

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



FOLİKÜLER GELİŞİM: GRUPLAR HALİNDE Mİ DEVAMLILIK MI?
PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Dr. Şeyma Hasköylü Şahin

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2025

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



FOLİKÜLER GELİŞİM: GRUPLAR HALİNDE Mİ DEVAMLILIK MI?
PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Dr. Şeyma Hasköylü Şahin

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Barış Ata

İSTANBUL- 2025

FOLİKÜLER GELİŞİM: GRUPLAR HALİNDE Mİ DEVAMLILIK MI?
PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Dr. Şeyma Hasköylü Şahin tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvan / Ad-Soyad:	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Barış Ata	_____
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Barış Ata	_____
Üye	Doç. Dr. Erkan Kalafat	_____
Üye	Doç. Dr. Şule Yıldız	_____

Tarih: 18.11.2025

ONAY

Bu tez çalışması, 01.03.2024 tarihinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Barış Ata

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

İmza

Ad Soyadı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve vizyonlarıyla yolumu aydınlatan tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım değerli ekip arkadaşlarıma ve her daim destekleriyle yanımda olan aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, tez danışmanım, Koç Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı olan Prof. Dr. Barış Ata'ya; engin bilgi birikimi, vizyoner yaklaşımı, sabrı ve akademik rehberliğiyle sadece bu çalışmanın değil, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimin her aşamasında yol gösterici olduğu için en derin şükranlarımı sunarım. Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında bilimsel düşünceye verdiği önem ve araştırmaya teşvik eden tutumu, bu tez çalışmasının temel ilham kaynağı olmuştur.

Tez çalışmamın planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada değerli katkılarını esirgemeyen, akademik ve bilimsel destekleriyle her zaman yanımda olan Doç. Dr. Erkan Kalafat'a teşekkür ederim.

Çalışmama gönüllü olarak katılarak bu araştırmanın yürütülmesine katkı sağlayan tüm katılımcılara içten teşekkür ederim. Onların desteği olmadan bu tez çalışması mümkün olamazdı.

Tez muayenelerimin tamamlanmasında katkılarını esirgemeyen Dr. Sebile Güler Çekiç, Dr. Ceren Ünal, Dr. Muhammet Atay Özten ve Dr. Şevval Berfin Şahin'e destekleri ve emekleri için teşekkürü borç bilirim.

Tezimin yürütülmesine mali destek sağlayan Koç Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'ne ve araştırma fonu desteği için Türk Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'ne (TSRM) teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca koşulsuz sevgisi, sabrı ve desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Dr. Mehmet Ali Şahin'e ve aileme, bana duydukları güven ve sağladıkları motivasyon ile bu süreci mümkün kıldıkları için minnettarlığımı sunarım.

Bu uzun ve öğretici yolculukta emeği geçen herkese en içten şükranlarımı sunarım.

TÜRKÇE ÖZET

FOLİKÜLER GELİŞİM: GRUPLAR HALİNDE Mİ DEVAMLILIK MI? PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Dr. Şeyma Hasköylü Şahin

Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

Tarih: 18.11.2025

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üreme çağındaki sağlıklı kadınlarda antral folikül gelişiminin menstrüel siklus boyunca aralıklı dalgalarda hâlinde mi yoksa kesintisiz bir biçimde mi gerçekleştiğini araştırmaktır.

Yöntemler: Bu tek merkezli prospektif gözlemsel çalışma, Ağustos 2024 – Nisan 2025 tarihleri arasında yürütülmüştür. 18–38 yaş aralığında, düzenli adet gören, sağlıklı 20 gönüllü kadın 3 ay boyunca 3 günde bir transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile takip edilmiştir. Toplam 598 muayene yapılmıştır. Folikül sayımları yapay zekâ destekli Folliscan yazılımı kullanılarak yapılmış, elde edilen sonuçlar manuel ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Zamana bağlı toplam antral folikül sayıları için rassal kesişim tanımlanmış, düzenli döngüsel paternlerin varlığı oto-korelasyon (ACF) ve spektral analiz yöntemleriyle test edilmiştir. Ayrıca, doğrusal (lineer), polinomik, doğal kübik spline ve Fourier/sinüsoidal fonksiyonlar karşılaştırılmış; seri bağımlılık için AR(1) (otoregresif korelasyon) yapısı eklenmiş, Akaike (AIC), Bayesyen Bilgi Kriterleri (BIC), kök ortalama kare hatası (RMSE), R²- marjinal ve artık standart sapması (σ) kullanılarak en iyi uyum gösteren model belirlenmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 27,9 ± 4,4 yıl, VKİ ortalaması 22,7 ± 3,1 kg/m² ve medyan AMH düzeyi 2,83 (2,04–3,68) ng/mL’dir. Toplam antral folikül sayısının (AFC) zaman serileri incelendiğinde, kısa dönemli osilasyonların dışında belirgin periyodik bir dalga paterni saptanmamıştır. Otokorelasyon fonksiyonu (ACF) ardışık ölçümler arasında zayıf ancak kısa süreli pozitif korelasyon bulunduğunu, bu da folikül sayısındaki değişimlerin kısa vadede ilişkili, ancak uzun vadede bağımsız ve döngüsel olmayan bir yapı sergilediğini göstermiştir. Spektral analizde anlamlı tek bir dominant frekans piki gözlenmemiştir. Doğrusal karma etkili modellerde zaman değişkeni için lineer, polinomik, doğal kübik spline ve sinüsoidal fonksiyonlar denenmiştir. En düşük AIC (4293), BIC (4329), RMSE (8.67) ve σ (8.85) değerlerine sahip AR(1)+ spline modeli, diğer alternatiflerden yalnız minimal olarak daha iyi uyum göstermiştir (R²- marjinal (0.07)). Buna rağmen bir patern göstermek için yetersizdir. Bu bulgular, antral folikül gelişiminin 90 gün boyunca düzenli dalgalarda göstermediğini, bireyler arasında farklı zamanlarda ortaya çıkan sürekli ve stokastik bir süreç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Folikülogenez, Antral folikül, Ultrasonografi, Yapay zekâ, Over dinamiği, *Random-start stimülasyon*, *DuoStim*

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

FOLLICULAR RECRUITMENT: DOES FOLLICULAR RECRUITMENT OCCUR IN GROUPS OR CONTINUOUSLY? A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Şeyma Hasköylü Şahin, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology

Date: November 18, 2025

İngilizce Özet (Abstract)

Objective: The aim of this study was to investigate whether antral follicular recruitment in healthy reproductive-age women occurs intermittently in waves throughout the menstrual cycle or continuously.

Methods: This single-center prospective observational study was conducted between August 2024 and April 2025. Twenty healthy volunteers aged 18–38 years with regular menstrual cycles were monitored for three months by transvaginal ultrasonography (TVUSG) performed every three days, resulting in a total of 598 examinations. Follicle counts were obtained using the AI-assisted Folliscan software and compared with manual measurements. A random intercept was defined for time-dependent total antral follicle counts, and the presence of regular cyclical patterns was tested using autocorrelation (ACF) and spectral analysis methods. In addition, linear, polynomial, natural cubic spline, and Fourier/sinusoidal functions were compared. An autoregressive correlation structure (AR(1)) was incorporated to model serial dependence, and model fit was assessed using Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC), Root Mean Square Error (RMSE), marginal R^2 , and residual standard deviation (σ).

Results: The participants' mean age was 27.9 ± 4.4 years, mean BMI was 22.7 ± 3.1 kg/m², and median serum AMH level was 2.83 (2.04–3.68) ng/mL. Examination of the total antral follicle count (AFC) time series revealed no distinct periodic wave pattern other than short-term oscillations. The autocorrelation function (ACF) indicated a weak but short-term positive correlation between consecutive measurements, suggesting that follicle count fluctuations were related in the short term but independent and non-cyclical over longer intervals. Spectral analysis revealed no single dominant frequency peak. In linear mixed-effects models, time was modeled using linear, polynomial, natural cubic spline, and sinusoidal functions. The AR(1) + spline model, which achieved the lowest AIC (4293), BIC (4329), RMSE (8.67), and σ (8.85) values, demonstrated a slightly better fit than alternative models (marginal $R^2 = 0.07$), yet was insufficient to show a structured pattern. These findings indicate that antral follicular development does not exhibit regular cyclical waves throughout 90 days but rather represents a continuous and stochastic process that varies among individuals and occurs at different time points.

Keywords: Folliculogenesis, Antral follicle, Ultrasonography, Artificial intelligence, Ovarian dynamics, Random-start stimulation, DuoStim

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	III
BEYAN.....	IV
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	13
1.1. OVARYAN FOLİKÜLOGENEZ: EMBRİYOLOJİ VE TEMEL KAVRAMLAR.....	13
1.2. FOLİKÜLER GELİŞİMDE AKTİVASYON VE İNHİBİSYONUN SAĞLAYICILARI: HÜCRESEL, HÜCRELER ARASI VE ENDOKRİN MEKANİZMALAR.....	16
1.3. FOLİKÜL REKRUTMAN MODELLERİ.....	19
1.4. GÖRÜNTÜLEME TEKNOLOJİSİNDEKİ GELİŞMELER	22
1.5. FİZYOLOJİK VE KLİNİK ÖNEMİ.....	24
1.6. ÇALIŞMANIN ÖZGÜN KATKISI	25
2. AMAÇ.....	26
2.1. BİRİNCİL AMAÇ	26
2.2. İKİNCİL AMAÇLAR	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ZAMAN ÇİZELGESİ.....	27
3.2. KATILIMCILAR.....	27
3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	28
3.4. YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ FOLİKÜL ÖLÇÜMÜ	29
3.5. VERİ TOPLAMA VE YÖNETİM	31
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
3.7. ETİK VE EKONOMİK HUSUSLAR.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. KATILIMCI TEMEL ÖZELLİKLERİ	34
4.2. FOLİKÜL SAYISI DEĞİŞİM GÖZLEMLERİ.....	37
4.3. DALGA VS. SÜREKLİ PATERN ANALİZLERİ	37
4.3.1. AFC tutarlı bir döngüsel patern göstermemektedir.	45
4.3.2. AFC dalgalanmaları esas olarak rastlantısal, kısa dönemli değişkenlikten kaynaklanmaktadır.	45
4.3.3. Esas olarak başlangıçtaki folikül sayıları farklılık göstermekte, ancak dinamikler açısından benzer davranmaktadır.	45
4.3.4. Öngörücü modeller bireysel zaman serilerini doğru biçimde izleyememektedir.	46
4.4. GENEL YORUM	46
4.5. EK BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	52
5.1. ANA BULGULARIN YORUMU	52
5.2. DEMOGRAFİK BULGULARIN YORUMU	54

5.2. LİTERATÜRLE KARŞILAŞTIRMA	55
5.3. YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ DEĞERLENDİRMENİN KATKISI	59
5.4. GÜÇLÜ YÖNLER VE KISITLILIKLAR	60
5.5. GELECEK ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER	61
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	63



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Anonimize edilmiş 20 gönüllü için demografik verileri incelenmesi. 36

Tablo 4.2. AFC'nin zamana bağlı değişimini açıklamak için kullanılan fonksiyonlar .. 42



