** MI sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	MI sayısı	
	r	P
Kadın (VKİ)	-,297**	,006
Fertilizasyon Oranı	-,292**	,006
Oosit Sayısı	,446**	,000
MII sayısı	,216*	,046
MII Oositten Gelen FF	,371**	,000
MI Oositten Gelen FF	,486**	,000
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	,217*	,044
Enjeksiyon Yapılan MI Oosit Sayısı	,967**	,000

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

MI sayısı ile kadın (VKİ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,297, p: 0,006) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile fertilizasyon oranı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,292, p: 0,006) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,446, p: 0,000) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile MII sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,216, p: 0,046) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile MII oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,371, p: 0,000) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile MI oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,486, p: 0,000) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,217, p: 0,044) (Çizelge 4.35).

MI sayısı ile enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,967, p: 0,000) (Çizelge 4.35).

**Çizelge 4.36.** Döllenen Oosit Sayısı (2pn) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Döllenen Oosit Sayısı (2pn)		
	r	P
Erkek (VKİ)	,223*	0,039
Fertilizasyon Oranı	,400**	0,000
Total Testosteron	,230*	0,035
Folikül Sıvısında İnsülin	-,282**	0,009
DHEA-SO4 (µgr/dL)	,283**	0,009
AMH(ng/ml)	,380**	0,000
Oosit Sayısı	,744**	0,000
MII sayısı	,767**	0,000
MII Oositten Gelen FF	,343**	0,001
Gebelik Durumu	,310**	0,004
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	,766**	0,000

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile erkek (VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,223, p: 0,039) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile fertilizasyon oranı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,400, p: 0,000) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile total testosteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,230, p: 0,035) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile folikül sıvısında insülin arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,282, p: 0,009) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile DHEA-SO4 arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,283, p: 0,009) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile AMH arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,380, p: 0,000) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,744, p: 0,000) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile MII sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,767, p: 0,000) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile MII oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,343, p: 0,001) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile gebelik durumu arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,343, p: 0,001) (Çizelge 4.36).

Döllenen oosit sayısı (2pn) ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,766, p: 0,000) (Çizelge 4.36).

**Çizelge 4.37.** MII oositten gelen FF ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

MII Oositten Gelen FF		
	r	P
Fertilizasyon Oranı	-,497 <sup>**</sup>	,000
ST4 (ng/dL)	-,224 <sup>*</sup>	,038
AMH(ng/ml)	,269 <sup>*</sup>	,013
Sperm Sayısı	-,302 <sup>**</sup>	,006
Oosit Sayısı	,609 <sup>**</sup>	,000
MII sayısı	,563 <sup>**</sup>	,000
MI sayısı	,371 <sup>**</sup>	,000
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,343 <sup>**</sup>	,001
MI Oositten Gelen FF	,280 <sup>**</sup>	,009
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	,564 <sup>**</sup>	,000
Enjeksiyon Yapılan MI Oosit Sayısı	,323 <sup>**</sup>	,002
Döllenen Oosit Sayısı (3pn)	-,231 <sup>*</sup>	,032
Yavaş Doğrusal Olmayan Hareketli Sperm Sayısı	-,253 <sup>*</sup>	,044
İleri Hızlı Hareketli Spermsayısı	-,443 <sup>**</sup>	,008

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

MII oositten gelen FF ile fertilizasyon oranı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,497, p: 0,000) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile ST4 arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,224, p: 0,038) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile AMH arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,269, p: 0,013) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile sperm sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,302, p: 0,006) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,609, p: 0,000) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile MII sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,563, p: 0,000) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile MI sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,371, p: 0,000) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,343, p: 0,001) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile MI oositten gelen FF pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,280, p: 0,009) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,564, p: 0,000) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,323, p: 0,002) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile döllenmiş oosit sayısı (3pn) negatif korelasyon saptandı (r:-0,231, p: 0,032) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile yavaş doğrusal olmayan hareketli sperm sayısı negatif korelasyon saptandı (r:-0,253, p: 0,044) (Çizelge 4.37).

MII oositten gelen FF ile ileri hızlı hareketli sperm sayısı negatif anlamlı korelasyon saptandı (r:-0,443, p: 0,008) (Çizelge 4.37).

**Çizelge 4.38.** MI oositten gelen FF ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

MI Oositten Gelen FF		
	r	P
Kadın (VKİ)	-,255 <sup>*</sup>	,018
Fertilizasyon Oranı	-,230 <sup>*</sup>	,034
Oosit Sayısı	,336 <sup>**</sup>	,002
MII sayısı	,213 <sup>*</sup>	,049
MI sayısı	,486 <sup>**</sup>	,000
MII Oositten Gelen FF	,280 <sup>**</sup>	,009
Enjeksiyon Yapılan MII Oosit Sayısı	,212 <sup>*</sup>	,050
Enjeksiyon Yapılan MI Oosit Sayısı	,520 <sup>**</sup>	,000

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

MI oositten gelen FF ile kadın (VKİ) arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,255, p: 0,018) (Çizelge 4.38).

MI oositten gelen FF ile fertilizasyon oranı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,230, p: 0,034) (Çizelge 4.38).

MI oositten gelen FF ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,336, p: 0,002) (Çizelge 4.38).

MI oositten gelen FF ile MII sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,213, p: 0,049) (Çizelge 4.38).

MI oositten gelen FF ile MI sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,486, p: 0,000) (Çizelge 4.38).

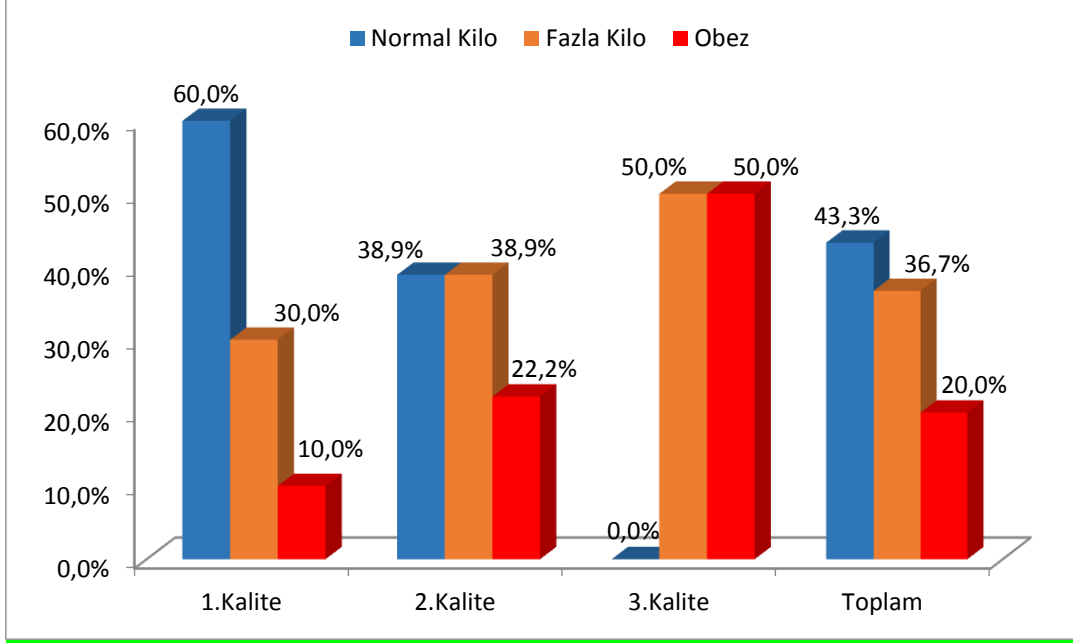
MI oositten gelen FF ile MII oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,280, p: 0,009) (Çizelge 4.38).

MI oositten gelen FF ile enjeksiyon yapılan MII oosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,212, p: 0,050) (Çizelge 4.38).

MI oositten gelen FF ile enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,520, p: 0,000) (Çizelge 4.37).



**Çizim 4.38.** Çalışmamıza katılan hastalardaki Transfer edilen 1 kalite embriyo ile kadın (VKİ) arasındaki ilişki.



Transfer edilen 1. Kalite embriyo sayısı NK:%60, FK:%30, OB:%10 olarak; transfer edilen 2.kalite embriyo sayısı N:%38,9 FK:%38,9, OB:%22.2 olarak; transfer edilen 3.kalite embriyo sayısı N:%0, FK:%50, OB:%50 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.38)

**Çizelge 4.39.** Transfer edilen 1 kalite embriyo ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon .

#### Transfer edilen 1 Kalite Embriyo

	r	P
Fertilizasyon Oranı	-,235*	,041

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Transfer edilen 1 kalite embriyo ile fertilizasyon oranı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,235, p: 0,041) (Çizim 4.14) (Çizelge 4.39).

**Çizelge 4.40.** Gebelik durumu ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Gebelik Durumu		
	r	P
hCG Günü Endometriyum Kalınlığı(mm)	,386*	0,032
Erkek (VKİ)	,251*	0,020
Total Testosteron	,215*	0,049
Oosit Sayısı	,247*	0,022
Döllenen Oosit Sayısı (2pn)	,310**	0,004

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Gebelik durumu ile hCG günü endometriyum kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,386, p: 0,032) (Çizelge 4.40).

Gebelik durumu ile erkek(VKİ) arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,251, p: 0,020) (Çizelge 4.40).

Gebelik durumu ile total testosteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,215, p: 0,049) (Çizelge 4.40).

Gebelik durumu ile oosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,247, p: 0,022) (Çizelge 4.40).

Gebelik durumu ile döllenmiş oosit sayısı(2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,310, p: 0,004) (Çizelge 4.40).

**Çizelge 4.41.** Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Enjeksiyon Yapılan MI Oosit Sayısı

	r	P
Kadın (VKİ)	-,231 <sup>*</sup>	,032
Fertilizasyon Oranı	-,245 <sup>*</sup>	,023
Oosit Sayısı	,433 <sup>**</sup>	,000
MI sayısı	,967 <sup>**</sup>	,000
MII Oositten Gelen FF	,323 <sup>**</sup>	,002
MI Oositten Gelen FF	,520 <sup>**</sup>	,000

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile kadın (VKİ) arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,231, p: 0,032) (Çizelge 4.41).

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile fertilizasyon oranı arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,245, p: 0,023) (Çizelge 4.41).

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,433, p: 0,000) (Çizelge 4.41).

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile MI sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,967, p: 0,000) (Çizelge 4.41).

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile MII oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,323, p: 0,002) (Çizelge 4.41).

Enjeksiyon yapılan MI oosit sayısı ile MI oositten gelen FF arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,520, p: 0,000) (Çizelge 4.41).

**Çizelge 4.42.** Döllenen oosit sayısı (3pn) ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Döllenen Oosit Sayısı (3pn)		
	r	P
ST4 (ng/dL)	,243*	,024
FSH (mIU/ml)	,264*	,014
Progesteron (ng/ml)	,254*	,021
MII Oositten Gelen FF	-,231*	,032

\* korelasyon  $P < 0,05$  ve \*\* korelasyon  $P < 0,01$  seviyesinde anlamlıdır.

Döllenen oosit sayısı (3pn) ile ST4 arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,243, p: 0,024) (Çizelge 4.42).

Döllenen oosit sayısı (3pn) ile FSH arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,264, p: 0,014) (Çizelge 4.42).

Döllenen oosit sayısı (3pn) ile progesteron arasında pozitif korelasyon saptandı (r: 0,254, p: 0,021) (Çizelge 4.42).

Döllenen oosit sayısı (3pn) ile MII oositten gelen FF arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,231, p: 0,032) (Çizelge 4.42).

Normal kilolu, fazla kilolu ve obez grubu hastalarının immünfloresan boyama fotoğrafları ve (+) boyanan hücrelerin istatistiksel sonuçları aşağıdaki çizim 4.1.-4.24'te ve çizelge 4.42'de görülmektedir.

Fazla kilolu hasta grubunda 10X ve 40x büyütmelemlerde adiponektin (+) granüloza hücrelerinin görüntü alanına hakim olduğu gözlemlendi (Çizim 4.14-4.15). Yine de normal kilolu ve obez hasta gruplarında adiponektin (+) granüloza hücreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p=0,415$ ) bulunamadı (Çizim 4.14-4.19; Çizelge 4.43).

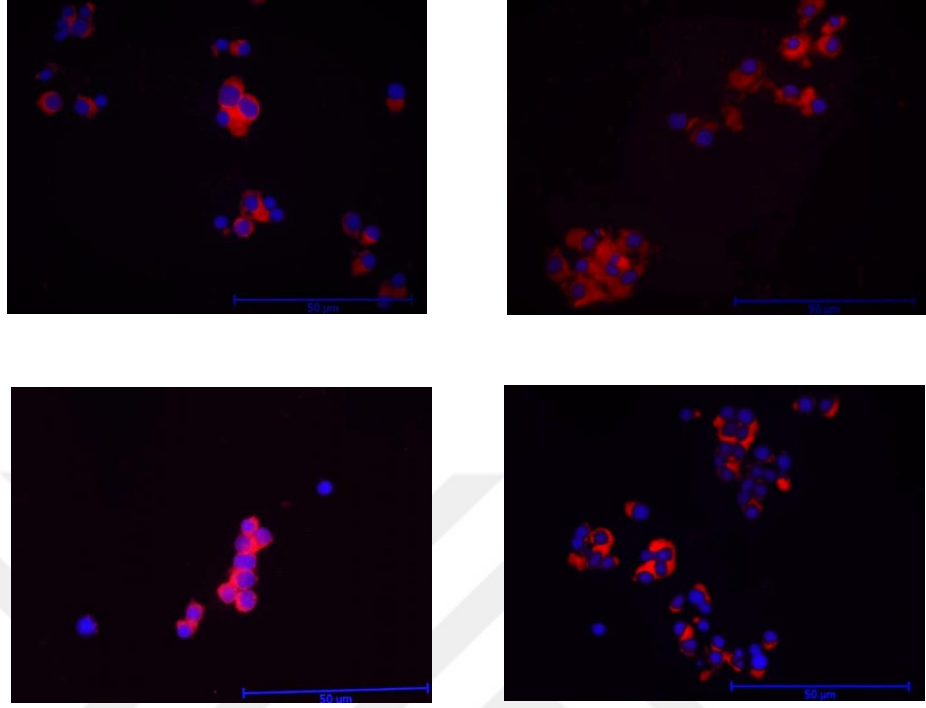
Ghrelin (+) granüloza hücreleri açısından Obez hasta grubunda daha fazla immünfloresan hücrelere rastlandı. Bununla beraber, bu hasta gruplarında ghrelin (+) granüloza hücreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p=0,350$ ) bulunamadı (Çizim 4.20-4.25; Çizelge 4.43).

Leptin (+) granüloza hücreleri açısından normal kilolu hasta grubuna göre fazla kilolu ve obez hasta grubunda daha fazla gözlemlendi. Bununla beraber, bu hasta gruplarında leptin (+) granüloza hücreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p<0,01$ ) bulundu (Çizim 4.26-4.31; Çizelge 4.43).

TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri açısından obez hasta grubunda normal kilolu hasta grubuna göre daha fazla immünfloresan hücreye rastlandı. Bununla beraber, bu hasta gruplarında TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p=0,079$ ) bulunamadı (Çizim 4.32-4.37; Çizelge 4.43).

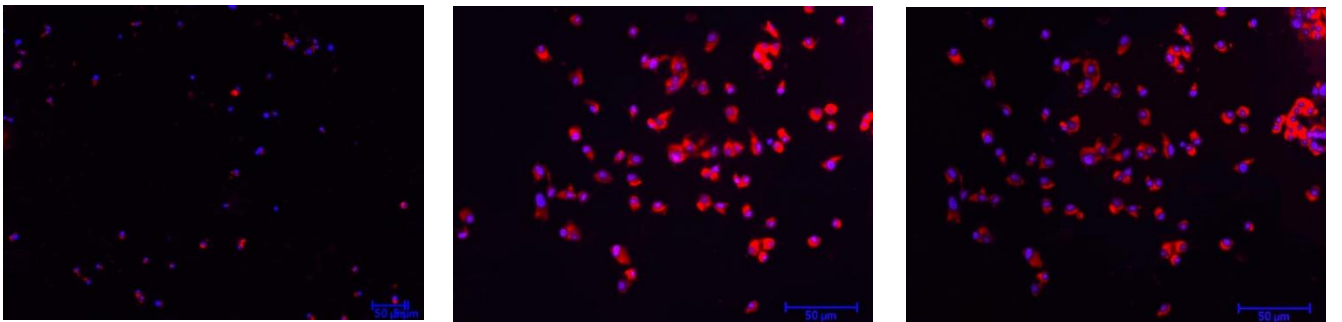
Bu bulguların hepsi foliküler sıvıdan ELISA tekniğiyle elde edilen bulgularla örtüşmektedir.