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Speroff 9th edition, Şekil 2.5.....	15
Şekil 3.1.a. Foliküler ilk seçilimin sadece erken foliküler fazda olduğu hipotetik senaryo (n=20)	27
Şekil 3.1.b. Foliküler ilk seçilimin siklus içerisinde çok defa olduğu senaryo (n=20).....	27
Şekil 3.2.a. Folliscan ölçüm görüntülerine örnekler	31
Şekil 3.2.b. Folliscan ölçüm görüntülerine örnekler.....	31
Şekil 4.1. Gönüllülerin dahil edilme akış şeması	35
Şekil 4.2. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), AMH ve AFC için kutu-bıyık grafiği	36
Şekil 4.3. 20 gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerdeki 2-10 mm toplam folikül sayıları	37
Şekil 4.3. 20 gönüllünün antral folikül (AF) düzeylerindeki değişimi tek grafikte göstermektedir	38
Şekil 4.5. 20 gönüllünün 0. güne göre ölçeklendirilmiş AFC değerlerinin otokorelasyon fonksiyonu(ACF).	40
Şekil 4.6. 20 gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerdeki 2-10 mm toplam folikül sayılarının : <i>AR(1)+Spline</i> ile gösterilmesi.	44
Şekil 4.7. 20 Gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerindeki sağ ve sol over toplam folikül sayıları.	48
Şekil 4.8. 20 Gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerindeki ≥ 6 mm foliküllerin toplam sayıları.	48

KISALTMALAR

Kısaltma	Açılımı
ACF	Otokorelasyon fonksiyonları
AFC	Antral Folikül Sayısı (Antral Follicle Count)
AIC	Akaike Bilgi Kriteri
AKT	Protein Kinaz B (Serin/Threonin Kinaz)
AMH	Anti-Müllerian Hormon
AMHR2	Anti-Müllerian Hormon Reseptörü Tip II
AR(1)	Birinci dereceden otoregresif
BIC	Bayesyen Bilgi Kriteri
Cdkn1b	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27)
CI	Confidence Interval (Güven Aralığı)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DOR	Düşük ovaryan rezerv
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECM	Extracellular Matrix (Hücre Dışı Matris)
E ₂	Östradiol
FOX	Forkhead box
FOXL2	Forkhead box L2
FOXO3A	Forkhead box O3A
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
FSHR	Folikül Stimüle Edici Hormon Reseptörü
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin-like Growth Factor)
IQR	Interquartile Range (Çeyrekler Arası Aralık)
IVA	In vitro aktivasyon
IVF	In Vitro Fertilizasyon
JAK	Janus Kinase
KIT	Kit Reseptörü (c-Kit)

Kısaltma	Açılımı
KITL	Kit Ligandı
LH	Luteinizan Hormon
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MD	Mean Difference (Ortalama Fark)
MII	Metafaz II
MR	Manyetik Rezonans görüntüleme
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
mTORC1	mTOR Complex 1
OU	Ornstein–Uhlenbeck
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PGT-A	Anöploidi için preimplantasyon genetik test
PI3K	Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PIP2	Fosfatidilinositol (4,5)-Difosfat
PIP3	Fosfatidilinositol (3,4,5)-Trifosfat
POI	Prematür Over Yetmezliği (Premature Ovarian Insufficiency)
PREGC	Pregranuloza Hücreleri
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
R2	Belirlilik Katsayısı (Coefficient of Determination)
RMSE	Kök Ortalama Kare Hatası (Root Mean Square Error)
Rptor	Regulatory-associated protein of mTOR
RSPO1	R-spondin 1
SD	Standard Deviation (Standart Sapma)
SMAD	Mothers Against Decapentaplegic Homolog (TGF- β yolunun ara faktörleri)
SOX	SRY-related HMG-box (SRY ile ilişkili HMG kutusu gen ailesi)
SRY	Sex-determining Region Y
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TSRM	Türk Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği
USG	Ultrasonografi

Kısaltma	Açılımı
VKİ	Body Mass Index / Vücut Kitle İndeksi
WNT	Wingless/Int1 Sinyal Yolu
YAP/TAZ	Yes-associated Protein / Transcriptional co-activator with PDZ-binding motif



1. Giriş ve Genel Bilgiler

1.1. Ovaryan Folikülogenez: Embriyoloji ve Temel Kavramlar

Over biyolojisi ve foliküler gelişim sürecini anlamak için intrauterin hayattan başlanarak inceleme yapılmalıdır. Beş haftalık gelişim haftasında olan bir embriyoda, gonad çifti mezonefroz üzerindeki sölomik çıkıntıda bulunur (1). Primordiyal germ hücreleri ise, en erken 3. haftada yolk kesesi ve kaudal uçtaki ilkel endodermde tespit edilip 4-6. haftalar arasında arka bağırsağın dorsal mezenteriy boyunca aktif ameboid hareketleri ile gonodal bölgeye göç ederler (2). Bu haftada farklılaşma henüz başlamamıştır, primordiyal over ile testis ayrımı yapılamaz. Göç sırasında germ hücreleri prolifer olmaya başlar, 6. haftayla beraber farklılaşmamış evre bittiğinde sayıları yaklaşık 10000'e ulaşmıştır (3).

Gonadın erkek veya dişi yönde farklılaşması seks kromozomları ile yönlendirilir. Erkek Y kromozomu üzerinde bulunan SRY geni ve SRY geni öncülüğünde aktive olan SOX9 geni testise farklılaşmada öncül görev üstlenmektedir. Dişilerde ise SRY geni yokluğu ile, WNT4 ve RSPO1 gibi bazı genlerin beta katenin yolağını aktive ederek SOX9 ifadesinin baskılanması ovaryan gelişim basamaklarının öncüleridir (4).

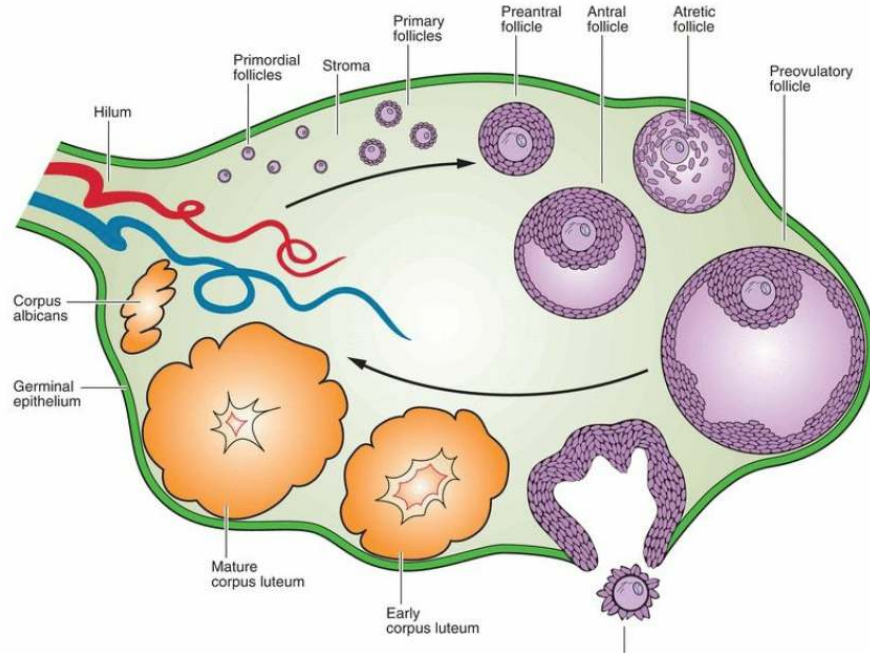
Ovaryan yöndeki gelişim esnasında, 6-8. haftalar arasında germ hücrelerinin mitotik aktivitesi artar ve 16-20. haftalar arasında 7 milyona kadar oogonyum elde edilir (3, 5). Bu tüm hayatı boyunca fetusun sahip olabileceği maksimum germ hücre sayısıdır. 11-12. hafta itibarıyla oogonyumlar mayotik bölünmeye de başlar. Ancak mayoz bölünme tamamlanamaz ve 1. mayozun profazının diploten evresinde duraksar (6). Bu duraksamadan, germ hücrelerini, yani oogonyumları çevrelemeye başlayan granuloza (pre-granuloza) hücreleri tarafından üretilen muhtemel inhibe edici faktörler sorumlu tutulmaktadır. Ancak yine de folikül oluşumu 18-20. haftalardan önce başlamaz. Bu haftalarda overin hücreleri olarak zengin korteks bölümü ile vasküler açıdan zengin medullar bölüm arasında kordonlar oluşmaya başlar (7). Bunlar foliküler oluşumun ilk habercileridir. Kortekse vasküler invazyon arttıkça kortikal hücreler küçük gruplara ayrılır (7). Bu hücreler mezonefroz ve sölomik epitelden köken almaktadır (8). Her biri gruplar halinde tek bir oositin etrafını sarmaya başlar.

Sonuç olarak, bir bazal membran ve tek katlı yaklaşık 13 adet iğ şeklinde pre-granuloza hücrelerinin çevrelediği, 1. mayozun profazında bekleyen tek bir oosit birlikte primordiyal folikülü oluşturur (2). Bu oluşum tüm germ hücreleri çevrenip primordiyal folikül oluşturan kadar devam eder.

Prenatal foliküler gelişim, primordiyal folikül aşamasında kalmayarak daha ileri aşamalara da taşınabilir. Pregranuloza hücrelerinin küboidal şekle dönüşmesi ve çoğalması ile primer folikül oluşur (9). Burada granuloza hücre sayısı belirgin şekilde artar (yaklaşık 13'ten 76–100'e) (9). Granuloza tabakasının proliferasyonu devam ettikçe preantral folikül gelişir; Call-Exner cisimcikleri gözlenir ve çevredeki mezenkimden farklılaşan ince bir teka tabakası belirir. Gebeliğin 6. ayından itibaren preantral, gebeliğin sonuna doğru ise sınırlı sayıda antral ("Graafian") folikül görülebilir (10). Ancak bu dönemde olgunlaşma ve atrezi devam ediyor olsa bile ovulasyon gerçekleşmez (10). Oluşan tüm foliküller, intrauterin dönemde geçici bir durma haline girer ve sonra atreziye uğrarlar. Böylece folikül gelişim basamakları fetal yaşamdan itibaren başlasa da tam fonksiyonel döngü erişkin döneme kadar ortaya çıkmaz.

Yakın geçmişe kadar primordiyal foliküllerin toplam sayısının intrauterin olarak belirlendiğine ve değiştirilemeyeceğine neredeyse kesin gözüyle bakılıyordu. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında, fare overlerinde, fertilize olma potansiyeli olan germ hücreleri üretebilen öncül hücreler gösterilmiştir (11). Aksini iddia ederek bu hücrelerin mitotik aktivite göstermediğini öne süren çalışmalar da vardır (12). Total primordiyal folikül kapasitesi ve germ hücre öncülleri ile ilgili yapılacak daha kapsamlı çalışmalar konuya ışık tutacaktır. Oluşmuş folikül havuzundaki her bir folikülün ise iki farklı geleceği olabilir. Bunlardan biri ovule olmak diğeri de atreziye uğramaktır. Hangi yola gidileceğini foliküllerin gelişimi sırasında karşılaşıacağı mikro ve makro çevre belirlemektedir. Foliküler gelişim basamakları, prenatal döneme benzer şekilde ancak bu sefer ovule olma potansiyeli taşıyacak şekilde, bir folikül için sırasıyla primordiyal,

primer, sekonder, preantral, antral, preovulatuvar ve ovulatuvar olarak isimlendirilir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Speroff 9th edition, Şekil 2.5.

Bir kadının ömrü boyunca yaklaşık 400 folikülü ovulatuvar aşamaya ulaşırken diğerleri daha erken aşamalara kadar büyür ve ölürler. Gelişen bir primordiyal folikülün primer foliküle dönüşmesiyle birlikte zona pellusida oluşmaya başlar (9). Oosit büyür ve granüloza hücreleri belirgin şekilde çoğalarak oositi çevreleyen kompakt bir hücre kitlesi oluşturur. Bu aşamada teka interna farklılaşmaya başlar. Primer folikülden ovulasyona kadar geçen süre yaklaşık 85 gün olarak kabul edilse de (13, 14) çeşitli hayvan çalışmalarıyla foliküllerin yaşam süresinin folikülün overde bulunduğu konuma göre değişebileceği gösterilmiştir (15-17). Foliküler gelişim basamaklarının büyük kısmı gonadotropinlerden bağımsız ilerler; ancak olgunlaşmanın son basamakları FSH bağımlıdır. Özellikle granüloza hücrelerinde yoğun olarak FSH reseptörü bulunur ve bu sayede belirli bir boyuta gelmiş ve FSH reseptörü bulunduran foliküller büyüme için seçilir. Foliküllerin kaçının olgunlaşacağı, FSH düzeyine ve foliküllerin gonadotropin duyarlılığına bağlıdır.

Antral folikül gelişimi, granüloza hücreleri arasında oluşan ve daha sonra birleşerek sıvı dolu bir boşluk haline gelen Call-Exner cisimcikleri ile başlar (18). Antrum oluştuğunda teka interna kitlesi, vaskülaritesi ve steroid sentez kapasitesi

artar; çevresindeki stroma sıkışarak teka eksternayı oluşturur. Granüloza hücreleri avaskülerdir ve metabolik ihtiyaçlarını oosit ile aralarındaki boşluk bağlantılar (*gap junction*) üzerinden karşılarlar. Bu bağlantılar hem besin alışverişini hem de mayozun doğru zamanda yeniden başlatılması için gerekli sinyal iletişimini sağlar. Granüloza hücreleri arasında fonksiyonel farklılıklar vardır; örneğin LH reseptörleri bazal membrana yakın granüloza hücrelerinde daha yoğundur (19).

İkinci ve nihai yol olan atrezi yolunda önce granüloza tabakası parçalanır, antrum sıvısı resorbe olur, oosit dejenerasyona gider ve folikül boşluğu çöker (20). Geride şerit benzeri, teka hücreleriyle çevrili bir iz dokusu kalır (20). Teka hücreleri lipidlerini kaybederek stromaya katılır. Bu nedenle yetişkin overinde folikül gelişimi yalnızca olgunlaşma değil, aynı zamanda yoğun ve fizyolojik bir kayıp süreci ile karakterizedir.

1.2. Foliküler Gelişimde Aktivasyon ve İnhibisyonun Sağlayıcıları: Hücresel, Hücreler Arası ve Endokrin Mekanizmalar

Primordiyal foliküllerin aktivasyonu, kadın üreme yaşamı boyunca sıkı biçimde kontrol edilen ve menopozla sonlanan geri dönüşsüz bir süreçtir.

Moleküler düzeyde, PTEN–PI3K–AKT–mTOR sinyal ağı, foliküllerin uykuda kalmasını sağlayan başlıca düzenleyici mekanizmalardan biridir. PTEN, bu yolağın negatif kontrolünü üstlenerek fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfatı (PIP3), fosfatidilinozitol (4,5)-difosfata (PIP2) dönüştürür; böylece folikül aktivasyonunu baskılar ve dinlenme fazının sürdürülmesini sağlar (21). PTEN’in kaybı veya FOXO3a’nın inaktive olması, AKT’nin aşırı fosforilasyonu ile sonuçlanır; bu da erken, yaygın ve geri dönüşsüz folikül aktivasyonuna yol açarak fare modellerinde prematür over yetmezliği (POI) tablosuna neden olmuştur (21-23). Buna ek olarak, p27 (Cdkn1b) olarak bilinen sikline bağımlı kinaz inhibitörü, hücre döngüsünü baskılayarak foliküllerin baskılanmış durumda kalmasına katkıda bulunur. p27 geninin silindiği modellerde, granüloza hücrelerinde kontrolsüz proliferasyon gelişir ve bu da zamansız folikül uyanmasını hızlandırır (24). “Forkhead box” (FOX) ailesine ait bir transkripsiyon faktörü olan FOXL2 (Forkhead Box L2) ise granüloza hücrelerinin farklılaşması ve uzun süreli canlılığının korunması için kritik bir düzenleyicidir. FOXL2 işlevinin bozulması,

bu hücrelerin fonksiyonel bütünlüğünü zayıflatır ve foliküllerin erken dönemde aktive olup tükenmesine neden olur. Hayvan modellerinde bu bulgular, FOXL2'nin hem folikül sürekliliğinin korunmasında hem de ovaryan ömrün uzatılmasında iki yönlü bir rol üstlendiğini göstermiştir (25).

Oosit ve pregranüloza hücreleri arasındaki iletişim ise Kit ligand (KITL) ve KIT reseptörü aracılığıyla gerçekleşir; bu etkileşim PI3K/AKT/mTOR yolunu uyararak folikülün büyüme fazına geçişini başlatır. Primordiyal foliküllerin ilk aktivasyonunun, oositi çevreleyen somatik pregranüloza hücrelerinden (PREGC) başladığı ilk olarak 2014 yılına ait bir hayvan çalışması ile gösterilmiştir (26). Genetik olarak oluşturulmuş Kit^{Y719F}/Kit^{Y719F} fare modelinde, yani KIT reseptöründeki 719. pozisyondaki tirozinin, fosforilasyonu engellemek amacıyla fenilalanin ile değiştirildiği durumda, PI3K aktivasyonu gerçekleşmemiş, buna bağlı olarak primordiyal folikül aktivasyonu ciddi şekilde bozulmuştur (26). Fare overlerinde mTORC1 kompleksinin bir bileşenini kodlayan “Rptor” geninin PREGC’lerde silinmesi, primordiyal folikül aktivasyonunun tamamen durmasına neden olmuştur. Ayrıca, PREGC’lerdeki mTORC1 sinyal yolağı, KIT ligand (KITL) üretimini düzenlemekte; bu ligand oosit yüzeyindeki KIT reseptörüne bağlanarak PI3K yolunu aktive etmekte ve oosit büyümesini başlatmaktadır (27). Bu bulgular, KITL–KIT–PI3K sinyal yolunun primordiyal folikül aktivasyonunda temel ve vazgeçilmez bir rol oynadığını doğrulamıştır.

Moleküler aktivatör ve inhibitör etkenler ile eş zamanlı olarak, mikro çevre ve ekstraselüler matriks de foliküler gelişimin önemli belirleyicilerindendir. İnsan overi, iki bölüm halinde incelendiğinde; dış kısımda yer alan kolajenden zengin, sert korteks, daha içte bulunan daha yumuşak medüller bölgeyi çevreler. Bu yapı, folikülün yaşam döngüsünde bulunduğu evreye göre mekanik olarak farklı mikro çevreler sunar: sert korteks foliküllerin uyku halinin korunmasını uyarırken, medüller bölgedeki esnek yapı büyüme ve olgunlaşma için uygun ortamı sağlar (28). Son yıllarda, ovaryan stromanın biyomekanik özelliklerinin ve ovaryan korteksin sertlik derecesinin folikül aktivasyonunda en az intrinsik ve ekstrinsik mekanizmalar kadar önemli olabileceğine dikkat çekilmektedir (29, 30). Over korteksindeki sertlik derecesi, hücre dışı matriks (ECM) bileşimi ve hipoksi düzeyi folikül aktivasyon hızını etkiler (28). Özellikle Hippo sinyal yolu, doku

sertliğindeki değişimlere duyarlıdır. Ovariumun fragmentasyonu veya mekanik insizyonu, bu yolun baskılanmasına ve YAP/TAZ transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonuna yol açarak dormant foliküllerin uyarılmasına neden olabilir (31). Bu yolağın klinik önemi, ilaçsız in-vitro aktivasyon (drug-free IVA) gibi, Hippo sinyal yolunu kullanarak overdeki inaktif primordiyal folikülleri sadece mekanik uyarılar yoluyla aktive etmeyi amaçlayan yeni infertilite tedavilerine öncülük edebilecek olmasıdır (32).

Foliküller, kontrolü altında bulundukları inhibitör regülatörlerin etkisinden çıktığında büyümeye başlar. Bu büyüme esnasında intrinsik faktörler kadar ekstrinsik faktörlerin de kontrolü altına girmiş olur. Eş zamanlı olarak büyümeye başlayan foliküller arasından daha önde giden, sekonder, pre-antral ve antral aşamaya ulaşan folikül, anti-Müllerian hormon (AMH) üretmeye ve çevresindeki diğer folikülleri baskılamaya başlar (33, 34). AMH, stromal fibroblastlar üzerindeki AMHR2 reseptörleri aracılığıyla SMAD1/5/9 fosforilasyonunu uyararak primer folikül aktivasyonunu inhibe eder. Bu mekanizma, foliküler rezervin korunmasında kritik bir negatif geri bildirim görevi görür (35).

Gonadotropin reseptörlerinin belirmeye başlamasının ve hormonal kontrolün devreye girmesinin antral aşamaya denk geldiği bilinmektedir. Ancak güncel bulgular, FSH reseptörleri (FSHR)'nin primer ve pre-antral evrede ortaya çıktığını ve hatta gonadotropin etkisinin düşünüleninden daha erken başladığını göstermektedir. Örneğin Candelaria ve arkadaşlarının sığır modeli üzerine yaptığı çalışmada, pre-antral foliküllerde (özellikle primer aşamada) FSHR immunolokasyonu anlamlı olarak artmıştır; ayrıca FSH ilavesiyle granüloza hücrelerinde enerji metabolizması ve MAPK sinyal yolunun aktivitesi artmıştır (36). Bu çalışma, FSHR'nin yalnızca antral evrede değil, çok daha erken dönemde ifade edildiğini ortaya koymuştur. Diğer yandan bir derleme çalışması, kemirgen ve diğer memeli modellerinde FSH'nin pre-antral foliküler gelişimi ve hayatta kalması üzerinde doğrudan etkisi olabileceğini saptamış; yani FSH bağımlılığının antral aşamadan önce başladığını ileri sürmüştür (37) Bu veriler ışığında, insanda da primer folikül aşamasında granüloza hücreleri henüz 6–7 katmanına ulaşmadan FSHR tespit edilmiş olması beklenen bir bulgudur (38, 39); ancak bu reseptörün

fonksiyonel olarak aktif hale geçme zamanı ve FSH yanıt eşiği hakkında ileriye dönük araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Endokrin düzeyde diğer etki gösteren faktörler; büyüme hormonu–IGF ekseni, TGF- β /SMAD, Wnt/ β -katenin ve JAK/STAT sinyalleri olarak tanımlanmıştır ve erken folikül büyümesini yönlendirirler (40). IGF sistemi ve intraovaryan östrojenler, dominant folikül seiliminde merkezi rol oynar. Büyükbaş hayvan ve at modellerinde, dominant folikül olma potansiyeli taşıyan foliküllerde, FSH düşüşünden önce serbest IGF-I, stradiol ve LH reseptör ekspresyonunda artış gözlenmiştir (41). Bu çok katmanlı regülasyon, hücresel ve hücreler arası iletişimle bütünleşerek folikül aktivasyonunun hassas dengesini sağlar.