**Çizim 4.14.** Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



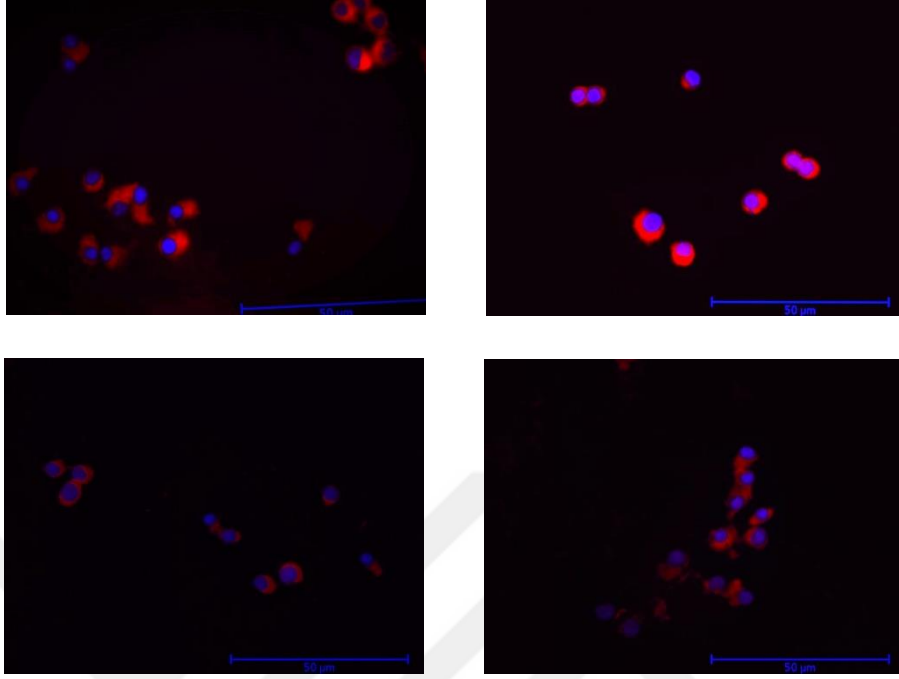
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.14).

**Çizim 4.15.** Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



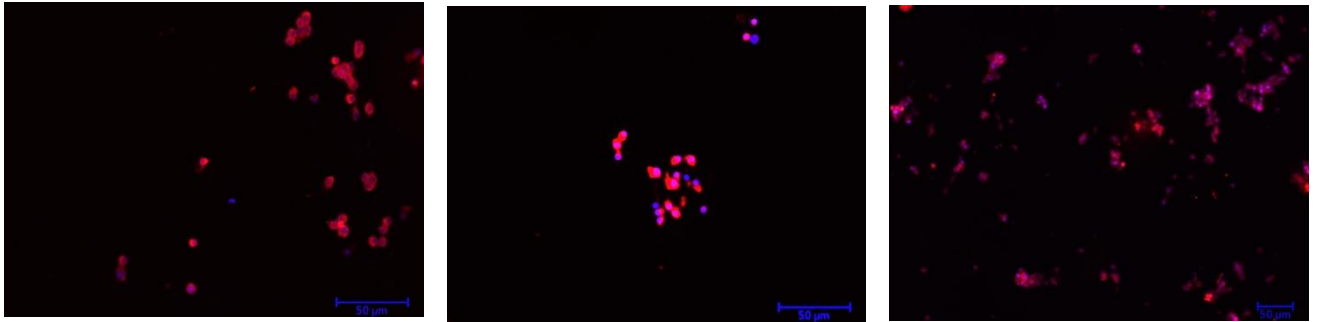
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.15).

**Çizim 4.16.** Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



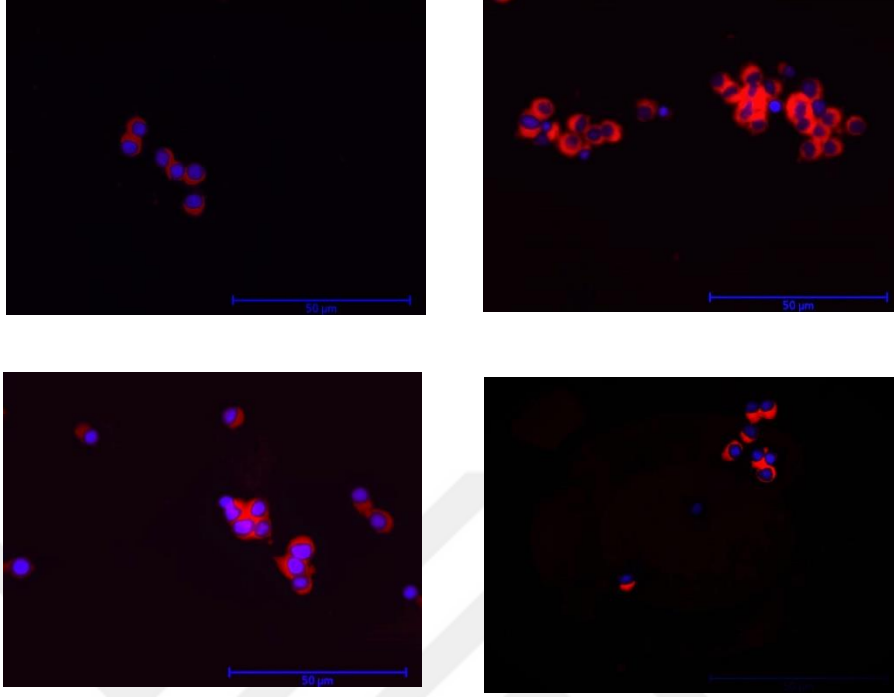
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.16).

**Çizim 4.17.** Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



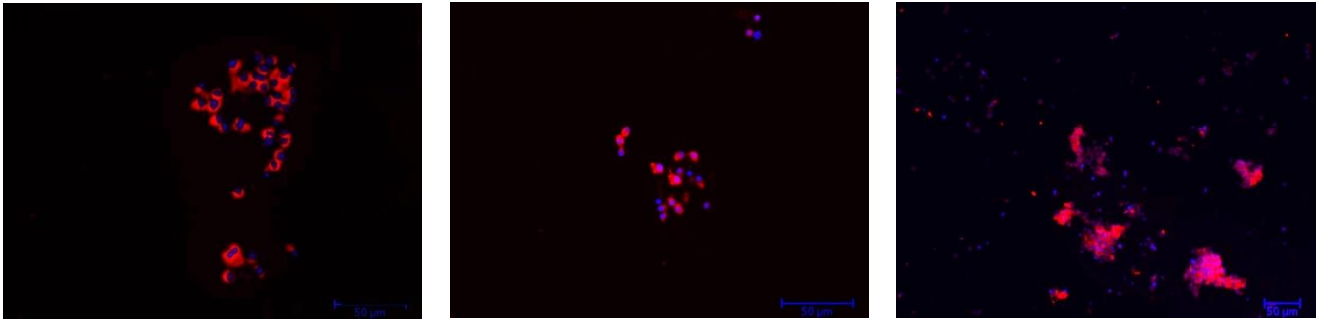
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.17).

**Çizim 4.18.** Obez hasta grubunda 40x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.18).

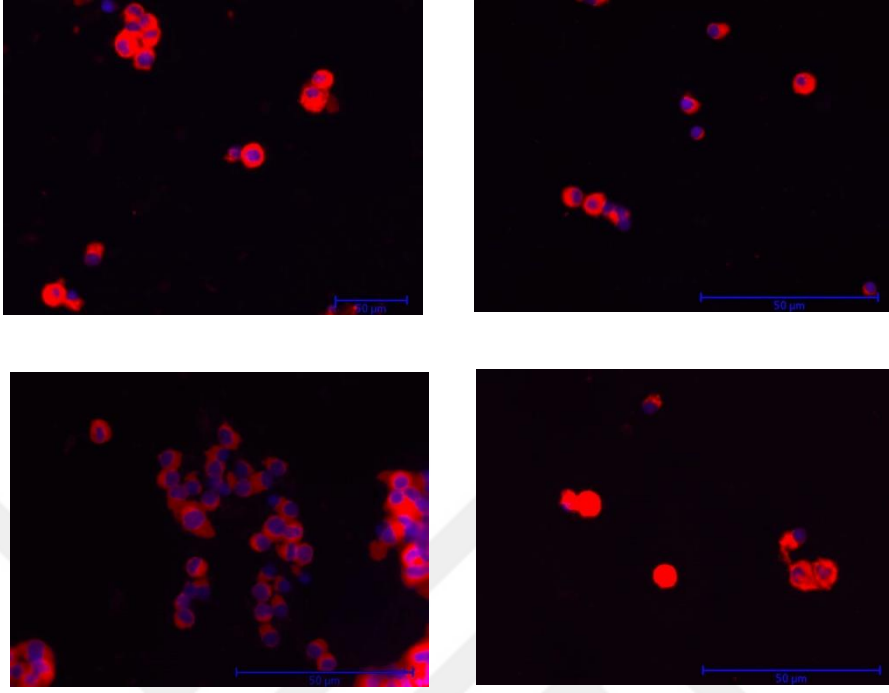
**Çizim 4.19.** Obez hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede adiponektin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.19).

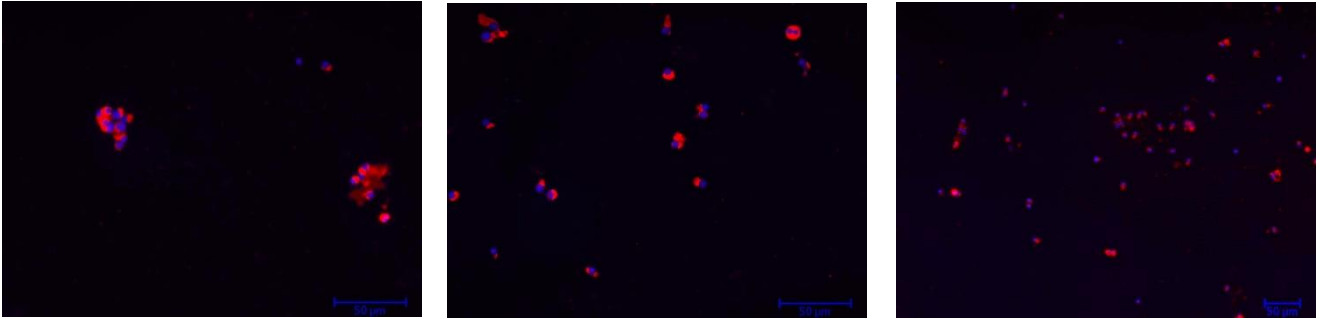


**Çizim 4.20.** Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



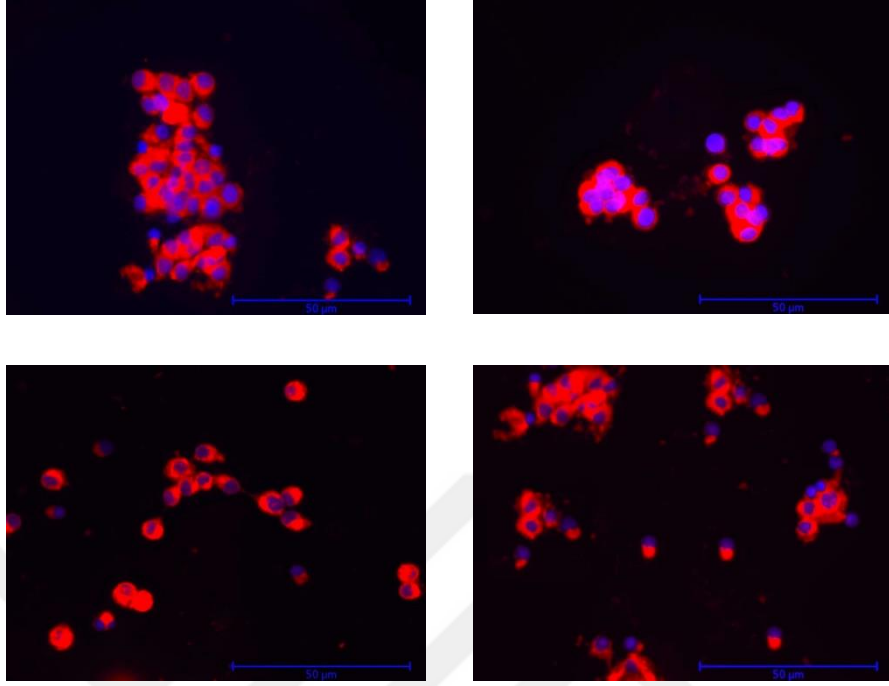
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.20).

**Çizim 4.21.** Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



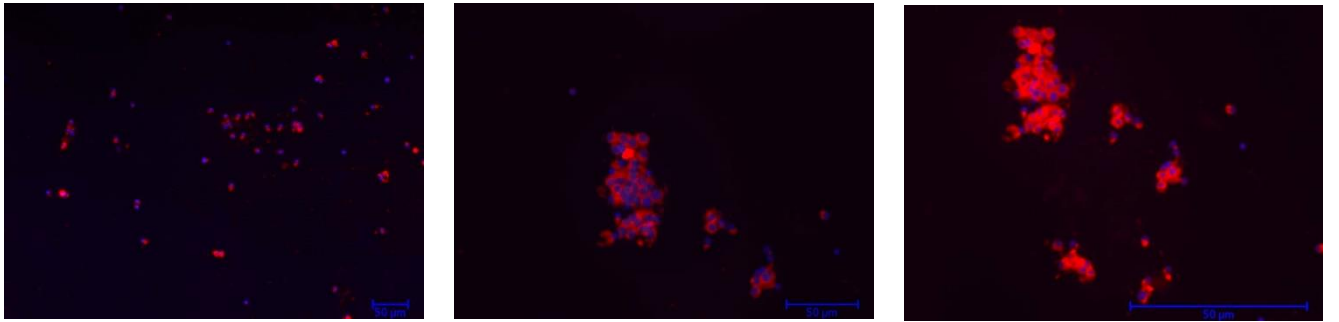
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.21).

**Çizim 4.22.** Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



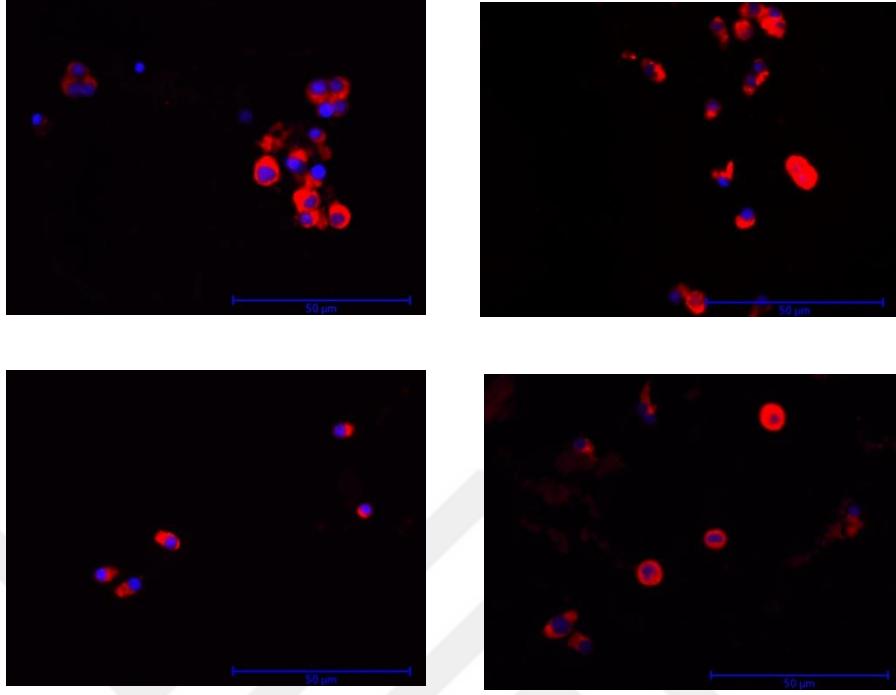
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.22).

**Çizim 4.23.** Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



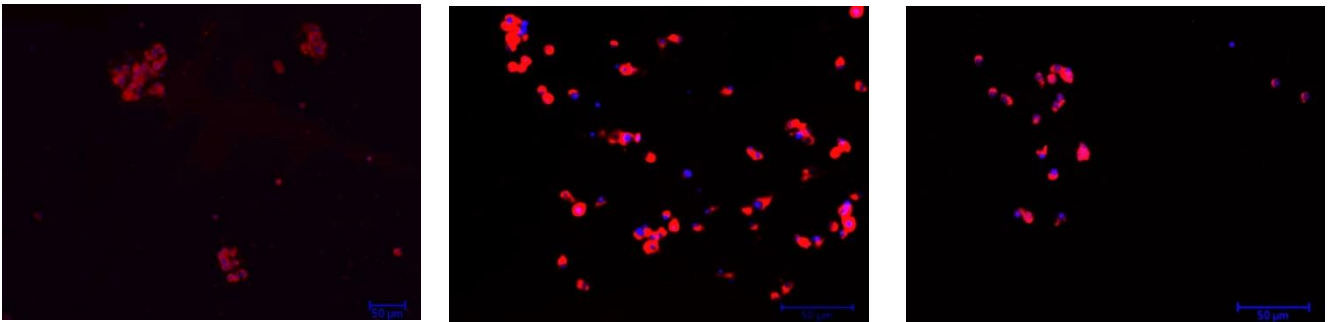
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.23).