1.3. Folikül Rekrutman Modelleri

Foliküler aktivasyon ve seçilim dendiğinde iki çeşit seçilim akla gelir. Biri inaktif folikül havuzundaki primordiyal foliküllerin ileri aşamalara gelişmesiyle gerçekleşen ilk seçilimdir (*initial recruitment*). Diğer i se antral foliküllerden bir grubun gonadotropin etkisiyle büyümeye başlaması, sonrasında bir folikülün çeşitli intrinsik ve ekstrinsik sebeplerle daha çok büyümesi yani seçilmesidir. Bu folikül daha sonra AMH, strojen ve inhibin salgılamaya başlayarak parakrin etki ile büyümeye başlamış diğer antral foliküllerin büyümesini durdurup atreziye gitmelerine sebep olur. Bu, her adet döngüsünde gerçekleşen siklik seçilimdir (*cyclic recruitment*). Kavram karmaşası olmaması adına bu iki tanımlamanın bilimsel araştırmalarda ortak bir dil ile kullanılması önemlidir (42).

Fizyolojik koşullar altında her menstrual siklusta, ilk seçilim döneminde, yalnızca tek bir seçilim dönemi gözlemlendiği kabul edilmekteydi: “tek dalga modeli” (42). Klasik tek dalga modeline göre, her bir menstrüel siklus başlangıcında yumurtalıklarda büyümeye hazır halde küçük antral foliküllerden oluşan bir grup bulunmaktadır. Bu küçük foliküller yaklaşık 4–6 mm çapa ulaşıncaya dek gonadotropin salınımındaki döngüsel değişimlerden bağımsız olarak büyüme gösterirler (43). Erken foliküler fazda FSH’ye en duyarlı olan folikül, dominant folikül olarak seçilir ve gelişmeye başlar (43). Bu folikülün salgıladığı artan AMH, stradiol ve inhibin seviyeleri, hipofizden FSH salınımını

negatif geri besleme yoluyla baskılayarak diğer foliküllerin büyümesini durdurur; böylece normalde birden fazla ovülasyon gerçekleşmez (43, 44). O dönemdeki ultrasonografi (USG) ve histolojik analizlerde, her siklusun başında yaklaşık 2–5 mm çapında birden fazla küçük antral folikül bulunduğu ve bunların o döngüde büyümeye devam edebilecek foliküller için bir folikül havuzu oluşturduğu ortaya konmuştur (45-47). Luteal fazın sonunda korpus luteumun gerilemesiyle FSH düzeyinde gözlenen hafif artış, bu küçük foliküllerin sayısını artırır; böylece bir sonraki siklus için gelişime hazır bir folikül havuzu oluşur (48).

Bununla birlikte, yapılan translasyonel ve klinik çalışmalar (49, 50), erken antral foliküllerin yalnızca foliküler fazda değil, luteal faz da dahil olmak üzere menstrual siklusun tamamında gözlendiğini göstermektedir. Bu da antral foliküllerin luteal faz da dahil olmak üzere bağımsız üniteler halinde sürekli büyüyerek ve atreziye uğrayarak menstrüel döngüden bağımsız davrandığını göstermektedir.

Baird ve arkadaşları “tek dalga modeli” ne katkıda bulunan çalışmasından dört yıl sonra, insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen histolojik, endokrinolojik ve ultrasonografik bulguları birleştirerek folikülogenezin döngüsel değil sürekli bir süreç olduğunu ileri süren bir model tasarlamış ve yayımlamıştır: “sürekli gelişim modeli” (51). Bu model, rhesus maymunlarında luteektomi sonrası folikül gelişiminin 14 gün içinde yeniden başladığını gösteren histolojik ve endokrin veriler (52), insan overlerinde luteal fazda tüm büyük (>4 mm) foliküllerin atretik, ancak küçük antral foliküllerin canlı olduğunu bildiren gözlemler (53) ve insan folikül büyüme hızının sabit, yaklaşık 6 ay, olarak saptandığı histomorfometrik verilerden yola çıkılarak oluşturulmuştur (54). Bu modele göre küçük antral foliküller (<4 mm) her zaman overde bulunur ve bunların gelişimi gonadotropin düzeylerindeki günlük dalgalanmalardan etkilenmeden devam eder; yalnızca erken foliküler fazda FSH’nin kısa süreli yükselişi, uygun gelişim evresindeki bir folikülün seçilmesine olanak tanır (51). FSH etkisi tek dalga modeli ile benzer olsa da düzenli olarak sadece bir grubu etkilemek yerine bu modelde o an rastlantısal olarak uygun boyutta olan folikülleri etkilemektedir. Böylece, dominant folikül “doğru zamanda doğru boyutta” olduğu

için seçilir; yani siklik seçim (*cyclic recruitment*) döngüsel olsa da foliküler büyüme kesintisiz ve rastlantısal bir süreçtir.

Westergaard ve ark. çalışması da, “sürekli gelişim modeli” ni histolojik ve biyokimyasal bulgularla desteklemiştir (55). Araştırmada, 116 sağlıklı kadında cerrahi sırasında >1 mm çaplı 308 antral folikülden aspire edilen sıvılarda granüloza hücrelerinin DNA S-faz oranı flow sitometriyle, steroid düzeyleri (östradiol (E₂), androstenedion, testosteron, progesteron) ise radyoimmünoassay ile ölçülmüştür. Küçük foliküllerin (<6 mm) tüm döngü fazlarında benzer şekilde “androjenik” steroid profil göstermesi, bu foliküllerin gonadotropin dalgalanmalarından bağımsız ve sürekli geliştiğini göstermiştir. Bu bulgu benzer metodolojiye sahip başka çalışmalar ile de gösterilmiştir (56). Buna karşılık yalnızca >6 mm’lik sağlıklı foliküllerde E₂ düzeyi ile granüloza hücre proliferasyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon (r=0.71, p<0.001) saptanmış, bu da FSH’nin sadece belirli olgunlukta folikülleri seçtiğini ortaya koymuştur (55).

Diğer bir model olan, antral aşamadaki foliküllerin toplam sayısında siklus boyunca dalgalanmalar olduğunu ortaya koyan “çoklu dalga modeli” ise ilk olarak hayvan çalışmalarında ele alınarak koyun ve sığır gibi türlerde tanımlanmıştır. Bu çalışmaların başlangıcı 60 yıl öncesindeki histolojik çalışmalara kadar dayanmaktadır (57). 1980 ve sonrasında ultrasonografinin foliküler gelişim araştırmalarına dahil edilmesiyle birlikte çeşitli çalışmalar ile de doğrulanmış (58, 59), hatta türler arasında bazı farklılıklar mevcut olduğu gösterilmiştir. Sığır ve koyunları karşılaştıran bir çalışmada, sığırlarda tipik olarak 2–3, koyunlarda ise 3–6 antral folikül dalgası gözlemlendiğini ve her dalganın FSH artışıyla başlayan benzer bir büyüme-atrezi döngüsünü izlediğini bildirmiştir (60). Kemirgenlerde ise ovaryumun medulla ve korteksinde gelişen iki ayrı primordiyal folikül dalgası tanımlanmış ve ruminantlardaki döngüsel antral dalgalardan yapısal olarak farklı bir model ortaya konmuştur (17).

Baerwald ve ark. (2003) tarafından yapılan yüksek çözünürlüklü ultrason temelli gözlemler ise, insanlarda dalga teoremini destekleyen ilk ultrasonografi çalışmasıdır. Üreme çağındaki 50 kadına iki ovulasyon arasında (bir interovulatuvar aralık) yapılan günlük transvajinal ultrasonografik

değerlendirmeler ile, birden fazla antral folikül dalgasının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmada çapı ≥ 5 mm olan folikül sayısında meydana gelen bir artışın, ardından gelen azalma ile birlikte seyretmesi ve bu süreçte en az iki folikülün çapının ≥ 6 mm'ye ulaşması, bir "folikül gelişim dalgası" olarak kabul edilmiştir. Her dalganın 4–14 adet ≥ 5 mm veya daha büyük folikül içerdiği tespit edilmiş ve bu dalgalar tek bir interovulatar aralık içinde iki veya üç kez gözlenmiştir. Katılımcıların %68'inde iki dalga (genellikle gün 1 ve 14'te), %32'sinde ise üç dalga (gün 0, 12 ve 18'de) tespit edilmiştir. Gözlemler interovulatar aralıkta yapıldığından son dalga ovulatar karakterde iken (takip intervalinin sonu), öncekiler anovulatar özellik göstermektedir (61, 62).

Bununla birlikte, transvajinal ultrasonografi kullanılarak gerçekleştirilen bazı araştırmalar, foliküler dalga teorisinin aksine, folikül gelişiminin sürekli ve kesintisiz bir süreç olduğunu desteklemektedir. Pache ve arkadaşları, menstrual siklusun erken, geç foliküler ve luteal fazları arasında antral folikül sayısında anlamlı bir fark saptamamış (46); benzer şekilde van Disseldorp ve arkadaşları da 2–5 mm ve 2–10 mm çap aralığındaki folikül sayısının siklus fazları boyunca istatistiksel olarak sabit kaldığını bildirmiştir (63).

1.4. Görüntüleme Teknolojisindeki Gelişmeler

Ultrasonografi (USG) gibi modern görüntüleme yöntemlerinden önce, overlerin değerlendirilmesi, over diseksiyonu, makroskopik inceleme ve rektal dijital muayene ile gerçekleştirilmekteydi. Overlerin diseksiyonu, çoğu zaman deney hayvanının sakrifiye edilmesini gerektirdiği için dinamik bir süreç olan foliküler gelişimi değerlendirmede kesitsel ve sınırlı bilgi sunmaktaydı. Büyükbaş hayvanlarda rektal palpasyon ile overlerin elle değerlendirilmesi ise, folikül ve korpus luteum gibi yapıların hissedilerek üreme durumunun tespit edilmesi için akademik amaçlar ve günlük pratik için kullanılırdı (64). Bu yöntem deneyimli veteriner hekimler gerektirdiği gibi, küçük yapıları saptamada önemli kısıtlılıklara sahipti. Çapı 1 cm'den küçük foliküllerin elle teşhisi oldukça güvensizken, USG sayesinde 5 mm altındaki folikülleri bile görüp ölçmek mümkün hale gelmiştir (65). Dolayısıyla USG öncesinde biriken üreme bilgisi, mevcut tekniklerin izin verdiği ölçüdeydi. Foliküler gelişim aşamalarında dalga hipotezini ortaya atan ilk hayvan çalışması da 1960 yılında yayımlanmış benzer bir çalışmaya aittir.

Metodolojisi incelendiğinde folikül sayısı ve büyüklüğü hakkındaki veriler overlerin diseksiyonu ile elde edilmiş, hayvanların siklusun hangi gününde olduğu bilgisi ise rektal dijital muayene ve servikal mukus özelliklerinin tayini ile yapılmıştır.

Ultrasonografi, 20. yüzyıl ortalarında geliştirilmiş olsa da 1980’li yıllarda gerçek zamanlı tarama olanaklarının yaygınlaşmasıyla hem veterinerlikte hem de insanlar üzerinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır (66). Transrektal USG, 1980’lerin başında büyükbaş hayvan üreme araştırmalarına girmiş ve veteriner hekimlerin dişi üreme organlarını canlı olarak iki boyutlu görüntüler halinde incelemesini sağlamıştır (67). Bu yenilik, sığırların üreme sistemlerine dair bilgi birikimini derinleştirmiştir. Örneğin USG ile yapılan ilk hayvan çalışmalarında, inek ovaryumlarında foliküler gelişim incelendiğinde, bir siklusta birden fazla folikül dalgası geliştiği ortaya konmuş ve üreme döngüsü bilgisine önemli katkı sağlamıştır (68, 69).

İnsan araştırmalarında da benzer şekilde, ultrasonografinin pratiğe girmesiyle over yapılarının görüntülenmesinde yeni bir çağ başladı. Transvajinal ultrason probu sayesinde pelvik organlar çok daha yüksek çözünürlükle incelenebilir hale geldi. Transvajinal ultrason, over rezervinin değerlendirilmesinde antral folikül sayımı gibi kavramları pratiğe soktu; nitekim overdeki küçük antral foliküllerin ultrasonla sayılarak fertilite potansiyelini yansıtabileceği ilk kez Ruess ve arkadaşları tarafından 1996’da tanımlanmıştır (70). Ultrasonun bu alandaki kullanımının yaygınlaşmasıyla foliküllerin sayımı ve çap ölçümü, jinekolojik muayene ve infertilite tedavilerinde rutin bir değerlendirme haline gelmiştir. Günümüzde, ultrason ile 2 mm çapındaki foliküller dahi saptanabildiği için folikül sayısı ve büyüklüğünün çok daha doğru belirlenmesi mümkün olmuş, bu da üreme fizyolojisi ve klinik uygulamalarda bilgi birikimini ileriye taşımıştır (65).

Son on beş yıl içinde yapay zekâ önemli ölçüde gelişmiş; önce karar verme modelleri aracılığıyla ekonomi alanında, ardından da diğer bilimsel disiplinlerde ve günlük yaşamın birçok alanında yerini almıştır. 2012 yılında derin öğrenme tabanlı bir görüntü tanıma modeli olan *AlexNet*, geniş çaplı bir görsel tanıma yarışmasını kazanarak makine öğrenimi alanında çığır açmıştır (71). *AlexNet*,

günümüzdeki yapay zekâ görüntü tanıma yaklaşımlarının temelini oluşturmaktadır. Bu “derin öğrenme devrimi” sayesinde, bilgisayarların görselleri insan benzeri bir doğrulukla tanınması mümkün hale gelmiş ve büyük veri kümeleri üzerinde kendi kendine öğrenerek desen tanıma becerileri gelişmiştir.

Sağlık alanında yapay zekâ uygulamaları 2010’ların ortalarından itibaren hızla yaygınlaşmaya başlamıştır. Otomasyon ve insana bağlı yanlılığı ortadan kaldırma potansiyeli açısından bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir (72). Özellikle elektrokardiyogram değerlendirmeleri, patoloji incelemeleri, USG ve MR gibi tıbbi görüntülemede derin öğrenme algoritmaları kullanılarak belirli yapıların otomatik tespit ve sayımı mümkün hale gelmiştir (73). Günümüzde yapay zekâ ve derin öğrenme algoritmaları, jinekolojideki görüntüleme işlemlerine farklı amaçlarla dahil olmaktadır. İnfertilite alanında da özellikle embriyoloji laboratuvarlarında ve aslında sürecin her aşamasında geniş bir yelpazede kullanılmaya çalışılmaktadır (72).

1.5. Fizyolojik ve Klinik Önemi

İnfertilite tedavilerinde oosit stimülasyonunun temel amacı, FSH uygulanarak çok sayıda preantral ve antral folikülün aynı anda gelişebilmesi, böylece maksimum sayıda oositin büyütülüp toplanmasının sağlanmasıdır (74). Fizyolojik olarak her siklusta yalnızca bir preovulatuvar folikül ovulasyona ulaşsa da sürekli mevcut olan bir erken antral folikül havuzunun varlığının ortaya konması, “*random-start*” ve çift stimülasyon “*DuoStim*” gibi yeni protokollerin geliştirilmesine öncülük etmiştir (75).

Geleneksel olarak menstrüasyon beklenip, siklusun başlangıcında stimülasyona başlanırdı. *Random-start* protokolüyle özellikle kanser hastaları gibi stimülasyona başlamak için menstrüasyonun beklenmesinin istenmediği hastalarda geç foliküler fazda hatta luteal fazda bile stimülasyona başlanabilmektedir. Zaman kazandırması ve tedavinin bireyselleştirilebilmesi gibi avantajlarının yanı sıra gebeliğin dışlanması için ek beta-hcg ölçümü gerekliliği ve taze transfer planlanan hastalara uygulanamaması gibi kendine ait kısıtlılıklara da sahiptir. *Random-start* protokolü siklusun 14–27. günleri arasında başlatılsa bile, klasik erken foliküler faz protokolleri ile kıyaslandığı zaman benzer toplam

matür oosit sayısı ve gebelik oranları vermektedir (76). Bu bulgular hem kanser hastalarında (49), hem infertil kadınlarda (77, 78) hem de oosit donörlerinde (79, 80) doğrulanmıştır. Bunların yanı sıra, *random-start* protokolü ile, daha uzun süre stimülasyon yapılması gerektiği ve daha uzun süre gonadotropin kullanılması gerektiği ortaya konmuştur (49, 76, 77, 79, 80). Başka bir çalışmada zamandan bağımsız veya klasik stimülasyonla elde edilen granüloza hücrelerinin morfolojisi, canlılığı, reseptör ekspresyonu ve steroidogenez kapasitesi benzer bulunmuştur (81). Bu sonuçlar, over stimülasyonunun menstrual siklusun farklı fazlarında da güvenle başlatılabileceğini desteklemektedir (74).

Sonuç olarak, foliküler gelişim paternini ortaya koymak üzere yapılan insan ve hayvan çalışmaları, fizyolojinin daha iyi anlaşılmasına ve menstrüel siklus üzerindeki kontrolün artmasını sağlayacak yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

1.6. Çalışmanın Özgün Katkısı

Modern ultrason teknolojisi geliştirmekte olan foliküllerin erken antral evrede dahi gözlenebilmesine imkân vermektedir. Baerwald ve ark. tarafından 2003 yılında o zamanın ultrasonografi teknolojisi ile yapılan çalışmalarda dalga modelini destekleyen gözlemler bildirilmiştir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmada gözlenen “dalga”lar tek bir interovulatar aralıkta görülmüştür ve dalgaların tekrarlanabilirliği hakkında bilgi vermemektedir.

Günümüzde, yüksek çözünürlüklü ve üç boyutlu ultrasonografi sistemleri, gelişmiş yapay zekâ destekli görüntü analiz yazılımlarıyla birlikte kullanılarak antral folikül gelişiminin ayrıntılı biçimde izlenebilmesine olanak tanımaktadır. Bu teknolojiler kullanılarak, antral folikül sayısının menstrual siklus boyunca gösterdiği değişkenlik incelenerek, foliküllerin gerçekten aralıklı dalgalar hâlinde mi yoksa birbirinden bağımsız üniteler olarak sürekli mi geliştiği ortaya konabilir. Eğer toplam antral folikül sayısında aralıklı artışlar ve azalışlar tespit edilirse dalgalar halinde geliştikleri, antral folikül sayısında takip süresi boyunca anlamlı bir değişiklik olmaz veya herhangi bir patern göstermeden artış ve azalışlar gözlenirse foliküllerin bağımsız üniteler olarak gelişim gösterdikleri sonucuna varılacaktır.

2. Amaç

2.1. Birincil Amaç

Bu çalışmada, bir grup reproduktif dönemdeki sağlıklı kadında yapılan seri ultrasonografik değerlendirmelerle antral folikülerin sayısının siklus boyunca gösterdiği değişim araştırılmak istenmektedir. Siklus boyunca folikül sayısında gözlenen değişimlerin “tek dalga modeli”, “çoklu dalga modeli” ya da “sürekli gelişim modeli”nden hangisine daha uygun olduğu nicel olarak değerlendirilecektir.

2.2. İkincil Amaçlar

Bu çalışmada yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum AMH düzeyleri gibi bireysel değişkenlerin folikül sayısındaki varyasyon üzerindeki etkisi incelenecek; böylece foliküler dinamiklerde kişisel fizyolojik farklılıkların rolü değerlendirilecektir.

Çalışmada kullanılan yapay zekâ tabanlı *Folliscan* algoritmasının manuel ölçümlerle olan korelasyonu test edilerek, sistemin klinik geçerliliği ve tekrarlanabilirliği yorumlanacaktır.

Elde edilen bulgular, over folikül gelişim dinamiklerinin anlaşılmasına katkı sağlarken, infertilite tedavilerinde over stimülasyonunun zamanlaması ve bireyselleştirilmesi açısından da önemli fizyolojik ve klinik çıkarımlar sunacaktır.

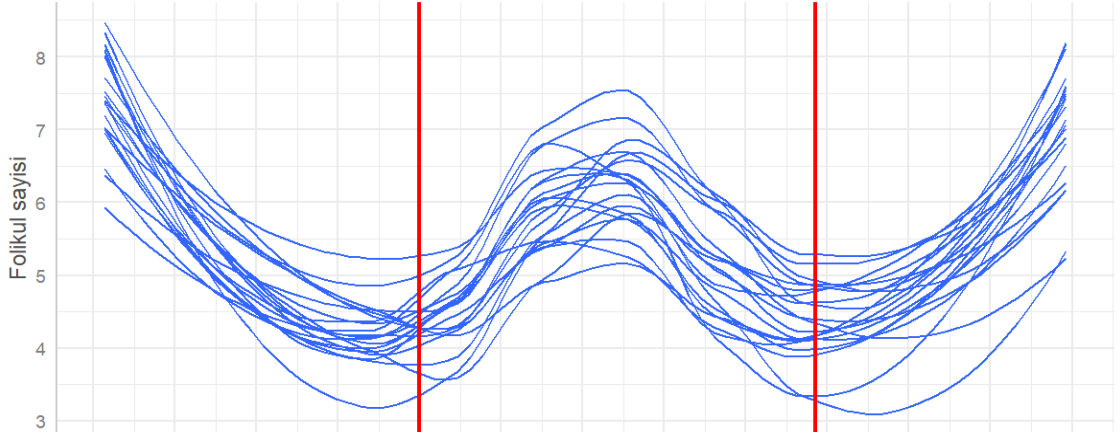
3. Gereç ve Yöntem

3.1. Çalışma Tasarımı ve Zaman Çizelgesi

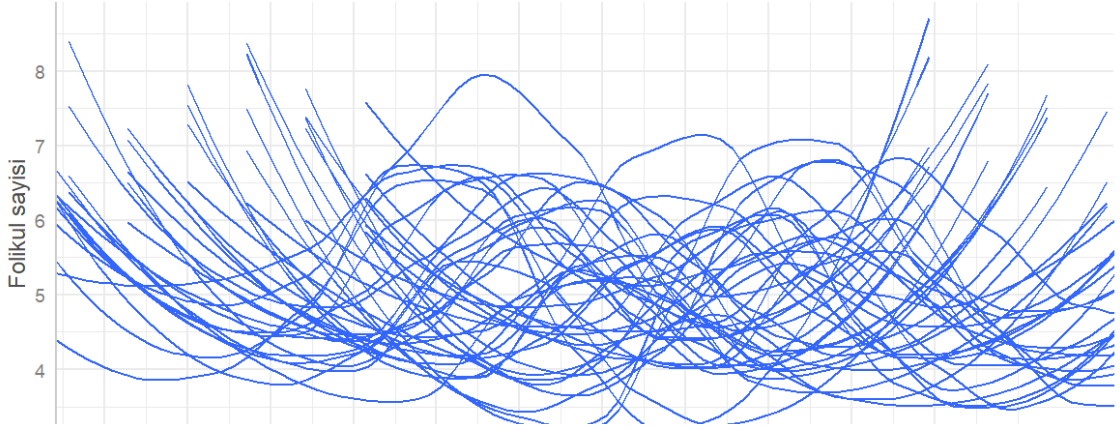
Bu çalışma prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Koç Üniversitesi Hastanesi İnfertilite Departmanı'nda yürütülmüştür. Ağustos 2024-Nisan 2025 tarihleri arasında gönüllülerin muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