**Çizim 4.24.** Obez hasta grubunda 40x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



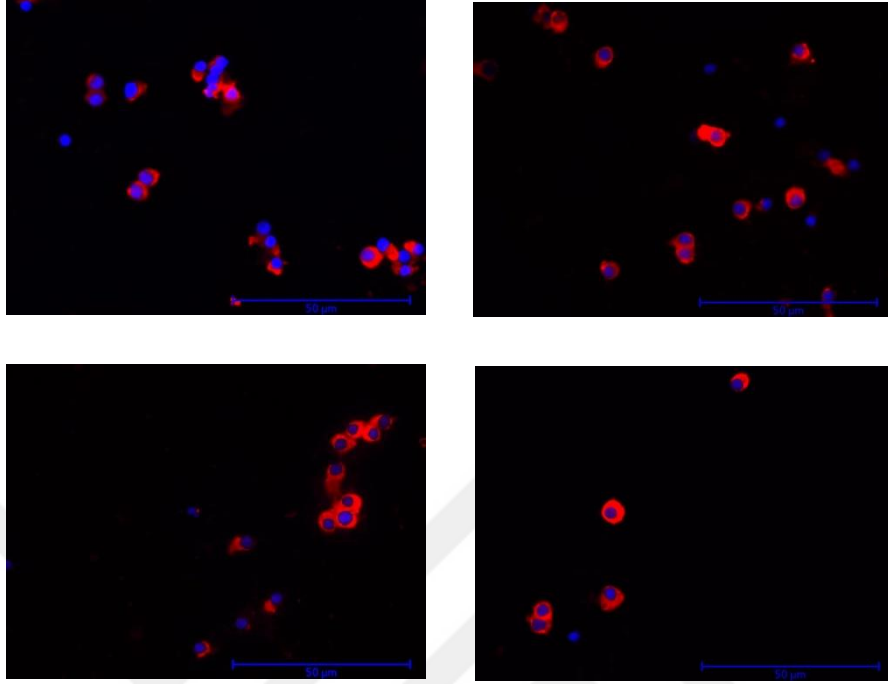
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.24).

**Çizim 4.25.** Obez hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede ghrelin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



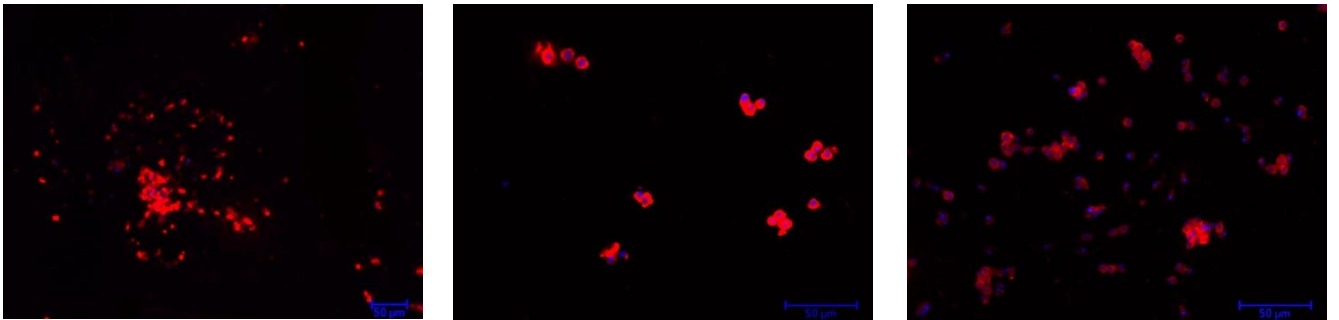
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.25).

**Çizim 4.26.** Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



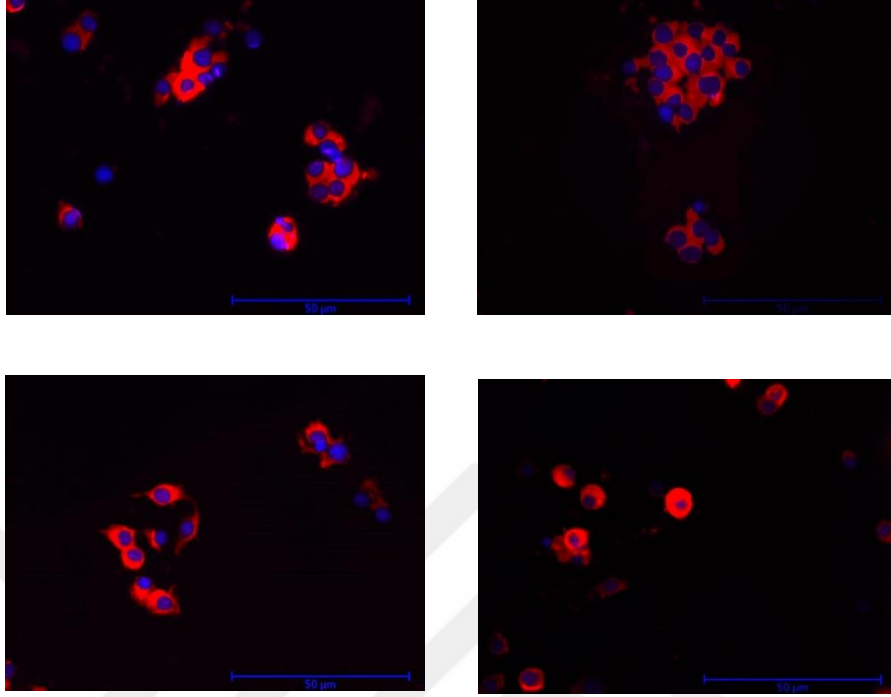
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.26).

**Çizim 4.27.** Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



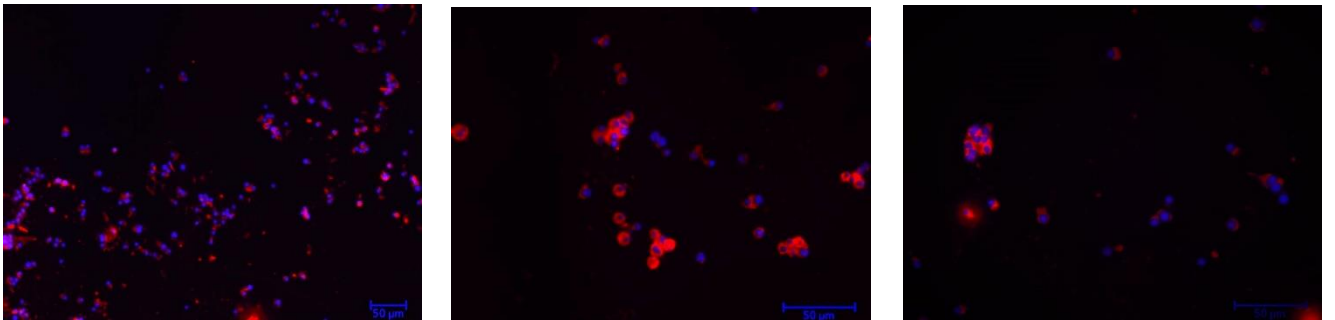
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.27).

**Çizim 4.28.** Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



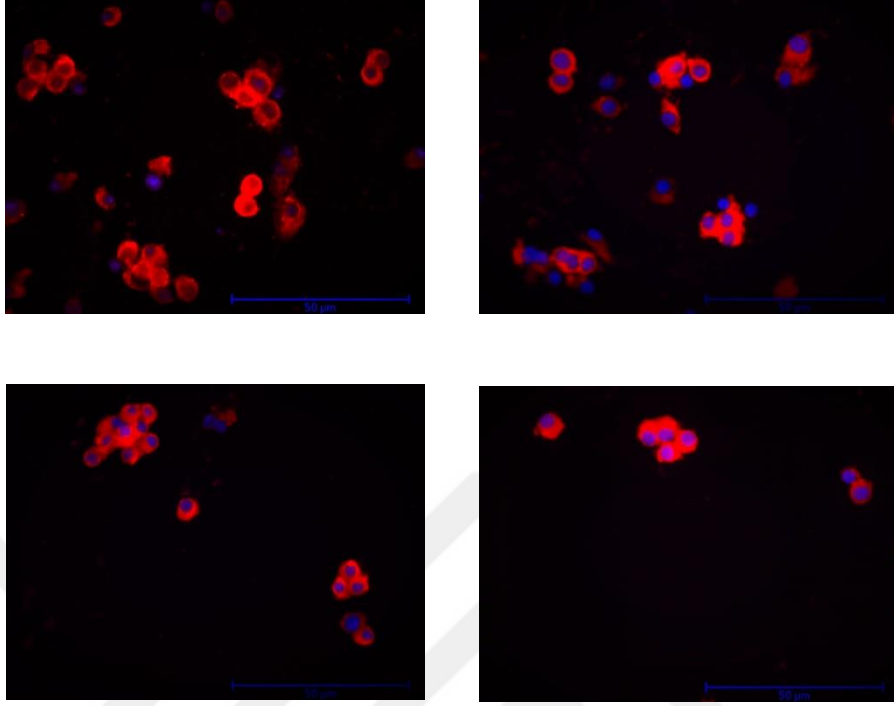
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.28).

**Çizim 4.29.** Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



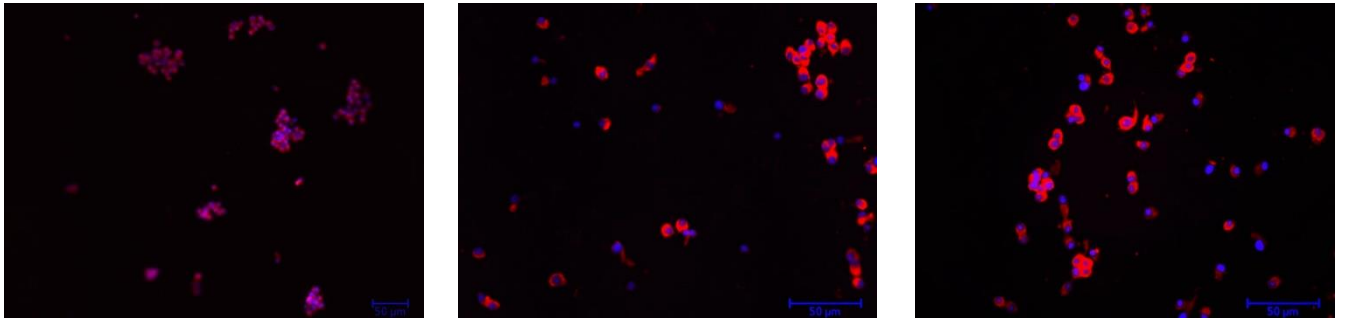
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.29).

**Çizim 4.30.** Obez hasta grubunda 40x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



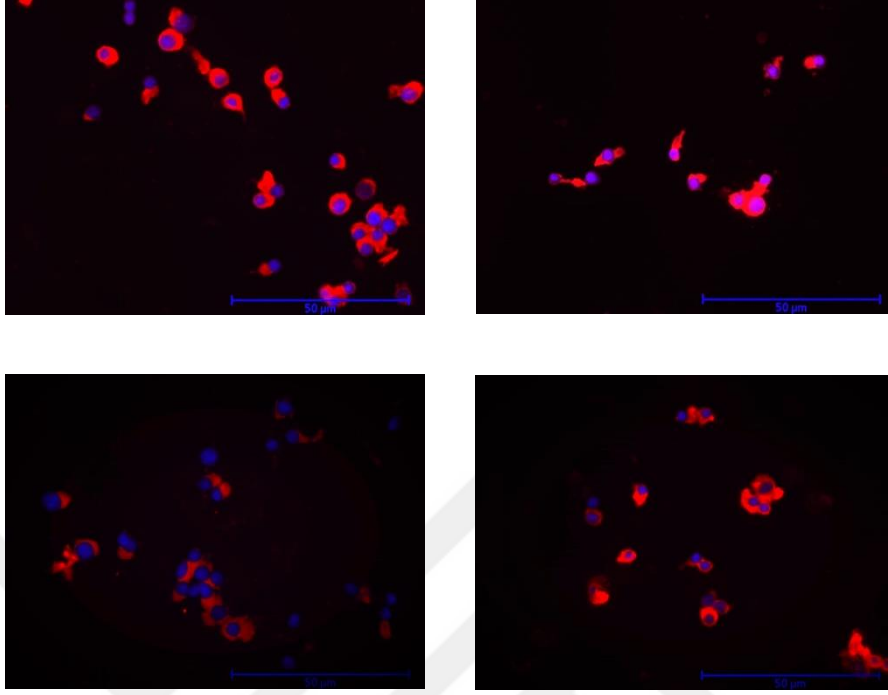
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.30).

**Çizim 4.31.** Obez hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede leptin (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



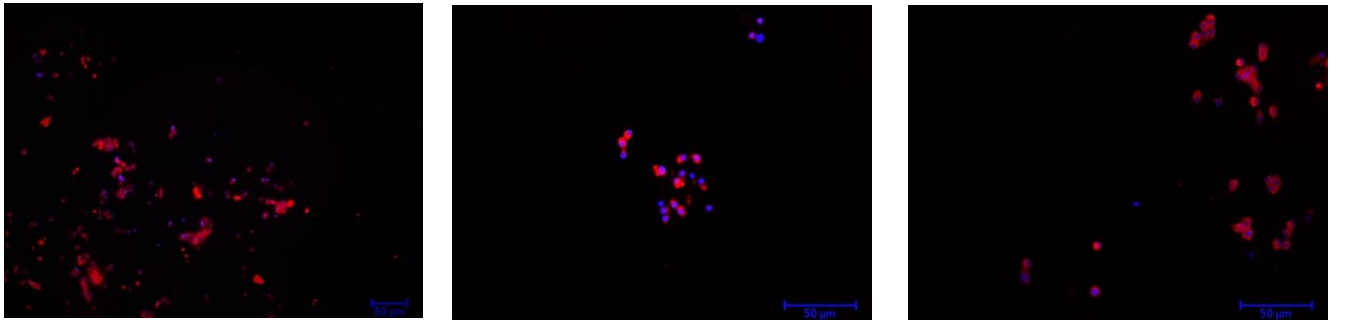
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.31).

**Çizim 4.32.** Fazla kilolu hasta grubunda 40x büyütmede TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



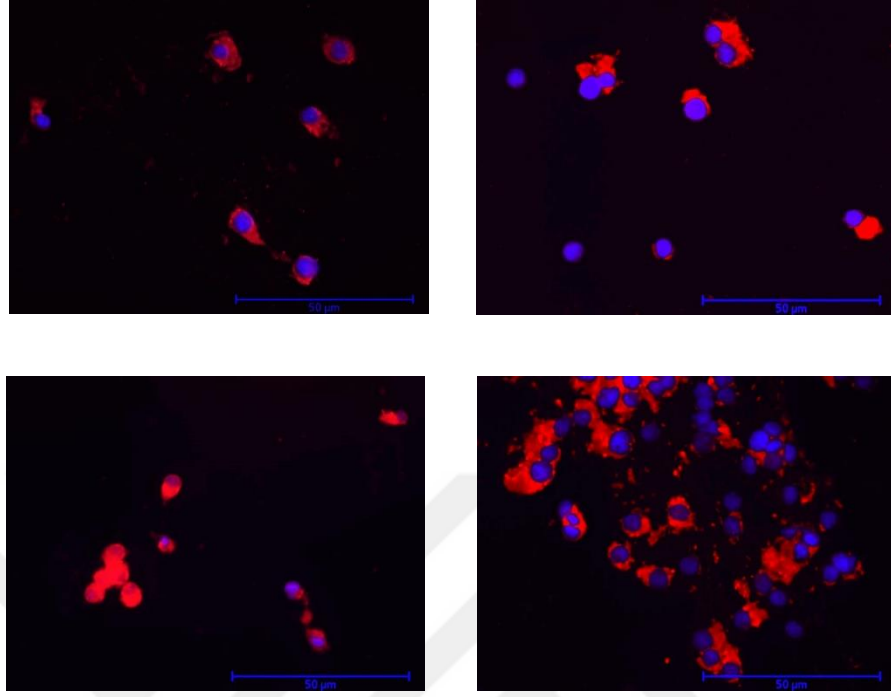
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.32).