3.2. Katılımcılar

Çalışmanın yürütülebilmesi için kaç gönüllü ile çalışılması gerektiği benzer insan ve hayvan çalışmalarının incelenmesi ve simülasyon çalışmaları ile bulunmuştur. Hipotetik olarak iki farklı folikülogenez süreci simüle edilmiştir. Bunların ilki, foliküllerin ilk büyümedeki seçiliminin aralıklı dalgalar halinde olduğu ("çoklu dalga modeli") ve 10mm altı antral folikül sayılarının sikluslar süresince değişeceği senaryodur (Şekil 3.1). Bu senaryoda siklus günleri ve gözlenen antral folikül sayısı sinüsoidal fonksiyona daha iyi uyum gösterecek ve



Şekil 3.1.a. Foliküler ilk seçilimin sadece erken foliküler fazda olduğu hipotetik senaryo (n=20).



Şekil 3.1.b. Foliküler ilk seçilimin siklus içerisinde çok defa olduğu senaryo (n=20).

Günler

kurulacak modelin uyum metrikleri (R², RMSE, Log-likelihood), lineer modele göre daha iyi olacaktır. Yapılan Monte-Carlo simülasyonlarında yaklaşık 20 gönüllünün 3 siklus boyunca (yaklaşık 90 gün) yapılan takiplerinin, sinusoidal paternin varlığını 95%'den fazla güçle göstermek için yeterli olduğu gösterilmiştir.

Üreme çağında, 18-38 yaş aralığında, herhangi kronik rahatsızlığı olmayan, anamnezinde düzenli (her ay 25-32 gün aralıklarla, 2-7 gün süre ile) adet gördüğünü belirten ve anamnezinde son 3 adetinin tarihleri kontrol edildiğinde düzenli adet görmüş olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 19-30 kg/m² olan, folikül gelişimini etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan, çalışma boyunca ultrasonografik muayenelere düzenli olarak devam edebilecek ve çalışmaya katılma tarihini izleyen üç ay boyunca planlı izini olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

Gebe veya emzirmekte olan, çalışmaya dahil olmadan önceki 3 aylık süreçte oral kontraseptif (doğum kontrol hapi) kullanımı olan, düzensiz adet görmekte olan (<25, >32 gün aralıklarla, adet süresi <2, >7 gün), tarama değerlendirmesi sırasında overlerinde tesadüfen patoloji tespit edilen veya ultrasonografik olarak overleri yeterli netlikte görüntülenemeyen adaylar çalışma grubuna dahil edilmemiştir. Yumurtalık rezervi folikül sayısındaki değişiklikleri tespit etmeye imkân vermeyecek kadar azalmış olan kadınlar (toplam gözlenebilir antral folikül sayısı (AFC) 10'un altında veya over rezervinin belirteçlerinden birisi olan serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi 1.5 ng/mL altında olan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Görüntüleme Protokolü

Her bir gönüllü 3 günde bir transvajinal USG ile muayene edilmiş, toplam 30 kez yapılan muayeneler ile her bir gönüllünün yaklaşık 90 günlük projeksiyondaki foliküler gelişiminin takip edilmesi mümkün olmuştur. Gönüllülerin muayenelerine adetlerinin herhangi bir gününde başlanmış ve seri USG takipleri yapılmıştır.

20 gönüllü için toplam 598 muayene gerçekleştirilmiştir. Cihazın rezolüsyon ayarları çalışma başlamadan yapılmış, transvajinal USG cine-loop

(2D/3D DICOM) görüntüleri için fotoğraflama hızı sabitlenmiş ve 598 muayenenin her biri için cihaz aynı fotoğraflama frekansında kullanılmıştır. Muayeneler, yüksek rezolüsyonlu VOLUSON S10 Ultrasonografi Sistemleri (GE Healthcare, Zipf, Avusturya) ile yapılmış ve 5-9 MHzlik transvajinal USG probu kullanılmıştır. Standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla muayenelerin büyük çoğunluğu (%96'sı) tek bir araştırmacı tarafından aynı muayene odasındaki aynı cihaz ile yapılmıştır. (Ş.H.Ş.). Muayeneler, ilk araştırmacının bulunmadığı durumlarda kurumda çalışan diğer kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından önceden ayarlanmış USG ayarları kullanılarak aynı cihazda gerçekleştirilmiştir. (S.G.Ç., C.Ü., M.A.Ö., Ş.B.Ş.). Her bir muayenede sırasıyla sağ ve sol overin tümünü kapsayacak şekilde (overin görünmediği bir kesitten başlayarak sabit hızda tek yönde tüm overin tarandığı ve yine overi içermeyen bir kesit ile biten) seri fotografik görüntülerin birleştirilmesiyle oluşan transvajinal USG cine-loop (2D/3D DICOM) görüntüleri alınmıştır. Bu görüntülerde overin tüm görüntü alanını kaplayacak şekilde merkeze alınması sağlanmıştır.

3.4. Yapay Zekâ Destekli Folikül Ölçümü

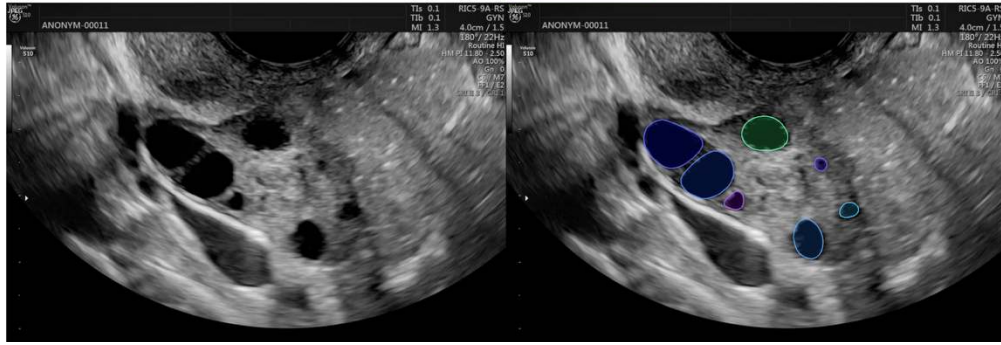
Bu çalışmada foliküllerin ölçümü alışıldığı gibi manuel olarak yapılmamıştır. Manuel folikül ölçümü, özellikle ovaryan stimülasyon protokollerinde sıkça uygulanmaktadır. Hem çok zaman alması hem de ultrasonografiyi uygulayan kişiler arasında sonuçları etkileyebilecek düzeyde değişkenlik göstermesi sebebiyle sıkça eleştirilmektedir. Bu çalışmada her ne kadar muayenelerin tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirilmesi planlanmış olsa da *Folliscan* isimli yapay zekâ destekli yazılım kullanılarak muayeneler arasında maksimum standardizasyonun sağlanması amaçlanmıştır.

Folliscan (MIM Fertility Sp. z o.o. (Varşova, Polonya) (Polonya'da kayıtlı limited şirketi)), transvajinal USG cine-loop (2D/3D DICOM) görüntülerinden folikülleri gerçek zamanlı tespit ederek ölçümlerini gerçekleştiren, tarayıcıdan bağımsız çalışan yapay zekâ destekli bir yazılımdır. Yazılım ultrasonografi cihazından bağımsız çalışmakta olup, DICOM formatındaki görüntüler üzerinde folikül analizi yapmaktadır.

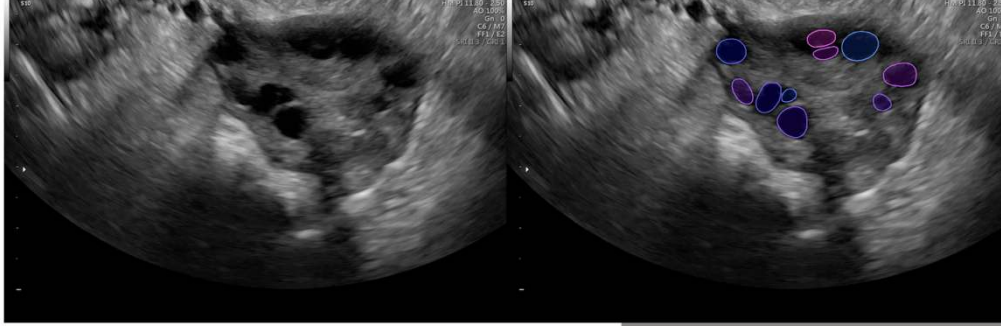
Folliscan algoritması, daha önce gerçekleştirilen çeşitli validasyon çalışmalarında doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından test edilmiştir. İlk bulgulara, retrospektif veri setlerinde yapılan analizler, yazılımın folikül çaplarını manuel ölçümlerle yüksek korelasyon düzeyinde eşleştirdiğini (%85,8 doğruluk %74,2 duyarlılık) göstermiştir (82, 83). Hatta %19,7 ölçümün sadece *Folliscan* tarafından ölçüldüğü ve daha sonra manuel ölçüm yapan kişiler tarafından folikül olduğu doğrulandığı belirtilmiştir. Bu durumun genelde manuel ölçüm sırasında overin yeterli rezolüsyonda ve yakınlıkta görüntülenmemesinden kaynaklandığı speküle edilmiştir (82). 3D/ 4D görüntüleme ile ovaryan folikülleri sayan başka bir sistem ile (SonoAVC (GE Healthcare)) *Folliscan* kıyaslandığında ise, 3D görüntülerde *Folliscan SonoAVC*'ye üstün bulunmuştur (83).