**Çizim 4.33.** Fazla kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



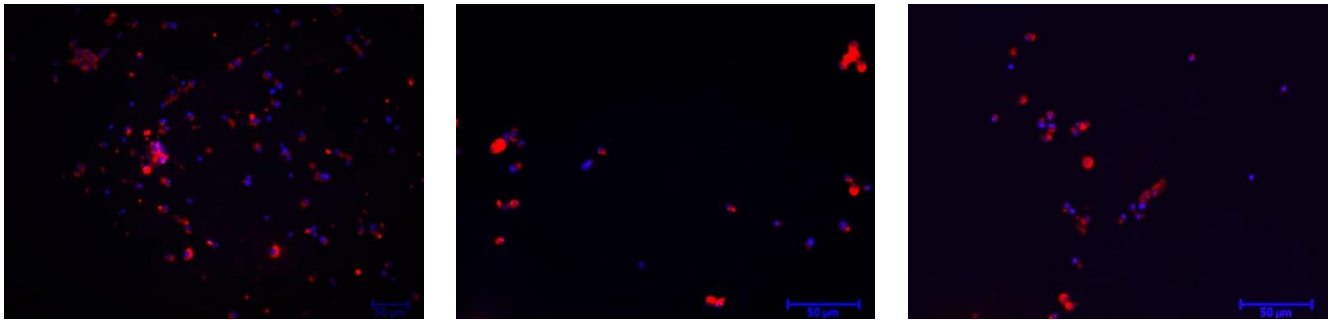
(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.33).

**Çizim 4.34.** Normal kilolu hasta grubunda 40x büyütmede TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.34).

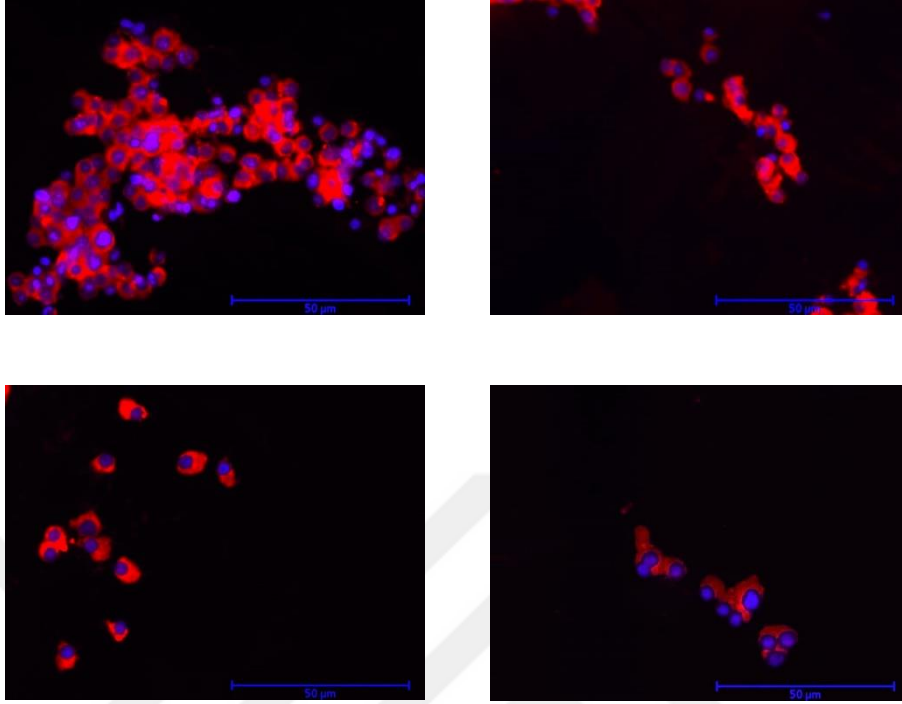
**Çizim 4.35.** Normal kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.35).

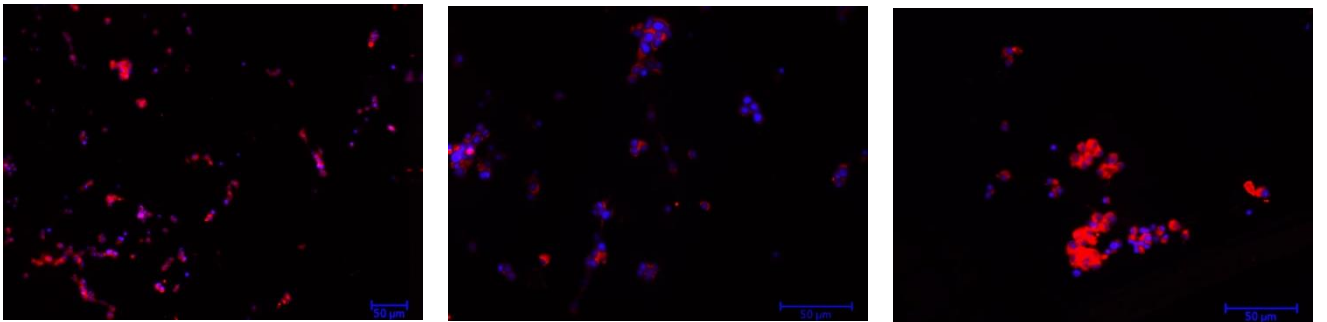


**Çizim 4.36.** Obez kilolu hasta grubunda 40x büyütmede TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.36).

**Çizim 4.37.** Obez kilolu hasta grubunda ilki 10x büyümede diğer ikisi 20x büyütmede TNF- $\alpha$  (+) granüloza hücreleri immünfloresan mikroskop fotoğrafları.



(+) hücrelerin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanmış olarak görülmektedir (Çizim 4.37).

**Çizelge 4.43.** Normal Kilo, Fazla Kilo ve Obez hasta grubu ile Adiponektin , Leptin , TNF $\alpha$ , Ghrelin arasındaki immünfloresan boyama parametreleri.

	<b><u>Normal Kilo</u></b> -	<b><u>Fazla Kilo</u></b> -	<b><u>OBEZ</u></b> -	<b><u>P</u></b> <b><u>değeri</u></b>
Kadın(VKİ)	22,00 ( 20,00 - 24,00 ) <sup>ab</sup>	28,00 ( 27,00 - 29,00 ) <sup>ac</sup>	34,00 ( 31,75 - 35,25 ) <sup>bc</sup>	p<0.01
Adiponektin	12,00 ( 5,50 - 14,50 )	11,00 ( 5,00 - 17,00 )	9,00 ( 9,00 - 10,25 )	0,415
Leptin	7,00 ( 5,50 - 8,50 )	10,00 ( 9,00 - 13,00 )	15,00 ( 9,75 - 17,25 )	p<0.01
TNF- $\alpha$	25,00 ( 19,50 - 40,50 )	24,00 ( 21,00 - 26,00 )	21,50 ( 18,00 - 24,25 )	0,079
Ghrelin	7,00 ( 6,50 - 7,50 )	7,00 ( 6,00 - 8,00 )	8,00 ( 7,00 - 8,00 )	0,350

\* korelasyon P<0,05 ve \*\* korelasyon P<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

## 5.TARTIŞMA

Obezite prevelansının dünya çapında endişe verici artışı, DSÖ'nün obeziteyi 21.yüzyılın en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri olarak dikkate almasına yol açmıştır. DSÖ şişmanlık ve obeziteyi “sağlığa zarar veren anormal ya da aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamıştır (Sirimi ve Goulis 2010, Lee ve Koren 2010).

Obezite artık dünyada bir salgındır; toplumun tüm yaş ve sosyal gruplarını, özellikle de kadın cinsiyetini daha çok etkilemektedir. Bu salgın, özellikle kadının yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkilemekle birlikte pek çok organik, sistemik, hormonal, estetik, ruhsal ve toplumsal sorunları da beraberinde getirir (Cordero ve diğ. 2009). Kültür, yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketimi, teknolojik gelişimle birlikte gelen hareketsiz yaşam, hızlı beslenme, yüksek kalorili gıdaların tüketilmesi, milli gelir artışı ve kentleşme, obeziteyi etkileyen genel ruhsal-toplumsal etkenler olup yaş (özellikle ergenlik ve premenopozal dönem) evlilik, gebelik, doğum sayısı, emzirme süresi, gibi etkenler de kadına özgü obezite nedenleri arasında sayılabilir. Kadınlar biyolojik faktörlerin etkisi ile ergenlik döneminin başından itibaren erkeklere oranla daha kiloludurlar. Ergenlik, gebelik, doğum sayısı, emzirme süresi, menopozal dönem ve emeklilik gibi yaşam dönemleri kadın için önemli riskli dönemler olarak kabul edilmektedir (Belahsan ve Rguibi 2006, Gavin ve diğ 2010, Cordero ve diğ. 2009, Haslam 2005). Adölesan dönemin başlangıcında kadınlarda ayrıca fizyolojik olarak, östrojen hormonunun etkisi ile vücut yağ dokusu, kas kütesine oranla artar. Bu ağırlık artışına gebelik ve menopoz gibi bir dizi olay da katkıda bulunur. Menopoza geçişin vücut yağ dağılımı üzerine etkisi açık olmamakla birlikte bazı çalışmalar merkezi ve yağ birikiminin özellikle karın içi yağların menopoz geçiş ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kanter ve Caballero 2012, Cordero ve diğ. 2009, Haslam 2005, Odom 2006).

Obezitenin doğurganlık fonksiyonları üzerindeki etkileri üzerinde yapılan çalışmalar açıkça gösteriyor ki, obezite kişinin doğurganlık fizyolojisini çeşitli düzeylerde etkileyen önemli bir faktördür. Obezitede üremeyle ilgili hedefler; hipotalamus, over ve folikül, oosit, embriyo ve uterin endometriyumu içermektedir (Tortoriello ve diğ. 2004, Jain ve diğ. 2007, Junkheim ve diğ. 2010, Hirshfeld-Cytron ve diğ. 2011, Woodruff ve Shea 2011, Robker ve diğ. 2009, Yang ve diğ. 2012, Bellver ve diğ. 2011). Obezitenin fertilité üzerindeki olumsuz etkisi; folikülün seçilimi, oosit gelişimi ve kalitesi, oositin fertilizasyonu, embriyo gelişimi ve implantasyonunu da içeren farklı adımlarda

olabilmektedir. Bizim çalışmamızda oosit sayısı ile normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak N-OB grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ve bu verilere uygun olarak kadın (VKİ) ile oosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı. VKİ arttıkça oosit sayısı anlamlı bir şekilde azaldı. YÜT’de toplanan MI oositlerin döllenebilme yeteneği bulunmamaktadır (Gruzinskas ve Yovich 1995, Lopata ve diğ. 1988, Tesarik 1991). Dolayısıyla oosit immatüritesi IVF’de başarısızlık oranının büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Plachot ve Mandebaum 1990, Galli ve diğ. 1999). Çalışmamızda da bu sonuca uygun olarak MI oosit sayısı ile fertilizasyon oranı arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. Bununla birlikte, matürasyonlarını in-vitro olarak tamamlayan MI oositlerin döllenebildiği bildirilmiştir (Tesarik ve diğ. 1991, Mattioli ve diğ. 1991). MI oosit sayısı ile normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak obez ve normal grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. Bu farkın korelasyon analiziyle kadın (VKİ) ile MI oosit sayısı arasında negatif anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Buna göre; kilo arttıkça döllenebilme kapasitesi olabilecek MI oositlerin sayısı da azalmaktadır. MI oositlerin fertilizasyon başarısızlığı ile normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Korelasyon analizi yapıldığında ise; kadın (VKİ) ile MI Oositlerin fertilizasyon başarısızlığı arasında negatif korelasyon saptandı. MI oosit sayısı ile; MI oositin fertilizasyon başarısızlığı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. MI oosit sayısı ile MII oositin fertilizasyon başarısızlığı arasında da pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Bu durumda MI oosit sayısının yükselmesiyle, MII oositlerin fertilizasyon başarısızlığını artmaktadır.

Günümüze kadar, ovaryen foliküler gelişimin, sadece hipotalamik-pitüiter-ovaryen sistemin endokrinolojik kontrolünde olduğu düşünülmüşse de, artık intraovaryen faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Oositin folikülogenez boyunca, folikül gelişimi, organizasyonu ve somatik hücre fonksiyonunda temel faktör olduğuna dair kanıtlar da her geçen gün artmaktadır. Günümüzde oositin gelişimini öngörmede daha çok tercih edilen morfolojik değerlendirmedir. Fakat bununla ilgili çalışma sonuçlarının çelişkili olması ve bu yöntemin subjektif olması nedeniyle moleküler belirteçlerin kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır (Wang ve Sun 2007).

Sitoplazma olgunlaşması ve oosit aktivasyonu çekirdek maturasyonu ile paralel yürür. Kumulus hücrelerinin etkisi ile oositte protein sentezi uyarılır, özellikle steroid salınımı artar. Spermiumla karşılaşınca MII’deki oositin sitoplazma olgunlaşması daha da

indüklenir. Bu olaylar dizisi oosit aktivasyonu olarak tanımlanır (Zuelke ve diğ. 1993). Bizim çalışmamızda MII oosit sayısı ile normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. Obeziteyle birlikte MII oosit sayısında anlamlı azalma görüldü. MII sayısı ile döllenmiş oosit sayısı (2pn) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Oosit sayısı ile MII oosit sayısı ve MI oosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Oosit sayısı arttıkça MI ve MII oosit sayısı da artmaktadır.

Obezite ile eşlik eden hormon değişikliklerinin; korpus luteum ile trofoblast işlevini, erken embriyo gelişimini ve endometriyumun alıcılığını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Bellver ve diğ. 2006, Maheshwari ve diğ. 2007). İmplantasyon da obeziteden negatif şekilde etkilenmektedir ancak bu konu halen tartışmalıdır (Fedocksák ve diğ. 2004). Bizim çalışmamızda da implantasyon oranları normal kilolu grupta %42,58; fazla kilolu grupta %25,41; obez grupta %32,01 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre kadın(VKİ)'sindeki artış implantasyon oranını negatif olarak etkilediği görülse de gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Ovulasyon indüksiyonu ya da YÜT sonrasında obezlerin gebelik oranlarının daha düşük olup olmadığı halen tartışmalıdır (Bellver ve diğ. 2006). Bir diğer çalışmada; YÜT tedavisi esnasında en az bir gebelik elde edilme olasılığının VKİ'si 30-35 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda yaklaşık olarak %30; VKİ'si 35 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan kadınlarda %50 oranında azaldığını göstermişlerdir (Wang ve diğ. 2000). Bizim çalışmamızda gebelik oranları; normal kilolu hasta grubunda %43,33, fazla kilolularda %36,67, obez hasta grubunda %20 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre bizim çalışmamızda kadın (VKİ) arttıkça gebelik oranları azalmıştır. Obez kadınların IVF sonrası klinik olarak hamile kalma şansı normal kilolu kadınlara nazaran daha düşük (Jungheim ve diğ. 2009), YÜT sonrası düşük yapma ihtimali daha yüksek, (Rittenberg ve diğ. 2011, Rittenberg ve diğ. 2011) ve IVF sonrası canlı doğum şansı daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Jungheim ve diğ. 2010). Bizim çalışmamızda eve çocuk götürme oranları normal kilolu hasta grubunda %81,82; fazla kilolu hasta grubunda %9,09, obez hasta grubunda ise %9,09 olarak bulunmuş olup; kadın VKİ arttıkça eve çocuk götürme oranının dramatik olarak azaldığı görülmüştür.

Endometriyum sınır değeri en az 6 mm, hatta 7-8 mm olarak kabul eden yayınlar çoğunluktadır. ROC(alıcı işletim karakteristiği) eğrisinin kullanıldığı 2 farklı çalışmada

başarılı bir implantasyon için hCG gününde endometriyal kalınlığın sınır değeri 8 mm'nin üzerinde hesaplanmıştır (Mc Williams ve Frattarelli 2007, Basir ve diğ. 2002). hCG günündeki endometriyal kalınlık arttıkça gebelik oranları da artmaktadır. Bu ilişki hasta yaşından ve transfer edilen embriyo kalitesinden bağımsızdır (Richter ve diğ.2007). Bizim çalışmamızda da yapılan bu çalışmalarla uyumlu olarak gebelik durumu ile hCG günündeki endometriyum kalınlığı arasında pozitif anlamlı bir korelasyon saptandı.

Prolaktin düzeyleri ile total oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve gebelik oranı arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (Hummel ve diğ. 1990, Piekos 1995, Ozaki ve diğ. 2001, Piekos ve diğ. 1995). Bizim çalışmamızda da Prolaktin düzeyleri oosit sayısı, MI ve MII osit sayısı, fertilizasyon ve gebelik oranları arasında bir ilişki saptanmadı.

Bilindiği gibi fazla kilolu kadınlarda insülin direnci oluşmaktadır. Artmış insülin seviyeleri de over stromasında androjen üretimini arttırmaktadır. Ayrıca obezite; androjenlerin periferik yağ dokusunda östrojenlere aromatzasyonuna ve SHBG düzeylerinde azalmaya yol açarak östradiol ve serbest testosteron düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu durum hiperinsülinemiye daha da kötüleştirip ovaryan ortamı kısır bir döngüye sokmaktadır. Sonuçta artan androjen/östradiol oranı ve LH hipersekresyonu ovaryan mikro çevreye etki ederek folikülogenezisi bozup foliküllerin atreziye uğramasına neden olmaktadır (Schwartz ve Seeley 1997). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak HOMA-IR (Uu/ml) ile folikül sıvı E2 arasında pozitif korelasyon saptandı.