Bunlara ek olarak, prospektif doğrulama çalışmalarında *Folliscan*'in klinik rutine entegrasyonu değerlendirilmiştir. Wygocki ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, 101 hastanın 147 ultrason taraması incelenmiş, toplam 4347 folikül görüntüsü üzerinden sistemin performansı analiz edilmiştir (84). Bu çalışmada *Folliscan*, manuel olarak kontrol edildiğinde 4347 folikülün yalnız 142'sinin ekleme veya çıkartma gibi müdahale gerektirdiği görülmüştür. (3.27%, CI: 2.74-3.80) Benzer şekilde, bağımsız bir merkezde yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada *Folliscan*'in manuel ölçümlerle yüksek korelasyon gösterdiği, aynı zamanda tarama süresini anlamlı derecede (ortalama süreyi 3,5 dakikadan 6 saniyeye) kısalttığı rapor edilmiştir (85).

Yukarıdaki çalışmaların çoğu uluslararası konferanslarda sunulmuş erken dönem araştırma sonuçlarıdır. Dolayısıyla, verilerin daha geniş hasta popülasyonlarında ve nihai raporlar ile doğrulanması gereklidir. Yine de tüm bulgular genel olarak *Folliscan* yazılımının folikül tespit ve ölçümünde yüksek tutarlılık ve zaman verimliliği sağladığını göstermektedir. İnsan uzmanlara yakın doğrulukta hatta muayeneler arasında standardizasyon sağladığı için bazı



Şekil 3.2.a. Folliscan ölçüm görüntülerine örnekler.



Şekil 3.2.b. Folliscan ölçüm görüntülerine örnekler.

durumlarda daha üstün performans gösterdiği söylenebilir. Yukarıda *Folliscan* tarafından yapılmış örnek ölçümler (Şekil 3.2) sunulmuştur.

3.5. Veri Toplama ve Yönetim

Gönüllü verilerinin anonimize edilmesi muayene ile aynı gün USG cihazı üzerinden yapılmıştır. Rastgele olarak cihaz tarafından her bir gönüllüye bir numara atanmıştır. Daha sonra anonimize edilmiş bu görüntüler DICOM formatında birinci araştırmacı (Ş.H.Ş.) tarafından araştırma için özel olarak kullanılan bir hard diskte depolanmıştır. Görüntülerin saklanması ve DICOM formatında internet üzerinden *Folliscan* web sayfasına yüklenmesi işlemi manuel olarak birinci araştırmacı (Ş.H.Ş.) tarafından yapılmıştır. *Folliscan*'in üreticisi olan MIM Fertility Sp. z o.o. (Varşova, Polonya) firmasıyla katılımcı kimlik ve sağlık verileri paylaşılmamıştır.

Toplam 598 muayenenin (sağ ve sol olmak üzere 1196 cine-loop videosu) her biri birinci araştırmacı (Ş.H.Ş.) tarafından *Folliscan* web sitesi üzerinden kontrol edilmiştir. Sistemin folikül olarak değerlendirildiği ama folikül olmadığı düşünülen yapılar manuel olarak silinmiştir. Aynı şekilde folikül olmasına rağmen

folikül olarak değerlendirilmemiş olan tüm foliküller manuel olarak ölçülerek listeye eklenmiştir.

Tüm muayenelerin kontrolünün yapılmasını takiben veriler Excel formatında toplanmış ve birinci araştırmacı (Ş.H.Ş.) tarafından kilitlenmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

20 gönüllünün her biri için yaklaşık 90 gün boyunca 3 günde bir folikül sayısı ölçümleri yapılmış ve 2-10 mm arasında olan toplam folikül sayıları (AFC) kaydedilmiştir. Böylece her biri için zamana bağlı değişimi ayrıntılı biçimde izlemeyi sağlayan, ölçüm gürültüsü düşük ancak biyolojik çeşitliliğin yüksek olduğu veri dizileri (zaman serileri) oluşturulmuştur. Bireyler arası karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla her bir gönüllünün AFC değerleri, 0. gündeki ölçüm temelinde ölçeklenmiştir. Böylece analizler, popülasyon düzeyindeki mutlak rezerv farklarından bağımsız olarak, her gönüllünün kendi başlangıç değerine göre zamansal değişimi üzerinden yürütülmüştür.

Ham zaman serileri öncelikle uzun dönemli artış veya azalış eğilimlerinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla trendden arındırılmış, ardından serilerin başlangıç ve bitiş noktalarındaki keskin değişimlerin frekans analizini bozmasını önlemek için pencerelenmiştir. Ardından, elde edilen dengelenmiş seriler R programında frekans alanında spektrum tahmincisi ile incelenmiş ve AFC’de düzenli döngüsel bileşenlerin (periyodik paternlerin) varlığı araştırılmıştır.

AFC değişimlerinin zamansal yapısı iki aşamada incelenmiştir. İlk olarak, her kişinin ardışık ölçümler arasındaki bağımlılığını değerlendirmek amacıyla önceki 12 ölçümle olan ilişki (yaklaşık 36 gün) otokorelasyon fonksiyonları (ACF) ile hesaplanmıştır (*Lag12*). Bu sayede kısa vadeli bellek, ortalamaya dönüş eğilimi ve olası döngüsel (osilatuvar) paternler araştırılmıştır.

İkinci olarak, popülasyon düzeyinde AFC’nin zamansal örüntüsünü niceliksel olarak belirlemek için doğrusal karma etkili modeller (*linear mixed-effects models*) kurulmuştur. Bu modellerde her gönüllüye özgü rassal kesişim (*random intercept*) tanımlanmış; zamanın deterministik eğilim fonksiyonu ise doğrusal veya ikinci dereceden polinom, farklı serbestlik derecelerine sahip doğal

kübik *spline*¹'lar ya da fizyolojik olarak olası döngü uzunluklarına karşılık gelen *Fourier* (sinüzoidal) genişlemeleri biçiminde ifade edilmiştir. Modellerin uyum iyiliği *Akaike* Bilgi Kriteri (AIC), *Bayesyen* Bilgi Kriteri (BIC), *marginal R²*, artık standart sapması ve karekök ortalama hata (RMSE) gibi ölçütler kullanılarak karşılaştırılmıştır (86, 87).

AFC ölçümleri sabit aralıklarla toplandığından, artıkların seri bağımlılığını modellemek amacıyla her gönüllünün AFC grafiğine AR(1) (birinci dereceden otoregresif) korelasyon yapısı dahil edilmiştir. Bu yapı, birbirini izleyen ölçümler arasında süreklilik olduğunu ve sürecin ortalamaya doğru geri dönme eğiliminde bulunduğunu varsaymaktadır. Matematiksel olarak bu yaklaşım, ayrık zamanlı Ornstein–Uhlenbeck sürecine denk düşmektedir.

Tüm istatistiksel analizler R yazılımı (sürüm 4.5.1) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.7. Etik ve Ekonomik Hususlar

Çalışmanın Etik Kurul onayı 22.03.2024 tarihinde alınmıştır (2024.097.IRB1.009). (Ekte onay belgesi sunulmuştur: Ek-1.) Bilgilendirilmiş olur formu alınması prosedürü seri ultrasonografik takiplerden önce ve tek basamaklı olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı, konuyla ilgili önceki araştırmaların sonuçları ve çalışma prosedürü gönüllülere anlayabilecekleri açık bir dille Türkçe bir formda sunulmuş, hastanın bu onam formunu okuması sağlanmış, soruları karşılıklı sözel olarak yanıtlanmış ve katılmayı kabul etmeleri halinde formu imzalamaları istenmiştir.

Çalışma için seçilen gönüllülere, 3 ay boyunca 3 günde 1 kez, toplam 30 kez transvajinal ultrason ile muayene olmaları karşılığında 12000 TL ödeme yapılmıştır. Bu ödemenin sponsorluğunu TSRM (Türk Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği) üstlenmiştir. Ödemeyi alabilmek için gönüllülerin toplamda 30 kez olan muayenelerinin %80'ine, yani en az 24 muayeneye katılmaları zorunlu tutulmuştur. Ödeme detaylarına bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda yer verilmiş ve karşılıklı olarak imzalanmıştır.

¹ Doğal kübik spline, zaman eksenini belirli aralıklara bölen ve her aralıkta üçüncü dereceden polinomlar kullanarak pürüzsüz bir eğri üreten esnek bir modelleme yaklaşımıdır.

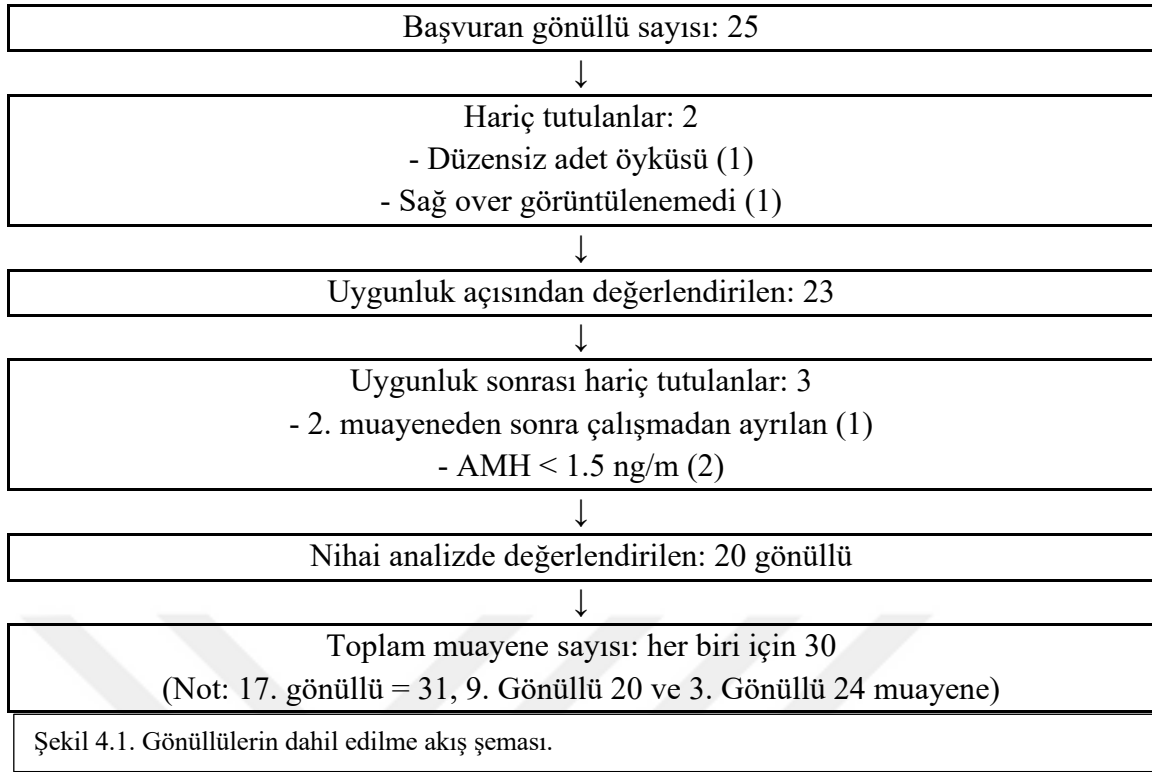
Ödemeye ek olarak çıkan ek maliyetler, yapılan tüm muayeneler için, muayenede kullanılan prezervatif, muayene eteği, muayenede araştırmacının kullanacağı eldivenler ve muayene bitiminde temizlik için kullanılacak alkollü mendil ücretleridir. Ayrıca katılımcıların her birine çalışmaya başlarken bir kez serum AMH düzeyi tayini yapılmıştır. Bu maliyetleri Koç Üniversitesi Hastanesi karşılamıştır. Kullanılacak olan ultrasonlar halihazırda Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde gün boyu açık olan ve kullanılan cihazlar olduğu için ek maliyeti yoktur.