Leptinin viseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kütlesi ve beslenme durumuyla doğrudan ilişki göstermektedir (Faraj ve diğ. 2003). Düzeyleri en iyi VKİ ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir (Faraj ve diğ. 2003). Bizim çalışmamızda leptin ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak N-OB ve FK-OB grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. Bu hasta gruplarında immünfloresan(+) boyamalar da bu sonuçlarla uyumluydu.

Obez ve obez olmayan adolesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, leptin konsantrasyonu ile VKİ, insülin ve vücut yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon, ghrelin konsantrasyonu ile negatif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda leptin düzeyleri ile folikül sıvısındaki insülin seviyeleri pozitif anlamlı korelasyon görülmüştür. Serum leptin düzeyleri açlık insülin konsantrasyonu ile ilişkilidir ve insülin direnci ile

hiperleptinemi arasında pozitif bir birliktelik bulunmuştur. Leptinin de periferal dokularda insülin duyarlılığını artırdığı ve pankreatik beta hücrelerini modüle ettiği bilinmektedir (Kieffer ve Habener 2000). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde leptin ile kanda insülin arasında pozitif korelasyon saptandı.

Leptin ve ghrelin arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu durumu obezlerde azalan ghrelin düzeyinin artan leptin ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Stylianou ve diğ. 2007). Başka bir çalışmada hiperleptinemi oluşturdukları farelerde gıda alımı ve vücut ağırlığı azalmış ancak ghrelin düzeylerini artmıştır. Artan ghrelin düzeyi gıda alımını artırmamıştır. Bu farelerde santral leptin tedavisi serum leptin düzeylerinin düşmesine neden olmuştur. Artan leptin düzeyleri, NPY üzerindeki leptin direncini artırarak ghrelinin iştah arttırıcı etkilerini önlediği, santral veya periferik leptinin ghrelin düzeyleri üzerine farklı düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (Bagnasco ve diğ. 2002). Bizim çalışmamızda ise; ghrelin ile leptin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.

Leptinin gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (Kiess ve diğ. 1997). Bizim çalışmamızda ise leptin ile LH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada obez kadınlarda azalmış LH düzeyi tespit etmişlerdir. Azalmış LH düzeyleri hipotalamik hipofizyal sistemde LH sekresyonunu baskılayan androjen ve östrojenlerin artmış aromatisasyonu ile kısmen açıklanabileceğini belirtmişlerdir (Vural ve diğ. 2015). Mürinler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada obeziteye bağlı oligo-amenore ve subfertilitenin hipogonadotropik kökenli olduğunu gösterilmiştir (Tortoriello ve diğ. 2004). Buna neden olarak da obeziteyle ilişkili hiperleptineminin hipotalamik NPY artışı yaparak GnRh supresyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada; oligo-amenoreik polikistik olmayan 18 obez kadının LH salgılanmasının, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu ve bunun da anormal GnRH salınımından dolayı olduğunu göstermişlerdir (Jain ve diğ. 2007). Bizim çalışmamızda da LH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve FK-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ve kadın (VKİ) ile LH arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

TNF- $\alpha$ 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır (Hotamisligil ve diğ. 1995). Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde düzeyleri artmıştır

(Hotamisligil ve diğ. 1995, Kern ve diğ.1995). Bizim çalışmamızda ise bunun aksine; TNF- $\alpha$  ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında VKİ değeri arttıkça değerinin azaldığı görüldü. Ancak anlamlı bir fark bulunamadı. Korelasyon analizi yaptığımızda kadın (VKİ) ile TNF- $\alpha$  arasında negatif korelasyon saptandı.

TNF- $\alpha$ 'nı azalmış fertilize oosit sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. IVF uygulanan kadınlarda TNF- $\alpha$  fazlalığı; kötü kalite oositlerle korele olduğu ileri sürülmüştür (Carlberg ve diğ. 2000). Foliküler TNF- $\alpha$  folikülün mikroçevresini bozarak oosit kaitesini ve fertilizasyonu negatif etkiler (Wunder ve diğ. 2006). Bizim çalışmamızda transfer edilen embriyo sayısı ile TNF- $\alpha$  arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

FSH etkisiyle birlikte progesteron ve östrojen sentezi artar, LH reseptörleri artar. Yeterli LH reseptörü oluşunca, LH direkt olarak granüloza hücrelerine etki ederek luteinizasyona ve progesteron yapımına yol açar. İnhibinin LH aktivitesini kuvvetlendirmesi sonucu androjen ve östrojen sentezi artışı gösterir (Şahmay 1996). Bizim çalışmamızda FSH ile LH ve FSH ile progesteron arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.

Bazı kanıtlar adiponektinin üreme fonksiyonlarını doğrudan düzenleyebileceğini göstermektedir. Çeşitli türlerde adiponektin ve reseptörleri hipofiz (Psilopanagioti ve diğ. 2009) hipotalamus (Psilopanagioti ve diğ. 2009), testis (Caminos ve diğ. 2008) over, tuba uterina (Archanco ve diğ. 2007), plasenta (Caminos ve diğ. 2005, Chen ve diğ. 2006) ve endometriyum (Schmidt ve diğ. 2008, Takemura ve diğ. 2006) dahil olmak üzere farklı üreme organlarında mevcuttur. Overlerde adiponektin foliküler sıvıda (Bersinger ve diğ. 2006, Ledoux ve diğ. 2006, Gutman ve diğ.2008), oositte (Chabrolle ve diğ. 2007b) ve teka hücrelerinde (Chabrolle ve diğ. 2007a) ve çok zayıf olarak granüloza hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adiponektin seviyeleri folikül sıvısında plazmadan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Chabrolle ve diğ. 2008). İnsan granüloza primer kültürlerinde, bu konsatrasyon adiponektinin granüloza hücre fonksiyonu için önemli bir düzenleyici olduğunu düşündüren spesifik yanıtları indükler (Chabrolle ve diğ. 2008). AdipoR1 and AdipoR2 oosit, korpus luteum, teka and granüloza hücrelerinde bulunmuştur (Ledoux ve diğ. 2006, Chabrolle ve diğ. 2007a-b). Sıçan ve granüloza hücrelerinde, adiponektin (1-10 mg/ml) IGF-1'le indüklenen progesteron ve östrodiol üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Chabrolle ve diğ. 2007). Hayvan çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre



adiponektin seviyesi, ergenlik döneminde, cinsel farklılaşmada, gebelik ve laktasyonda sıkı bir şekilde kontrol edilir (Combs ve diğ. 2003). Buna ek olarak, farelerde adiponektin overekspresyonu dişi fertilitesi azattığını, fakat adiponektin kaybının hiçbir etkisi olmadığını göstermişlerdir (Campos ve diğ. 2008). Bizim çalışmamızda da buna uygun olarak adiponektin ile fertilizasyon oranı arasında negatif korelasyon saptandı.

AMH ovaryan cevapta FSH, inhibin B ve östradiolden daha iyi belirteçtir (Woo ve diğ. 2012). YÜT planlanan kişilere tedaviye verilecek iyi veya kötü cevabı tahmin edebilme ve tedavinin kişiselleştirilmesindeki tanısal değeri yönüyle kullanımı daha çok kabul görmektedir (Grynnerup ve Lindhard 2012). Yüksek AMH düzeyleri foliküler yıkım ile yakından ilişkilidir. Dominant folikül seçiminde AMH ve FSH arasındaki negatif etkileşim sonucu, AMH aromataz üretimini granüloza hücrelerindeki aktive olmuş FSH ile inhibe etmektedir. Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak FSH ile AMH arasında negatif korelasyon saptandı. PKOS'lu anneden doğan kız çocuklarının 4-7 yaşlarında ölçülen AMH değerleri de diğer çocuklara göre anlamlı yüksek çıkmaktadır (Sir Petermann ve diğ. 2007). Son dönemlerde yapılan çalışmada geç üreme çağındaki obez kadınlarda AMH düzeyinin benzer yaşı ve normal aralıktaki kadınlara göre %65 oranında daha az olmasının infertilitede AMH düzeylerinin önemli olduğunu düşündürmektedir (Freeman ve diğ. 2007). Bizim çalışmamızda AMH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve FK-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. Korelasyon analizi yapıldığında ise, kadın (VKİ) ile AMH arasında negatif anlamlı korelasyon görüldü.

AMH normoovulatar kadınlarda artan yaş ile azalma gösterirken; antral folikül sayısı ile güçlü korelasyon göstermektedir (da Vet ve diğ. 2002) Bizim çalışmamızda da benzer olarak yaş ile negatif; MII ve döllenmiş oosit (2pn) ile pozitif anlamlı korelasyon görüldü.

İnfertilitede erkek faktörünün önemi uzun zamandır bilinmektedir. Günümüzde IVF'deki ilerlemeler sonucunda gündeme gelen ve kullanılan ICSI, özellikle erkek faktörü infertilite için önemli bir tedavi yöntemidir. YÜT'de kaydedilen ilerlemeler neticesinde, ciddi spermatogenez bozukluğu gösteren, hatta tek bir canlı spermi bulunan erkekler için bile çocuk sahibi olabilmeye şansı ortaya çıkmıştır (Menkveldve diğ. 1990). Erkek faktörü infertiliteyi değerlendirmeye yönelik bilinen en eski ve yaygın test standart semen analizidir (Robinson ve Lockwood 1994). Ne var ki, standart semen analizi spermin fertilizasyon potansiyelini tam olarak gösterememektedir. Fertilizasyon potansiyelinin

bilinmesi ise, özellikle ICSI başarısızlığı olan durumların açıklanabilmesi açısından önemli görülmektedir (Yuea ve Menk 1995, Evenson ve diğ. 2002). İşte bu noktada da sperm morfolojisi ve DNA'nın sağlam olması önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak fertilizasyon oranıyla doğrusal hızlı hareketli sperm sayısında pozitif korelasyon görüldü.



## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza katılan kadın hastaların VKİ'si arttıkça gebelik oranlarında azalma görüldü. Gebelik oranının; döllenmiş oosit sayısı (2pn), hCG günü endometriyum kalınlığı ve oosit sayısı ile pozitif ilişkisi olduğu tespit edildi.

Eve bebek götürme oranının, kadın VKİ arttıkça ciddi oranda azaldığı saptandı.

Oosit sayıları,MI ve MII oosit sayıları kadın VKİ arasında anlamlı farklılık görüldü. Oosit sayısı ile; MI,MII sayısı, döllenmiş oosit sayısı (2pn) ve MI, MII oositlerin fertilizasyon başarısızlığı arasında pozitif anlamlı korelasyonlar saptandı. Yaş arttıkça, oosit sayısının azaldığı görüldü. MI oosit sayısı arttıkça fertilizasyon oranının anlamlı olarak azaldığı görüldü.

Transfer edilen embriyo kalitesinin obeziteyle azaldığı tespit edildi. Transfer edilen 1. kalite embriyo sayısı, transfer edilen 2.kalite embriyo sayısı ve transfer edilen 3.kalite embriyo sayısını ve kalitesini olumsuz yönde etkilediği görüldü.

Kadın VKİ'nin artmasıyla, leptin seviyelerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. Leptin seviyeleri, LH oranları, folikül sıvısında E2 ve insülin değerleri ile kadın VKİ arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. İmmünfloresan boyamada Leptin (+) granüloza hücreleri ile kadın VKİ arasında anlamlı farklılık görüldü. Kadın VKİ ile adiponektin seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı. Adiponektinin Ghrelin ile pozitif korelasyonu ve artan adiponektin düzeylerinin fertilizasyon oranına negatif etki ettiği görüldü. Kadın VKİ ile ghrelin seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ghrelin ile leptin ve E2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon görüldü. Kadın VKİ ile TNF- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı. Korelasyon analizinde ise negatif anlamlı fark olduğu görüldü. TNF- $\alpha$  ile transfer edilen embriyo sayıları arasında negatif korelasyon tespit edildi.

LH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve FK-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. AMH ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N ve FK-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. HOMA-IR ile çalışmaya katılan normal kilo, fazla kilo ve obez olan kadın hastaları arasında istatistiksel olarak OB-N grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. HOMA-IR ile kanda insülin arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.

İmplantasyon oranıyla ileri hızlı hareketli sperm sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

IVF ve in vitro maturasyon çalışmaları ile embriyoyu meydana getirecek olan en iyi oositin seçilmesinde oositin kalitesi kadar ona desteklik sağlayan granüloza hücrelerinin de sağlıklı olmaları önem kazanmıştır. Literatür incelemesi yapıldığında IVF sikluslarında kültüre edilmemiş insan granüloza hücreleri ile yapılan çalışmalar çok azdır. Foliküler sıvı oogenez boyunca oositin içinde bulunduğu ortamdır ve oosit gelişiminde önemlidir. Bu sıvı plazma ile oosit ve granuloza-teka hücrelerinin oluşturduğu sekresyondan oluşmaktadır. Foliküler sıvı OPU sırasında oositle beraber aspire edilmektedir. Bu nedenle foliküler sıvının analizi ile oosit ve çevresindeki hücrelerin moleküler ilişkisi de değerlendirilebilmektedir.

Foliküler sıvıda bulunan leptin, ghrelin, adiponektin, TNF-  $\alpha$ , insülin ve E2 değerlerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon, gebelik ve implantasyon hızları üzerine olan etkileri ile ilgili olarak yeterince bilgi yoktur. Çalışmamızda elde edilen bulgularımızın faydalı olacağı inancındayız.

Obezitenin hormonlar ve sitokinler üzerinden; oosit ve embriyo kalitesi, gebelik oranları, eve çocuk götürme durumu üzerine olumsuz etkileri olduğu anlaşılmaktadır. Erkek VKİ dikkate alınıp PKOS dışlanarak sadece obezitenin etkilerini gösteren çalışmamızda elde edilen kapsamlı bulguların literatüre özgün ve değerli katkılar sağlayacağını umuyoruz.

## KAYNAKLAR

Ahemed ML, Ong K, Morrel D, Cox L, Drayer N, Perry L. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 899–905.

Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest.* 1997; 99: 391-395.

Ahima RS., Prabakaran D., Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7.

Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7: 1-8.

Archanco M, Gomez-Ambrosi J, Tena-Sempere M, Fruhbeck G, Burrell MA. Expression of leptin and adiponectin in the rat oviduct. *J Histochem Cytochem* 2007;55:1027–1037.

Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H., Ebihara K., Satoh N., Iwai H., Matsuoka N., Hayashi T., Hosoda K., Inoue G., Yoshimasa Y., Nakao K. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000;105: 1243-52.

Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(10): 4753-4758.

Arner P., Pollare T., Lithell H., Livingston JN. Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30:437-440.

Arslan B, Kadioğlu A. Obezite ve üreme sağlığı. Çevrenin erkek cinsel sağlığına etkisi ve ko-runma yolları. The effect of environment on male sexual health and prevention methods. Çayan S, Ayyıldız A. Editörler. Güneş Tıp Kitabevi. 2010. p.221-7

Arvat E., Ghigo E., Dieguez C., Casanueva FF. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000;143 (6), 11-14.

Arvat E., Di Vito L., Broglio F., Papotti M., Muccioli G., Dieguez C., Casanueva FF., Deghenghi R., Camanni F., Ghigo E. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23 (8), 493-495.

Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 17: 56.

Aydin, S., Aydın, S., Ozkan, Y., and Kumru, S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk, *Peptides.* 2006;27(4):878-82. Epub 2005 Sep 26.

- Aydin, S. Proposal for the abbreviation of ghrelin--the appetite hormone. *Hormone Research* 2006; 66 (4): 206.
- Aydin, S., Halifeoglu, İ., Ozercan, İ.H., Erman, F., Kilic, N., Aydin, S., İlhan, N., İlhan, N., Oz-kan, Y., Akpolat, N., Sert, L., Caylak, E., A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects, *Peptides* 2005; 26(4):647-652.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professional Followup Study. *Ann Intern Med* 2003; 139:161–168.
- Bagnasco, M., Dube, M., Karla, P. Karla, S. (2002). Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy. *Endocrinology*, 143, 4409-4421.
- Baker J., Hardy MP., Zhou J., Bondy C., Lupu F., Bellve AR., Efstratiadis A., 1996. Effects of an igf1 gene null mutation on mouse reproduction. *Mol Endocrinol.*, 10, 903-18.
- Banks, W.A., Tschop, M., Robinson, S.M. and Heiman, M.L. Extend and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002;302: 822-827.
- Banks WA, Coon AB, Robinson SM, et al . Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 2004; 53:1253-1260.
- Banks WA. Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des.* 2001; 7:125-133.
- Banks WA, Neihoff ML, Martin D, Farrel CL. Leptin transport across the blood brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Peptides* 2002; 950:130-136.
- Barnett R. Obesity. *Lancet* 2005; 365: 1843.
- Barazzoni, R., Zanetti, M., Stebel, M. ve diğerleri. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003;124:1188-1192.
- Barreiro ML., Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility?. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 226 1–9.
- Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, et al. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999; 48: 378–384.
- Belahsan R, Rguibi M. (2006). Population Health and Mediterranean Diet in Southern Mediterranean Countries. *Public Health Nutrition*, Dec; 9(8A):1130-1135.doi: 10.1017/S1368980007668517
- Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79: 1136-40. [CrossRef ]

Bellver J, Busso C, Pellicer A, et al. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:562–568.

Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88: 446-51.

Bellver J, Martinez-Conejero JA, Labarta E, Alama P, Melo MA, Remohi J, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95: 2335-41.

Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Ballesteros A, Remohi J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril* 2013; 100: 1050-8.

Bersinger NA, Birkhauser MH, Wunder DM. Adiponectin as a marker of success in intracytoplasmic sperm injection/embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:479–483.

Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000; 26:178-82.

Beyaz B, Koç A. Obezitenin Ekonomisi: Güncel Durum, Mücadele Politikaları Ve Ekonomik Analizler, *Econ Anadolu*, 17-19 Haziran 2009, Eskişehir, <http://www.econanadolu.org/en/index.php/past-congresses/econ-2009/articles2009/3315>

Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 507-13. [CrossRef ]

Borradaile NM, Han X, Harp JD, Gale SE, Ory DS, Schaffer JE. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006; 47: 2726-37. [CrossRef].

Brabant G., Horn R., Mary M., Wuster U., Schnabel D., Heindenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-42.

Briatore, L., Andraghetti, G. (2003). Acute plasma glucose increase, but not early insulin response, regulates plasma ghrelin. *European Journal of Endocrinology*, 149, 403- 406.

Broglio F., Van Koetsveld P., Benso A., Gottero C., Prodam F., Papotti M., Muccioli G., Gauna C., Bulow B, Ahren B, Erfurth EM. Increased leptin and tumor necrosis factor alpha per unit fat mass in hypopituitary women without growth hormone treatment. *Eur J Endocrinol* 2001;145:737-42.

Campfield LA., Smith FJ., Guisz Y., Devos R., Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. 269: 546-9, 1995.

- Caminos, J.E., Tena-Sempere, M., Gaytan, F., Sanchez-Criado, J.E., Barreiro, M.L., Nogueiras, R., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Dieguez, C. Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary, *Endocrinology* 2003; 144, 4, 1594-602.
- Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, Garcia-Caballero T, Casanueva FF, Dieguez C. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4276–4286.
- Caminos JE, Nogueiras R, Gaytan F, Pineda R, Gonzalez CR, Barreiro ML, Castano JP, Malagon MM, Pinilla L, Toppari J et al. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology* 2008; 149:3390–3402.
- Campos DB, Palin MF, Bordinon V, Murphy BD. The ‘beneficial’ adipokines in reproduction and fertility. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:223–231.
- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999; 140:4939–4947.
- Carpenter R., Grossman AB., Korbonits M. 2002. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 2988-2991.
- Carlberg M, Nejaty J, Froysa B, et al. Elevated expression of tumour necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15, 1250–5.
- Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, et al. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcomes. *Reprod Biomed Online* 2001; 3:109–111.
- Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, et al. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4270–4273.
- Casabiell X, Piñeiro V, Vega F, et al. Leptin, reproduction and sex steroids. *Pituitary*. 2001; 4:93-99.
- Cassoni P., Papotti M., Ghe C., Catapano F., Sapino A., Graziani A., Deghenghi R., Reissmann T., Ghigo E., Muccioli G. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86, 1738-1745.
- Cela E., Robertson C., Rush K., Kousta E., White DM., Wilson H., Lyons G., Kingsley P, McCarthy ML., Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003;149:439–442.
- Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, et al. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 467–472.



- Chabrolle C, Tosca L, Crochet S, Tesseraud S, Dupont J. Expression of adiponectin and its receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in chicken ovary: potential role in ovarian steroidogenesis. *Domest Anim Endocrinol* 2007a;33:480–487.
- Chabrolle C, Tosca L, Dupont J. Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. *Reproduction* 2007b;133:719–731.
- Chabrolle C, Tosca L, Rame C, Lecomte P, Royere D, Dupont J. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil Steril* 2008; in press.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010; 93: 2222-31. [CrossRef ]
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 78-86. [CrossRef].
- Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275: 88-90.
- Chen XL, Lee K, Hartzell DL, et al. Adipocyte insensitivity to insulin in growth hormone-transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283:933-7.
- Chen HS, Chan TF, Chung YF, Su JH, Yuan SS. Aberrant serum adiponectin levels in women with uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:160–163.
- Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeve HS. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia* 2006;49:1292–1302.
- Chung Ws, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36:68–70.
- Ciampani T., Fabbri A., Isidori A., Dufau ML., 1992. Growth hormone-releasing hormone is produced by rat Leydig cell in culture and acts as a positive regulator of Leydig cell function. *Endocrinology*, 131, 2785–2792
- Clément K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 428: 51–57.
- Combs TP., Berg AH., Obici S., Scherer PE., Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acr 30. *J Clin Invest*. 108: 1875-1881, 2001.
- Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52:268–276.

- Cordero A et al. (2009). Casasnovas on behalf of the MESYAS Registry investigators. Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Preventive Medicine* , 48:134–139. doi.10.1016/j.yjmed.2008.10.024.
- Cowley MA., Smith RG., Diano S. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37: 649–661
- Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue:anatomic,metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997;4: 211-32.
- Crosnoe R. (2007). Gender, obesity, and education. *Sociology of Education*, 80 (3): 241–260.
- Cummings E., Purnell JQ., Frayo SR. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
- Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, Mantzoros CS, La Vecchia C. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1160–1163.
- Dass, N.B., Munonyara, M., Bassil A.K., Hervieu, G.J., Osbourne, S., Corcoran, S., Morgan, M., a Sanger, G.J. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin, *Neuroscience* 2003;120: 2, 443-453.
- Daşkıran Z, Kavlak O. Maternal Obezite: Gebelik Komplikasyonları ve Gebe Kadının Yönetimi. *Türkiye Klinikleri, Hemşirelik Bilimleri Dergisi* 2009;1(1): 39-46.
- Date Y., Murakami N., Kojima M., Kuroiwa T., Matsukura S., Kangawa K., Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275 (2), 477-480.
- Date Y., Murakami N., Toshinai K., Matsukura S., Nijima A., Matsuo H., Kangawa K., Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123 (4), 1120-1128.
- Dayangaç, A. Ghrelinin izole sıçan miyometriyumunda spontan kasılmalara etkisi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ,2005.
- De Ambrogi M., Volpe S., Tamanini C.Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidil hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9, 217-224.
- Doğan N, Toprak D, Demir S. Afyonkarahisar İlinde Obezite Prevalansı ve İlgili Risk Faktörleri Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2011; 31(1):122-32.
- Dornonville De La Cour C., Lindstrom E., Norlen P., Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120(1-3): 23-32.
- Druce M., Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 361-367.

- Dzaja A., Dalal Mac., Himmerich H., Uhr M., Pollmacher T., Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286, 963-967.
- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2978–2984.
- Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin struction assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl* 2002;23:25-43.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US population. *Endocr Metab Clin N Am* 2004; 33:333–350.
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesised in a distinct endocrine cell type in gastrointestinal tract of rats and humans, *Endocrinolgy* 2000;141: 4255-4261.
- Faraj M., Havel PJ., Phelis S., Blank D., Sniderman AD., Cianflone K. Plasma acylation-stimulating rotein, adi onectin, le tin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *JCEM*. 88: 1594-602, 2003.
- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-9.
- Fedocksák P, Dale P, Storeng R, et al. Impact of overweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 11:2523–2528.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151:54–61.
- Fernandez-Fernandez R., Tena-Sempere M., Aguilar E., Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neuroscience Letters* 2004;362:103–107.
- Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
- Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Current atherosclerosis reports*. 2004;6(6):424-31. Epub 2004/10/16.
- Freeman E, Gracia C, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF. Association of anti-Müllerian hormone levels with obesity in late reproductive age women. *Fertil Steril* 2007; 87(1): 101-6.
- Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60: S1-14.
- Fruebis J., Tsao TS., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson MR., Yen FT. Proteolytic cleavage product of 30kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 98: 2005-2010, 2001.

- Fruhbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, M A Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001; 280 : E827-E847.
- Fujino, K., Inui, A., Asakawa A., Kihara, N., Fujimura, M., Fujimiya, M., 2003, Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats, *Journal of Physiology* 2003;550: 227–240.
- Furuta M., Funabashi T., Kimura F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; 288:780- 785.
- Galli C, et al. Development of immature bovine oocytes into viable embryos in vitro *Bull Assoc Anat* 1991; 75: 67-71.
- Gaskin, F.S., Farr, S.A., Banks, W.A., Kumar, V.B., Morley, J.E., 2003, Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide, *Peptides*, 1-6.
- Gavin A, Simon GE, Ludman E. The association between obesity, depression, and educational attainment in women: The mediating role of body image dissatisfaction. *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 69 (6): 573–581. Do10.1016/j.jpsychores.2010.05.001.
- Gaytan, F., Barreiro, M.L., Chopin, L.K., Herington, A.C., Morales, C. Pinilla L., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Diéguez, C. Tena-Sempere, M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 879–887.
- Gaytan F., Barreiro ML., Caminos JE., Chopin LK., Herington AC., Morales C., Pinilla L., Paniagua R., Nistal M., Casanueva FF., Aguilar E., Dieguez C., Tena-Sempere M. Expression of Ghrelin and Its Functional Receptor, the Type 1a Growth Hormone Secretagogue Receptor, in Normal Human Testis and Testicular Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(1), 400–409.
- Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P, et al. Leptin and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2000;6:290-300.
- Groschl, M., Uhr, M., Kraus, T. Evaluation of the comparability of commercial grelin assays. *Clinical Chemistry* 2004; 50(2):457-458.
- Grynnerup AG, Lindhard A, The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility-an overview. *Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(11): 1252-60.
- Gruzinkas JG, Yovich JL. *Gametes-The Oocytes*. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1995.
- Gnanapavan S., Kola B., Bustin SA., Morris DG., McGee P., Fairclough P., Bhattacharya S.,

- Guallino, O., Camines, J.E., Blancosm, M., 2001, Ghrelin, a novel placentar-derived hormone, *Endocrinology* 142, 778-794.
- Gülali Aktaş, Mustafa Şit, Hikmet Tekçe. New adipokines: Leptin, Adiponectin and Omentin 2013 2(1) doi: 10.5505/abantmedj.2013; 97269.
- Gulcelik NE, Aral Y, Serter R, Koc G. Association of hypoadiponectinemia with metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *J Natl Med Assoc* 2008;100:64–68.
- Gulle K, Karagoz E. Leptinler, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000; 20:112-121.
- Gutman G, Barak V, Maslovitz S, Amit A, Lessing JB, Geva E. Recombinant luteinizing hormone induces increased production of ovarian follicular adiponectin in vivo: implications for enhanced insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2009;91:1837–1841
- Hall F, Neubert A. Obesity and Pregnancy. *Obstet Gynaecol Sur* 2005;4:253J–260J.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril* 2008;90: 897-904 [CrossRef].
- Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1979; 3:57–77.
- Hofland L., Deghenghi R., Arvat E., Van Der Lely AJ., Ghigo E. Ghrelin Secretion is Inhibited by Either Somatostatin or Cortistatin in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(10), 4829-4832.
- Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 101–106.
- Haslam D. Gender-specific aspects of obesity. *Journal of mens Health and Gender*, 2005 WPMH GmbH. Published by Elsevier Ireland Ltd. 2005 June; 179: (2): 179–185. doi:10.1016/j. jmhg.2005.04.015.
- Hataya Y., Akamizu T., Takaya K., Kanamoto N., Ariyasu H., Saijo M., Moriyama K., Shimatsu A., Kojima M., Kangawa K., Nakao K., 2001. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:552-4555.
- Hataya Y., Akamizu T., Takaya K., Kanamoto N., Ariyasu H., Saijo M., Moriyama K., Shimatsu A., Hirshfeld-Cytron JE, Duncan FE, Xu M, Jozefik JK, Shea LD, Woodruff TK. Animal age, weight and estrus cycle stage impact the quality of in vitro grown follicles. *Hum Reprod* 2011; 26: 2473-85.
- Hattari, N., Saito, T., Yagyü, T., Jiang, B.H., Kitagawa, K., İnagalvi, C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells and neutrophils, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:4284-4291.

- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 11073- 8.
- Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. (2006). Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Journal of Pharmacologica Sciences*, 100,398-410.
- Houseknecht KL, McGuire MK,Portocarrero CP, et al. Leptin is present in human milk and is related to maternalplasma leptin concentration and adiposity.*Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240:742–747.
- Houseknecht KL., Baile CA., Matteri RL., Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. *J Anim Sci* 1998; 76: 1405-1420.
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insülin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insülin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-25.
- Howard, A., Feighner, S. and Cully, D., 1996, A receptor in pituitary and hypothalamus that function in growth hormone release, *Science*, 12 , 1, 137-145.
- Hu E, Liang P., Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703.
- Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3673–3680.
- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13: 2-12.
- Iyengar P, Scherer PE. Adiponectin/Acrp30, an adipocyte- specific secretory factor: Physiological relevance during development. *Pediatr Diabetes* 2003;4:32-7.
- Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2468-73. [CrossRef].
- Jeffery, P.L., Herington, A.C., Chopin, K.L. The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003;14:113-122.
- Jockenhovel F, BlumWF, Vogel E, et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2510–2513.

Jones PH. Management of obesity in the prevention of cardiovascular disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2011; 6: 33-6.

Juan CC, Au LC, Fang LC, Kang VS, Ko YH, Kuo SF, HSU YP, Kwok CF, Ho LT. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochemical and Biophysical research communications* 2001;289(5):1328-1333.

Jungheim ES, Lanzendorf SE, Odem RR, Moley KH, Chang AS, Ratts VS. Morbid obesity is associated with lower clinical pregnancy rates after in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92: 256-61.

Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Loudon ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology* 2010; 151: 4039-46.

Jungheim ES, Loudon ED, Chi MM, Frolova AI, Riley JK, Moley KH. Preimplantation exposure of mouse embryos to palmitic acid results in fetal growth restriction followed by catch-up growth in the offspring. *Biol Reprod* 2011; 85: 678-83.

Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 525-30.

Kabiru W, Raynor D. Obstetric outcome associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 2004;191:928-932.

Kaiya H., Kojima M., Hosoda H., Moriyama S., Takahashi A., Kawauchi H., Kangawa K. Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout. *Endocrinology* 2003; 144 (12), 5215-5226.

Kaltala-Heino R, Kosunen E, Rimpela M. Pubertal timing, sexual behavior and self-reported depression in middle adolescence. *J Adolesc.* 2003; 26: 531-545.

Kamohara S., Burcelin R., Halaas JL., Friedman JM., Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature.* 389:374-7, 1997.

Kanter R, Caballero B. Global Gender Disparities in Obesity: A Review. *Advances in Nutrition An International Review Journal* 2012; 3: 491-498. doi: 10.3945/an.112.002063.

Karaca N, Batmaz G, Aydın S Effect of Obesity on Fertility *Bezmialem Science* 2015; 3: 78-82 doi: 10.14235/bs.2015.532

Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LMS, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 4144-8.

Kemigai, J., Tamura, H., Ishii, S., Sagihara, H., Oikawa, S. Effects of insulin, leptin and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach, *Regulatory Peptides* 2004; 119(1-2):77-81.

- Kennedy A., Gettys TW., Watson P., Wallace P., Ganaway Q., Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *JCEM*1997;82: 1293-1300.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95:2111-9.
- Kieffer, T.J., Habener, J.F. The adipoinsülinar axis: effects of leptin on pancreatic  $\beta$ - cells. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 2000; 278(1): 1-4.
- Kiess W, Blum WF. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endoc* 1997;138: 26 –9.
- Kılıç N., İlhan N., Ozkan Y., Akpolat N., Sert L., Çaylak E., 2005. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides*, 26, 647-652.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402, 656-660.
- Kojima M., Kangawa K., Nakao K. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86, 552-4555.
- Kojima M., Hosoda H., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends. Endocrinol. Metab* 2001; 12:118–122.
- Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function, *Physiol Rev* 2005; 85:495-522.
- Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem.* 2002; 50:159-69.
- Lai, J.K.C., Cheng, C.H.K., Ko, W.H., Leung, P.S. Ghrelin system in pancreatic AR42J cells: its ligand stimulation evokes calcium signalling through ghrelin receptors, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005;37(4): 887-900.
- Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1997; 21:432–438.
- Lash MM, Armstrong A. Impact of obesity on women's health. *Fertil Steril.* 2009; 91: 1712-1715.
- Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1644-6. [CrossRef].



- Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(Suppl 1):S111.
- Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol-Heart C* 2005;288(5):H2031-H41.
- Laufer N, Botero-Ruiz W, De Cherney AH, Haseltine F, Polan ML, Behrman HR. Gonadotropin and prolactin levels in follicular fluid of human ova successfully fertilized in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 430-434.
- Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in woman athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 318-21.
- Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, Dobias-Goff M, Palin MF, Murphy BD. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology* 2006;147:5178–5186.
- Lee CY, Koren G. Maternal obesity: effects on pregnancy and the role of pre-conception counselling. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(2):101-106.
- Levens ED, Skarulis MC. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2007.(epub ahead of print).
- Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4140–4147.
- Lomenick, J.P., Melguizo, M.S., Mitchell, S.L., Summar, M.L., Anderson, J.W. Effects of meals high in carbohydrate, protein, and fat on ghrelin and peptide YY secretion in prepubertal children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009;94(11), 4463-4471.
- Lopata A. The fertilizability of human oocytes at different stages of meiotic maturation *Ann NY Acad Sc: USA*, 1988; 541:324-36.
- Lord GM., Matarese G., Howard JK., Baker RJ., Bloom SR., Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394: 897-901.
- Lu S., Guan JL., Wang QP., Uehara K., Yamada S., Goto N., Date Y., Nakazato M., Kojima M., Kangawa K., Shioda S. Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroscience Letters* 2002;321:157–160.
- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3243–3246.
- Luke B, Brown MB, Missmer SA, Bukulmez O, Leach R, Stern JE. The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study. *Fertil Steril* 2011; 96: 820-5.

- Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine* 2009; 47: 61-4. [CrossRef].
- .Maeda K., Okuba K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 221: 286-9, 1996.
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
- Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13:433–444.
- Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1266-71.
- Malik NM., Carter ND., Murray JF., Scaramuzzi RJ., Wilson CA., Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation and gestation in the mouse. *Endocrinology.*142: 5198-202, 2001
- Masuda, Y., Tanaka, T., Inomata, N., Tanaka, S., Itoh, Z., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats, *Biochemical and Bio-physical Research Communications* 2000; 270,905-908.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3:1029–1033.
- Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology* 2002;147: 173-180.
- Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis* 2003;170:21-29.
- Mattioli M. et al. Cell to cell communication in the cumulus-oocyte complex and cytoplasmic maturation in pig oocytes. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1991; 75 (228): 85-8.
- Mc Conway MG., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J., Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37: 717-23.
- Meier U., Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry.* 50: 1511-25, 2004.
- Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002; 17, 1017–22.

- Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TP et al. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to strieter criteria. *Hum Reprod* 1990;5:586-92.
- Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, et al. Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13: 1152–1156. 7
- Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E, et al. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14: 913–918.
- Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 532-8. [CrossRef].
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90: 714-26. [CrossRef].
- Miller DW., Harrison JL., Brown YA., Doyle U., Lindsay A., Adam CL., Lea RG. Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005;3: 60-74.
- Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342–347.
- Morton GJ., Schwartz MW., 2001. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2001;25:56-62.
- Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77:433–444.
- Moriya M., Okumara T., Takahashi N., Yamagata K., Motomura W., Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 43:187-191.
- Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Patient predictors for outcome of gonadotropin ovulation induction in women with normogonadotropic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Up* 2003; 9:429–449.
- Nagaya N., Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormonereleasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003;114 (2-3):71-77.
- Nakahara, K., Takahiro, H., Nakazato, M., Kojima, M., Hosoda, H., Kangawa, N., Muarkami, N. Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats, *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2003; 303:751-755.

Naz RK, Zhu X, Menge AC. Expression of tumor necrosis factor-alpha and its receptors type I and type II in human oocytes. *Mol Reprod Dev* 1997; 47, 127–33.

Nichols J, Crane M, Higdon H III, et al. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril* 2003; 79:645–657.

Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.

Nishida C, Mucavele P. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: the WHO Global Database on Body Mass Index, *SCN News* 2005; 29(1):5-12.

Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10:55–63.

Nørrelund H., Gravholt CH., Englaro P., Blum WF., Rascher W., Chistiansen JS., Jørgensen JO. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998;138: 644-52.

Nyström F, Ekman B, Österlund M, et al. Serum leptin concentrations in a normal population and in GH deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 191–198.

Odom N.J. (2006). *Overweight and Obesity in Women: A Literature Review*. The University of Arizona. A Master's Project Submitted to the Faculty of the Arizona. College of Nursing . Master of Science in Nursing, 2-72.

Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2126-33.

Öner C., Koçak-Avcı G., Tosunoğlu F. Postmeno ozal kadınlarda obesite, insülin ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler. *Türkiye Fiziksel Tı ve Rehabilitasyon Dergisi* 2001; 47 2.

Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM, et al. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 1998; 48:291–297.

Pasquali R., Casimirri F., Cantobelli S., Labate AM., Venturoli S., Paradisi R., Zannarini L. Insülin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993;39:79-87.

Pasquali R. Androgens and obesity: fact and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85:1319–1340.

Peino R., Baldelli R., Rodriguez-Garcia J.,Rodriguez-Segade S., Kojima M., Kangawa K., Kaiya H., Van Der Geyten S., Kojima M., Hosoda H., Kitajima Y., Matsumoto M., Geelissen S., Darras VM., Kangawa K.Chicken grelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology* 2002; 143 (9), 3454-3463.

Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Pathophysiology and treatment implication. *Treat Endocrinol* 2003; 2:215–230.

Petermann ST, Conder T, Mliqueo M, Echiburu B, Hirschfeld C, Cristoto N. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3105-9. 37.

Pinkney, J., Williams, G. Ghrelin gets hungry, *The Lancet* 2002; 359: 9315, 1360-1361.

Plachot M, Mandebaum J. Oocyte maturation fertilization and embryonic Growth *Yn Vitro*. *British Medical Bulletin* 40:3 1990: 675-94.

Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology* 2009;89:38–47.

Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology Public Affairs Committee position paper: maternal obesity and pregnancy. *Birth Defect Res* 2006; 76:73–77.

Quinton ND, Laird SM, Okon MA, et al. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 16–19.

Ramsay JE, Greer I, Sattar N. Obesity and reproduction. *Br Med J* 2006;333:1159–1162.

Available from: [www.tuik.com.tr](http://www.tuik.com.tr). Ankara; Türkiye İstatistik Kurumu

Renato Pasquali, Laura Patton ve Alessandra Gambineri Obezite ve infertilite *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* TÜRKÇE BASKI Cilt 3, Sayı 1, 2008.

Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massbriò M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 4: 7-40.

Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, et al. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 528–531.

Rindi G., Necchi V., Savio A., Torsello A., Zoli M., Locatelli V., Raimondo F., Cocchi D., Solcia E. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem. Cell Biol* 2002;117: 511-519.

Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R. Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and maternal hyperglycemia. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 464-7.

Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, Oteng-Ntim E, Bolton V, Khalaf Y, et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Hum Reprod* 2011; 26: 2642-50.

- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 421-39.
- Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998;139: 528-31.
- Robinson JN, Lockwood GM. Does isolated teratozoa spermia affect performance in IVF and embryo transfer? *Hum Reprod* 1994;9:870-4.
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1533-40.
- Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952; 247:53–56.
- Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- $\alpha$ : Implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3176-88.
- Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:782–794.
- Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., Nagai M., Matsuzawa Y., Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68: 975-81.
- Saad, M.F., Bernaba, B., Hwu, C.M., Jinagouda, S., Fahmi, S., Kogosov, E. ve diğerleri. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87:3997-4000.
- Saito K., Tobe T., Minoshima S. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999; 229: 67-73.
- Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Hayashi Y., Kangawa, K. Ghrelin-producing cell-exit as two of cells, closed and opened types cells, in the rat gastrointestinal tract, *Peptides* 2002; 23 (3):531-536.
- Santini F, Marsili A, Mammoli C, et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest* 2004;27:RC5-7.
- Sapino A., Graziani A., Deghenghi R., Reissmann T., Ghigo E., Muccioli G. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1738-1745.
- Segal KR., Landt M., Klenin S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*. 45: 88-91, 1996.

- Seufert J., Kieffer TJ., Leech CA., Holz GG., Moritz W., Ricordi C., Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *JCEM*. 84: 670-6, 1999.
- Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New Engl J Med* 1997; 336: 1802-11. [CrossRef].
- Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 1999 Feb;10(1):19-29.
- Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 63-70.
- Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., ve diğerleri. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87, 240-244.
- Shimabukuro M., Koyama K., Chen G., Wang MY., Trieu F., Lee Y., Newgard CB., Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 4637-41.
- Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
- Shimamoto K., Ogihara T. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *JCEM* 2002; 87: 2909-12.
- Sinha, M.K., Caro, J.F. Clinical aspects of leptin. *Vitamines and Hormones* 1998;54:1-30.
- Shintani M., Ikegami H., Fujisawa T., Kawaguchi Y., Ohishi M., Katsuya T., Higaki J.,
- Sliker LJ., Sloop KW., Surface PL., Kriauciunas A., LaQuier F., Manetta J., Bue-Valleskey J., Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem*. 271: 5301-4, 1996.
- Schmidt T, Fischer S, Tsikolia N, Navarrete Santos A, Rohrbach S, Ramin N, Thieme R, Fischer B. Expression of adipokines in preimplantation rabbit and mice embryos. *Histochem Cell Biol* 2008; 129:817–825.
- Smith-Kirwin SM, OConnor DM, Johnston J, et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1810–1813.
- Smith H. Obesity and its complications in women . *S Afr Pharm J* 2012; 79 (10):26-30.
- Shiri R, Koshimaki J, Hakama M, et al. Effect of lifestyle factors on incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16:389–394.
- Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones* 2010; 9(4): 299-306.

Soriano-Guillen L., Barrios V., Campos-Barros A., Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144, 36-42.

Stefan N., Stumwoll M. Adiponectin- Its Role In Metabolism and Beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-474.

Stefan N., Vazorova B., Funahashi T., Matsuzawa Y., Weyer C., Lindsay RS. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration predes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;50:1884-1888.

Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1) :18-23.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.

Strain GW, Zumoff B, Kream J, et al. Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism* 1982; 31:871-875.

Stylianou, C., Tsinopoulou, A.G., Farmakiotis, D., Rousso, I., Karamouzis M.M., ve diğerleri. (2007). Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones*, 6(4), 295-303.

Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT, Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005; 83: 1629-34. **[CrossRef ]**.

Şahmay S. Folliküler Maturasyon. *Organon Yayınları*, 1996:18-22.

Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85, 4908-4911.

Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Koga K et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006;147:3203-3210

Tarlatzis BC, Pazaitou K, Bili H, Bontis J, Papadimas J, Lagos S, Spanos E, Mantalenakis S. Growth hormone, estradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid after ovarian stimulation with various regimes for assisted reproduction. *Hum Reprod* 1993; 8: 1612-1616.

Taylor SI. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science*. 274: 1151-1152, 1996.

Tena-Sempere, M., Barreiro, M.L., Gonzalez, L.C., Gaytan, F., Zhang, F.P., Caminos, J.E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis, *Endocrinology* 2002;143:717-725.



Tena-Sempere M., 2005. Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function. *Growth Horm IGF Res* 2005;15: 83-88.

Tesarik J, et al. Progression of oocyte maturation from metaphase I to metaphase II is disturbed by previous immunological interference with cumulus cell function. *Exp Zool* 1991, 260(1): 116-24.

TC. Sağlık Bakanlığı. Obezite ve Şişmanlık. <http://www.thsk.saglik.gov.tr/obezite-sismanlik>, 2010 (Erişim tarihi: 15.07.2014).

Tolle V., Zizzari P., Tomasetto C., Rio MC., Epelbaum J., Bluet-Pajot MT., 2001. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73:54-61.

Torsello, A., Scibona, B., Leo, G. ve diğerleri. Ontogeny and tissue-specific regulation of ghrelin mRNA expression suggest that ghrelin is primarily involved in the control of extraendocrine functions in the rat. *Neuroendocrinology* 2003;77:91-99.

Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC. Dietary-induced obesity and hypothalamic infertility in female DBA/2J mice. *Endocrinology* 2004; 145: 1238-47 [CrossRef].

Trecek O, Latratch C, Juhasz-Boess I, Buchholz S, Pfeiler G, Ortmann O. Adiponectin differentially affects gene expression in human mammary epithelial and breast cancer cells. *Br J Cancer* 2008;99:1246–1250.

Tschop, M., Smiley, D.L, Heiman, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature* 2000; 407, 6806, :908-913.

Tschop M., Weyer C., Tataranni PA., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707–709.

Ueno, H., Yamaguchi, H., Kangawa, K., Nakazato, M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis, *Regulatory Peptides* 2005;126 (1-2): 11-19.

Unniappan S., Lin X., Cervini L., Rivier J., Kaiya H., Kangawa K., Peter RE., 2002. Goldfish ghrelin: molecular characterization of the complementary deoxyribonucleic acid, partial gene structure and evidence for its stimulatory role in food intake. *Endocrinology*, 143 (10), 4143-4146.

Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF $\alpha$  function. *Nature* 1997; 389(9) : 610-614.

Van der Lely, A.J., Tschöp, M., Heiman, M.L., Ghigo, E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004;25: 426–457.

Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913–917.

- Van Swieten E, Leew-Harmsen L, Badings E, et al. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcomes of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 170:541–548.
- Villamor E, Msamanga G, Urassa W, Petraro P, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Trends in obesity, underweight, and wasting among women attending prenatal clinics in urban Tanzania, 1995-2004. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1387-94.
- Volante, M., Allia, E., Gugliotta, P., Funaro, A., Broglio, F., Deghenghi, R. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:1300–1308.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697–738.
- Wang J, Davies M, Norman R. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *Br Med J* 2000;321:1320–1321.
- Wang, G., Lee, H.M., Englander, E., Greeley, H.G. Ghrelin—not just another stomach hormone, *Regulatory Peptides* 2002;105:75–81.
- Wang Q, Sun QY. Evaluation of oocyte quality: morphological, cellular and molecular predictors. *Reprod Fertil Dev.* 2007; 19(1): 1-12
- Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 97: 1136-42. [CrossRef].
- Wiener-Megnazi Z, Vardi L, Lissak A, Shnizer S ve ark; Oxidative stress indices in follicular fluid as measured by the thermochemiluminescence assay correlate with outcome parameters in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82,1171–1176.
- Winter E, Wang J, Davies M, et al. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002; 17:3220–3223.
- Woo HY, Kim KH, Rhee EJ, Park H, Lee MK. Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2012; 59(9): 781-90.
- Woodruff TK, Shea LD. A new hypothesis regarding ovarian follicle development: ovarian rigidity as a regulator of selection and health. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:3-6
- Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy K.G., ve diğerleri. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (12):5992-95.

- Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7: 941-946.
- Yang WS., Jeng CY., Wu TJ., Tanaka S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Wang JP., Chen CL., Tai TY., Chuang LM. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-80.
- Yang X, Wu LL, Chura LR, Liang X, Lane M, Norman RJ, et al. Exposure to lipid-rich follicular fluid is associated with endoplasmic reticulum stress and impaired oocyte maturation in cumulus oocyte complexes. *Fertil Steril* 2012; 97: 1438-43.
- Yokota T., Meka CS., Medina KL., Igarashi H., Comp PC., Takahashi M., Nishida M., Oritani K., Miyagawa J., Funahashi T., Tomiyama Y., Matsuzawa Y., Kincade PW. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002;109: 1303-10.
- Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Birinci basım, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1999. Pp: 294-296.
- Wunder DM, Mueller DM, Birkhauser MH, Bersinger NA. (2006). Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85, 336-42.
- Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 1023- 8.
- Yuea A, Menk FJ. Sperm morphology using strict criteria after Percoll density separation. *Hum Reprod* 1995;10:1781-5.
- Zilberfarb V, Siquier K, Strosberg AD, Issad T. Effect of dexamethasone on adipocyte differentiation markers and tumour necrosis factor-alpha expression in human PAZ6 cells. *Diabetologia* 2001; 44:377-86.
- Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, et al. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*. 2000; 141:1434-1441.
- Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Benedetto FA., Cutrupi S., Parlongo S., Malatino LS., Bonanno G., Seminara G., Rapisarda F., Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.
- Zuelke, KA et al. Increased glutamine metabolism in bovine cumulus cell-enclosed and denuded oocytes after in vitro maturation with luteinizing hormone. *Biol Reprod* 1993; 48 (4): 815-20.

## ÖZGEÇMİŞ

### 1. Bireysel Bilgiler

- **Adı Soyadı** : Elif GELENLİ DOLANBAY
- **Doğum Yeri ve Tarihi** : BURSA 06.06.1985
- **Uyruğu** : T.C.
- **Medeni Durumu** : EVLİ
- **İletişim Adresi** : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji A.D. Umuttepe/KOCAELİ
- **Telefonu** : 0 262 3037312

### 2. Eğitim:

ÖĞRENİM DÖNEMİ	DERECE	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2010-2016	Doktora (Yüksek Dereceli) Onur	Kocaeli Üniversitesi	Histoloji ve Embriyoloji A.D.
2007-2010	Yüksek Lisans (Yüksek Dereceli) Onur	Kocaeli Üniversitesi	Histoloji ve Embriyoloji A.D.
2003-2007	Lisans (Onur Dereceli)	Uludağ Üniversitesi	Biyoloji Bölümü
1999-2003	Lise	Bursa Gazi Anadolu Lisesi	Fen Bilimleri

- **Yabancı Dil** :İngilizce
- **ÜDS** :73.75

### 3. Ünvanları : Araştırma Görevlisi

**Histoloji ve Embriyoloji Bilim Uzmanı**

**Yardımcı Üreme Teknikleri Embriyoloji Laboratuvar Sorumlusu**

### 4. Mesleki Deneyimi:

GÖREV DÖNEMİ	UNVAN	YER	BÖLÜM
2010-2016	Araştırma Görevlisi Doktora Öğrencisi	Kocaeli Üniversitesi	Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji A.D.
19.03.2012- 19.06.2012	Araştırma Görevlisi (Embriyoloji Laboratuvar Sorumlusu Eğitimi Öğrencisi)	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ÜYTE Eğitim Merkezi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ÜYTE Eğitim Merkezi
2007-2010	Yüksek Lisans Öğrencisi	Kocaeli Üniversitesi	Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji A.D.
2010-2011	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Öğrenci Temsilcisi	Kocaeli Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
2006 Eylül-Kasım	Biyoloji Öğretmenliği Stajyer Öğrencisi	Çağfen Dershanesi	Biyoloji
2006 Temmuz- Eylül	Stajyer Öğrenci	Soranus Tüp Bebek Merkezi	Androloji Embriyoloji Biyokimya Lab.
2004 Temmuz- Eylül	Stajyer Öğrenci	Bursa Çekirge Devlet Hastanesi	Merkez Mikrobiyoloji ve Biyokimya Lab.

## 5. Sertifikalar:

- Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (B kategorisi- Araştırmacılar) 11.05.2009
- Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yardımla Üreme Teknikleri Merkezi Teoride ve Pratikte İn vitro Matürasyon Uygulama Çalıştayı Belgesi 11-13.10.2010
- FEBS Workshop on Biochemistry and Molecular Biology Education, 29-30 March,2012 İzmir / Türkiye
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Eğitim Sertifikası, 26. 11.2012
- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi- Senatürk Makale Hazırlama ve Sunum Kursu Sertifikası, 11 Ocak 2013
- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mentor Çalıştayı Belgesi, 27 Kasım 2013
- Koü Tıp Fakültesi “Tıbbi Çizim ve Görsel İletişim Sempozyumu” Katılım Belgesi, 12 Mayıs 2014
- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgisayarda Uygulamalı Biyoistatistik Kursu Sertifikası, 6-8 Mayıs 2015

## 6. Katıldığı Kongreler:

- IX. Histoloji ve Embriyoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı) 20-23 Mayıs 2008 Çukurova Üniversitesi Adana.
- X. Histoloji ve Embriyoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı) 17-20 Mayıs 2010 Altınyunus Oteli Çeşme/İzmir.
- TSRM 4. Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kongresi 07-10 Ekim 2010,Antalya Sungate Port Royal Resort.
- III. International Congress Of Educational Research “Life- Long Learning And Informal Education”, 04-07 May 2011, Girne-TRNC
- 23 rd Meeting of the European Neurological Society, June 08-11,2013 Barcelona / Spain.
- KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Güz Bilgi Şenliği, 26 Ocak 2011, Kocaeli.

## 7. Yer aldığı Projeler

### Tübitak Projesi

- Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Uygulanmış Sıçanlarda Sildenafil Sitratin Endometriyum Reseptivitesinde Rol oynayan Faktörler Üzerine Etkisi. 2007/078-107S444 (BİTTİ).

### BAP Projesi

- Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Uygulanmış Sıçanlarda Sildenafil Sitratin Endometriyum Reseptivitesinde Rol oynayan Faktörler Üzerine Etkisi. 2007/078-107S444 (BİTTİ).
- İnsan Endometriyal Hücrelerin Ko-Kültür Ortamında Embriyo Varlığına Verdikleri Yanıtın İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması (Yüksek Lisans Tez projesi) BİTTİ ( 2007-70)
- Obez Invitro fertilizasyon (IVF) hasta gruplarında oosit toplama işlemi (OPU) sonrası folikül sıvısının ve granüloza hücrelerinin immünotokimyasal ve moleküler yöntemlerle incelenmesi. (Doktora Tez Projesi) Devam ediyor(2014/011).

### Ödül ve Teşekkür Belgesi

- II. Üreme Tıbbı Derneği Kongresi 1-4 Ekim 2009 Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Uygulanmış Sıçanlarda Sildenafil Sitratin Endometriyum Reseptivitesinde LIF ve Aktin Ekspresyonları Üzerine Etkisi başlıklı bildiri **En İyi Beş bildiri** arasına girdi.
- 4.Ulusal Üreme Endokrinolojisi Ve İnfertilite Kongresi 07-10 Ekim 2010 (TSRM 2010) Antalya Rixos Sungate Port Royal Resort , İnsan Endometriyal Hücrelerin Ko-Kültür Ortamında Embriyo Varlığına Verdikleri Yanıtın İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması başlıklı bildirisi ile **POSTER BİLDİRİ BİRİNCİLİK ÖDÜL SERTİFİKASI**
- T.C. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2009- 2010 Öğretim Yılında Yapılmış Bilimsel Çalışmalar **TEŞEKKÜR BELGESİ**.

### Kapak Fotoğrafı

- **Tajev Turkish- German Gynecological Education and Research Foundation Journal of the Turkish – German Gynecological Association Volume 11, Issue 2, June 2010 Yüksek Lisans Tezi Embriyoları Mikroskopi Fotoğrafları.**

## ARŞ.GÖR. ELİF GELENLİ DOLANBAY- SCI VE SCI EXP.YAYINLAR

1. "Expression of trophinin and dipeptidyl peptidase IV in endometrial co-culture in the presence of embryo: A comparative immunocytochemical study", **Dolanbay EG**, **Yardimoglu M**, **Yalcinkaya E**, **Yazir Y**, **Aksoy A**, **Karaoz E**, **Caliskan E** ., *Mol Med Rep*. 2016 Mar 21. doi: 10.3892/mmr.2016.5020. [Epub ahead of print] SCI
2. "Effect of electrocautery on endothelial integrity of the internal thoracic artery: ultrastructural analysis with transmission electron microscopy.", Burak Onan, Mehmet Yeniterzi, İsmiham Selen Onan, Burak Ersoy, Süheyla Gonca, **Elif Gelenli**, Seyhun Solakoğlu, İhsan Bakir, *Tex Heart Inst J*. 2014 Oct 1;41(5):484-90. doi: 10.14503/THIJ-13-3658. eCollection 2014. SCI
3. "Effects of Lycopersicon esculantum extract on apoptosis in the rat cerebellum, following prenatal and postnatal exposure to an electromagnetic field. ", Kakturk S, Yardimoglu M, Celikozlu SD, **Gelenli Dolanbay E**, Cimbiz A., *Experimental and Therapeutic Medicine*, 6 (1), 52-56, Epub 2013 May 17.SCI
4. Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to cisplatin ototoxicity", Murat Topdağ, Mete İseri, **Elif Gelenli**, Melda Yardimoğlu, Yusufhan Yazır, Safer Arif Ulubil, Deniz Özlem Topdağ and Emre Üstündağ, *The Journal of Laryngology & Otology*, DOI: 10.1017/S0022215112001855, *The Journal of Laryngology & Otology / FirstView Article / September 2012*, pp 1 6, 2012 SCI
5. "Immunohistochemical Evaluation of the Protective Effect of Ginkgo Biloba, Probiotic Saccharomyces boulardii and N-Acetylcysteine on Radiation-induced Small Intestine Injury. Serdar Filiz, Şükriye Bilge Gürsel, Pelin Coştur Bıyıkısız, Savas Yörüker, Süheyla Gonca, **Elif Gelenli**, Hakkı Dalçık. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 30(5), 1433-40, 2010. SCI EXP



## ARŞ.GÖR. ELİF GELENLİ DOLANBAY- BİLDİRİLER

### A. Uluslararası Sözlü Bildiriler:

1. "Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında Eğitim ve Öğretim (Education and Training in Department of Histology-Embryology)", Melda Yardımoğlu, Yusufhan Yazır, **Elif Gelenli**, III. Uluslararası Eğitim Araştırmaları Kongresi (The third international congress of educational research) Bildiri Kitrapçığı, 318, III. Uluslararası Eğitim Araştırmaları Kongresi (The third international congress of educational research), 77, (2011).
2. "Sağlık Bilimlerinde Araştırma Projeleriyle Öğrenim (Education through Research Projects in Health Sciences)", Yusufhan Yazır, Melda Yardımoğlu, Begüm Alyürük, **Elif Gelenli**, III. Uluslararası Eğitim Araştırmaları Kongresi (The third international congress of educational research) Bildiri Kitrapçığı,323 , III. Uluslararası Eğitim Araştırmaları Kongresi (The third international congress of educational research), 77, (2011).
3. "Sağlık Bilimlerinde Yaşam Boyu Eğitim ve Öğrenim (Longlife Training and Learning in Health Sciences)", Melda Yardımoğlu, Gözde Yazıcıoğlu, **Elif Gelenli**, III. Uluslararası Eğitim Araştırmaları Kongresi (The third international congress of educational research) Bildiri Kitrapçığı, 346, III. Uluslararası Eğitim Araştırmaları Kongresi (The third international congress of educational research), 77, (2011).

### B. Ulusal Sözlü Bildiriler:

1. "Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Uygulanmış Sıçanlarda Sildenafil Sitratın Endometriyum Reseptivitesinde LİF ve Aktin Ekspresyonları Üzerine Etkisi. ", Pelin Coştur Bıyüksız, Serdar Filiz, Birol Vural, **Elif Gelenli**, Süreyya Ceylan, Melda Yardımoğlu Yılmaz, Süheyla Gonca, Hakkı Dalçık., II. Üreme Tıbbi Derneği Kongresi Bildiri ve Özet Kitabı, Ref. No:31;2009. (**En iyi 5 Bildiriden biri oldu**), 2009.
2. "Comparison of effectiveness of dexamethasone, n-acetyl cysteine and piracetam compounds applied via intratympanic route after autotoxicity in hearing loss ", **Gelenli E**, Can E, Yazır Y, Yardımoğlu M, Keskin G, Cell and Tissue Biology Research X. National Histology and Embriyology Congress(With International Participants), T-12 Volume:2 No:1(S),May 2010 ISSN:1309 2375, 2010.
3. "The comparison of effectiveness of memantin, piracetam and dexamethasone treatments applied via intratympanic route against autotoxicity exposed cisplatin

in rats. ", Yazır Y, Topdağ M, **Gelenli E**, Yardımoğlu M, Üstündağ E. , Cell and Tissue Biology Research X. National Histology and Embriology Congress(With Internatioanal Participiants), T-56Volume:2 No:1(S),May 2010 ISSN:1309 2375, 2010.

#### **C. Uluslar arası Poster Bildirileri:**

1. "Effect of Lycopericum esculentum extract on apoptosis in the rat cerebellum following prenatal and postnatal exposure to electromagnetic field", S. Kokturk, M. Yardimoglu, S.D. Celikozlu, **E.Gelenli Dolanbay**, A. Cımbız, , Journal of Neurology (ENS) Twenty-third Meeting of European Neurological Society, Barseleona, Spain Symposia, Oral and Poster Presentation Abstracts Supplement, 260 (Suppl 1):S1-S280; P527, 260 (Suppl 1):S1-S280; P527, 2013.

#### **D. Ulusal Poster Bildirileri:**

- 1- "The protective effect of vaious agents on radiotherapy induced small intestine injury: a histologic and immunohistochemical study", Filiz S, Gürsel SB, Bıyıkısız PC, Yörüker S, **Gelenli E**, Dalçık H , Cell and Tissue Biology Research Turkish Histology and Embriology Associaton 50 P-64Volume1/ 2008 Supplement., IX. Ulusal Histoloji, ve Embriyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. (20-23 May 2008, Adana) .
- 2- "İnsan Endometriyal Hücrelerin Ko-Kültür Ortamında Embriyo Varlığına Verdikleri Yanıtın İmmünühistokimyasal Olarak Araştırılması", **Elif Gelenli**, Melda Yardımoğlu, Eray Çalışkan, Erdal Karaöz, Ender Yalçınkaya, Yusufhan Yazır, TSRM 4. Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kongresi. 7-10 Ekim 2010, Antalya. Sungate Port Royal Resort. Konuşma ve Bildiri Özetleri Kitabı PB-51. , PB-51, 2010. **TSRM 4. Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kongresi Poster 1. lik Ödülü.**
- 3- "Koroner arter bypass cerrahisinde torasik arterin çıkartılmasında elektrokoter yönteminin damar duvarı morfolojisi üzerine olan etkileri", B. Onan, İS. Onan, S. Gonca, S. Solakoğlu, İ. Bakır, **E. Gelenli Dolanbay**, M. Yeniterzi, 21. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi Uluslararası Katılımlı, P128, 28-31 Mayıs, 2013, Mersin.



## KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Ümütepe Yerleşkesi /KOCAELİ
TELEFON	0262 303 71 64
FAKS	0262 303 74 63
E-POSTA	etikkurul@kocaeli.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez IVF hasta gruplarında oosit toplama işlemi (opu) sonrası folikül sıvısı ve granuloza hücrelerinin immunositokimyasal ve moleküler yöntemlerle incelenmesi.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	KOU KAEK 2013/80		
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr. Elif G. DOLANBAY, Prof.Dr. Melda Y. YILMAZ		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Histoloji ve Embriyoloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Melda Y. YILMAZ (Danışman)		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Histoloji-Embriyoloji		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	KOU Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji AD KOU Sağlık Bilimleri Enstitüsü		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Ümütepe Yerleşkesi ÜçtepelereZMIT		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	DOKTORA TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	BE/BY	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER	<input type="checkbox"/>		
ILAÇ ARAŞTIRMA	DIŞI <input checked="" type="checkbox"/>	DİĞER İSE BELİRTİNİZ: Belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.03.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.03.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	TUBİTAK	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENİLİKLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER	<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 7/15	Proje No: KOU KAİK 2013/80	Tarih : 26.03.2013
	Ar.Gör. Elif G. DOLANBAY'ın Doktora Tez başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzuna toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.		

#### ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), Helsinki Bildirgesi (2008), İyi Klinik Uygulamalar: Kılavuz (Aralık 2011)GCP-Guideline for Good Clinical Practice (10 Haziran 1996)İnsan Denekleri İçeren Biyomedikal Araştırmaların Uluslararası Rehber Kuralları (CIOMS, 2002), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulduğuna Dair Kararı (12 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997), Ek Madde -10 (5 Nisan 2011, 6225) Resmî Gazetede 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı ile yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik.
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: KOU TF Tıp Tarihi ve Etik AD /PROF. DR. NERMIN ERSOY  
ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. Nermin ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOU TF Tıp Tarihi ve Etik AD	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	N. Ersoy
Prof. Dr. Dilek URAL Başkan Yard.	Kardiyoloji	KOU TF Kardiyoloji AD	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. B. Faruk ERDEN Üye	Farmakoloji	KOU TF Farmakoloji AD	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülcan TÜRKER Üye	Pediyatri	KOU TF Çocuk Sağlığı ve Hast. AD	K	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Berna Ayakta ŞERİFİ Üye	Halk Sağlığı	Izmit 1 Nolu AÇSAP	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Dr. Ayşe KARSON Raporör	Fizyoloji	KOU TF Fizyoloji AD	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hale MARAL KIR Üye	Biokimya	KOU TF Biokimya AD	K	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yavuz Gürkan Üye	Anestezi ve Reanimasyon	KOU Tıp fak.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Murat GÜVEN Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Derince Eğt. Arş Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Ersayın IŞIK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Seval BİZEL Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile ilişki

\*\* :Toplantıda Bulunma

## EK 10. Tez Denetleme Listesi

- Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.
- Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIğI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen çizimde (yazının yönüne dikkat!) ad, program,yıl yazıldı.
- Onay sayfası uygun çizimde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIğI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nn imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.
- n sayfalara i, ii, iii şeklinde Roma rakamları konuldu.
- Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde basıldı.
- Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde basıldı.
- Ana metin satır aralığı 1.5 olacak şekilde yazıldı.
- Kaynaklar abecesel sıralamaya göre yazıldı.
- Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.

..... / ..... / 2016

Danışman

İmza