Bu çalışma amacıyla *Folliscan* kullanımı için MIM Fertility Sp. z o.o. (Varşova, Polonya) ücret talep etmemiştir.

4. Bulgular

4.1. Katılımcı Temel Özellikleri

Gönüllüler, bu çalışma için yapılan duyurulara başvuruda bulunan 25 kişi arasından seçilmiştir. Bir gönüllü anamnezi detaylandırıldığında aslında düzenli adet görmüyor olduğu için, bir gönüllü ise sağ overi transvajinal USG ile net olarak değerlendirilemediği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Dahil edilmesi planlanan 23 gönüllüye çalışma prensiplerinin anlatılması ve bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmasını takiben seri muayenelere başlanmış ve serum AMH ölçümü planlanmıştır. Bir gönüllü ikinci muayenesinden sonra çalışmadan ayrılmak istediğini belirttiği için çalışmadan çıkartılmıştır. 2 gönüllü AMH değeri 1.5 ng/mL'nin altında olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak 20 gönüllünün muayenelerine devam edilmiştir. Her bir gönüllüye 30 muayene yapılmıştır. İstisna olarak, 17. gönüllüye 31 kez muayene yapılmıştır. 9 numaralı gönüllünün 27. muayenesinde ve 3 numaralı gönüllünün ise 30. muayenesinde intrauterin gebelik kesesine rastlanmıştır. Bu durumda gebelik öncesi foliküler patern değişeceği için, son dominant folikülün ovule olmasını takiben olan muayeneler dışlanmıştır. Sonuç olarak 9. Gönüllünün 20, 3. Gönüllünün ise 24 muayenesi analizlere dahil edilmiştir. Gönüllü seçimi şemasına (Şekil 4.1) aşağıda yer verilmiştir.



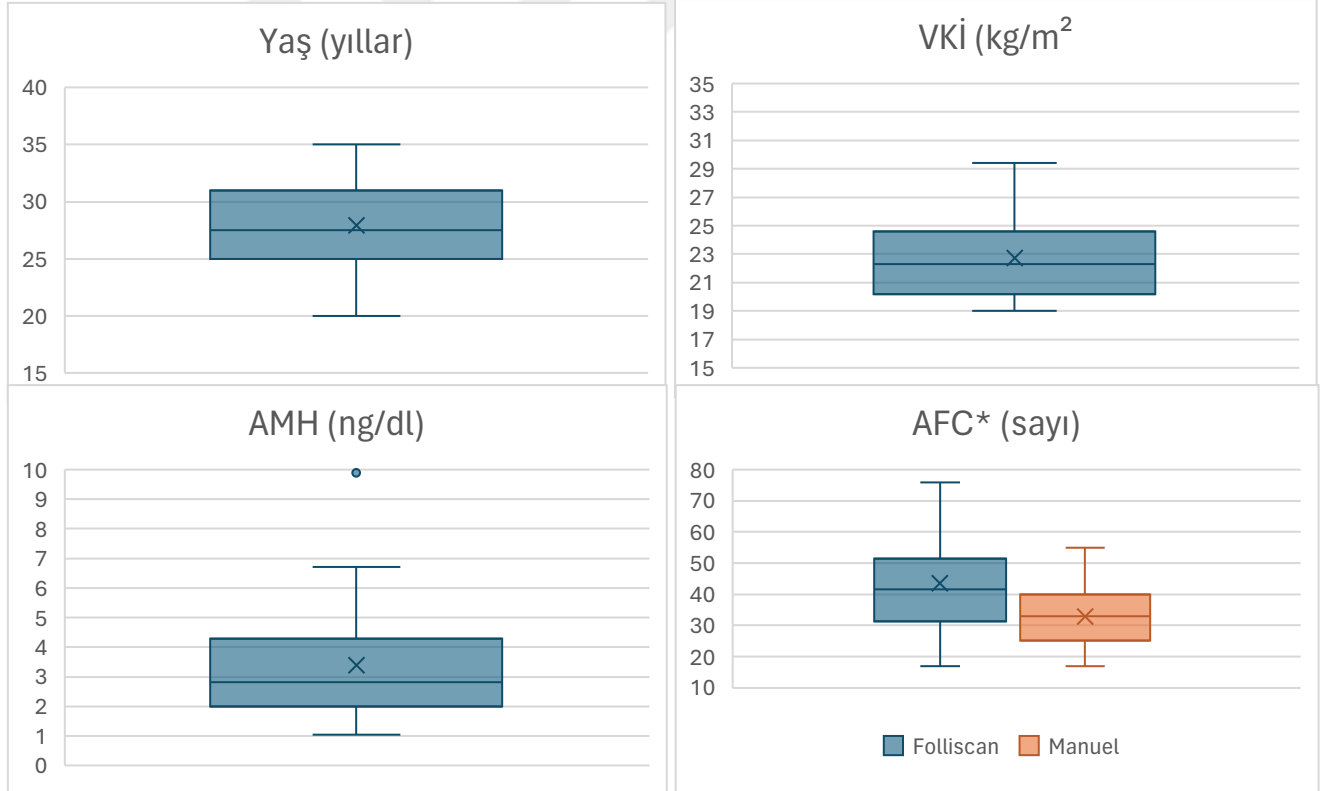
Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin demografik bilgileri, ilk muayenedeki AFC ve AMH değerleri ilgili tablo (Tablo 4.1) ve şekil (Şekil 4.1) ile sunulmuştur. Çalışmaya toplam 20 gönüllü kadın dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $27,9 \pm 4,4$, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise $22,7 \pm 3,1$ kg/m² olup, grubun büyük kısmının 30 yaş altında normal kilo aralığında yer aldığı görülmüştür. Serum AMH tüm katılımcılarda adetlerinin 3 ila 5. günlerinde ölçülüp aynı laboratuvar da değerlendirilmiştir (Koç Üniversitesi Hastanesi). AMH medyan değeri 2,83 (2,04–3,68) ng/mL, ilk muayenede ölçülen antral folikül sayısı (AFC) ise *Folliscan* ile medyan 41,5 (31,8–50,5), manuel olarak 33,0 (25,0–39,3) olarak hesaplanmıştır.

Obstetrik öykü açısından değerlendirildiğinde, katılımcıların %65'i hiç gebelik geçirmemiş (gravite 0), %20'si bir ve %15'i iki kez gebelik öyküsüne sahiptir. Benzer şekilde, %75'i nullipar, %20'si bir ve %5'i iki doğum yapmıştır. Katılımcıların %65'i sigara kullanıcısı olduğunu belirtmiştir.

Tablo 4.1. Anonimize edilmiş 20 gönüllü için demografik verilerin incelenmesi.

Yaş (yıllar)	Mean $\pm$ SD: 27,9 $\pm$ 4,4
VKİ (kg/m ²)	Mean $\pm$ SD: 22,7 $\pm$ 3,1
AMH (ng/mL)	Median (IQR): 2,83 (2,04–3,68)
AFC*(sayı, Folliscan)	Median (IQR): 41,5 (31,8–50,5)
AFC*(sayı,manuel)	Median (IQR): 33,0 (25,0–39,3)
Gravite (%)	0: 13(65%) 1: 4 (20%) 2: 3 (15%)
Parite (%)	0: 15 (%75) 1: 4 (%20) 2: 1 (%5)
Sigara kullanımı (%)	Evet: 13 (%65) Hayır: 7 (%35)

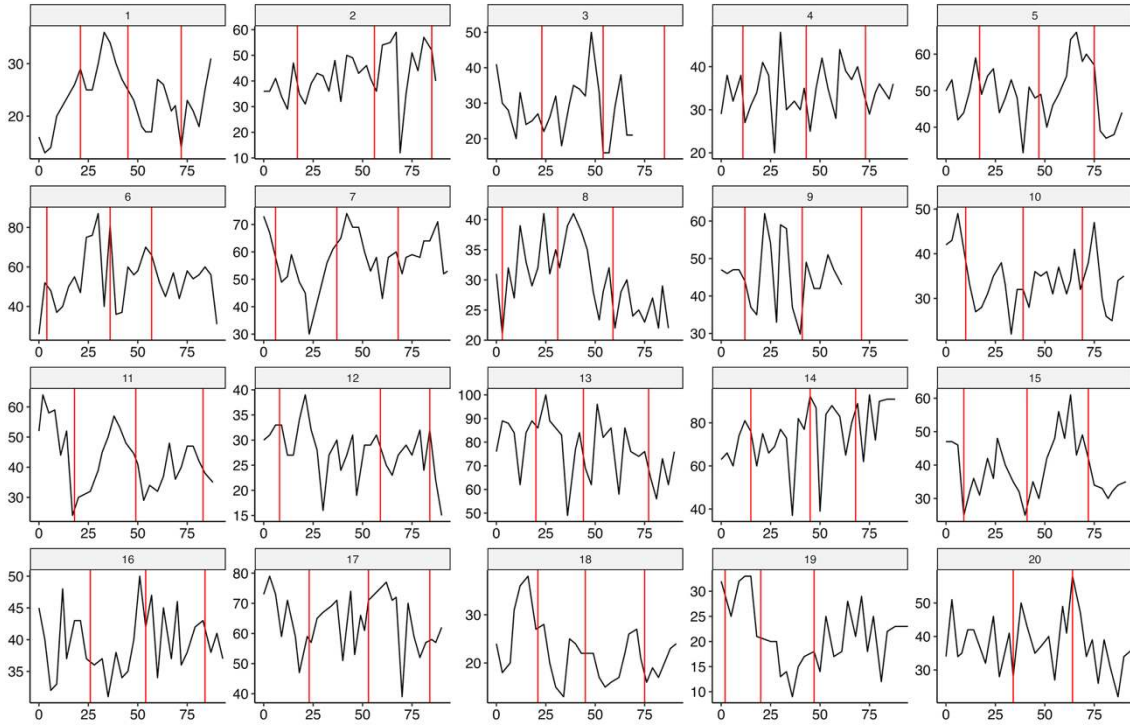
VKİ: vücut kitle indeksi, AMH: anti-Müllerian hormon, AFC: antral folikül sayısı (2-10mm arasında ölçülen foliküller) *: ilk muayene için



Şekil 4.2. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), AMH ve AFC için kutu-bıyık grafiği. Kutu: 25. ve 75. persentilleri (IQR), ortadaki çizgi: medyan değer, bıyıklar (whiskers): minimum ve maksimum değerler ve çarpı işareti: ortalama değeri gösterir. AMH: anti-Müllerian hormon, AFC: antral folikül sayısı (2-10mm arasında ölçülen foliküller) *: ilk muayene için

Genel olarak çalışma grubunun, reproduktif dönemde yer alan, klinik olarak heterojen ancak genel sağlık durumu iyi olan bir popülasyonu temsil edebileceği düşünülmüştür.

4.2. Folikül Sayısı Değişim Gözlemleri



Şekil 4.3. 20 gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerdeki 2-10 mm toplam folikül sayıları. X eksen: muayene edilen günler, Y eksen: toplam antral folikül sayısı, Kırmızı çizgiler: ilk menstrüasyon günleri

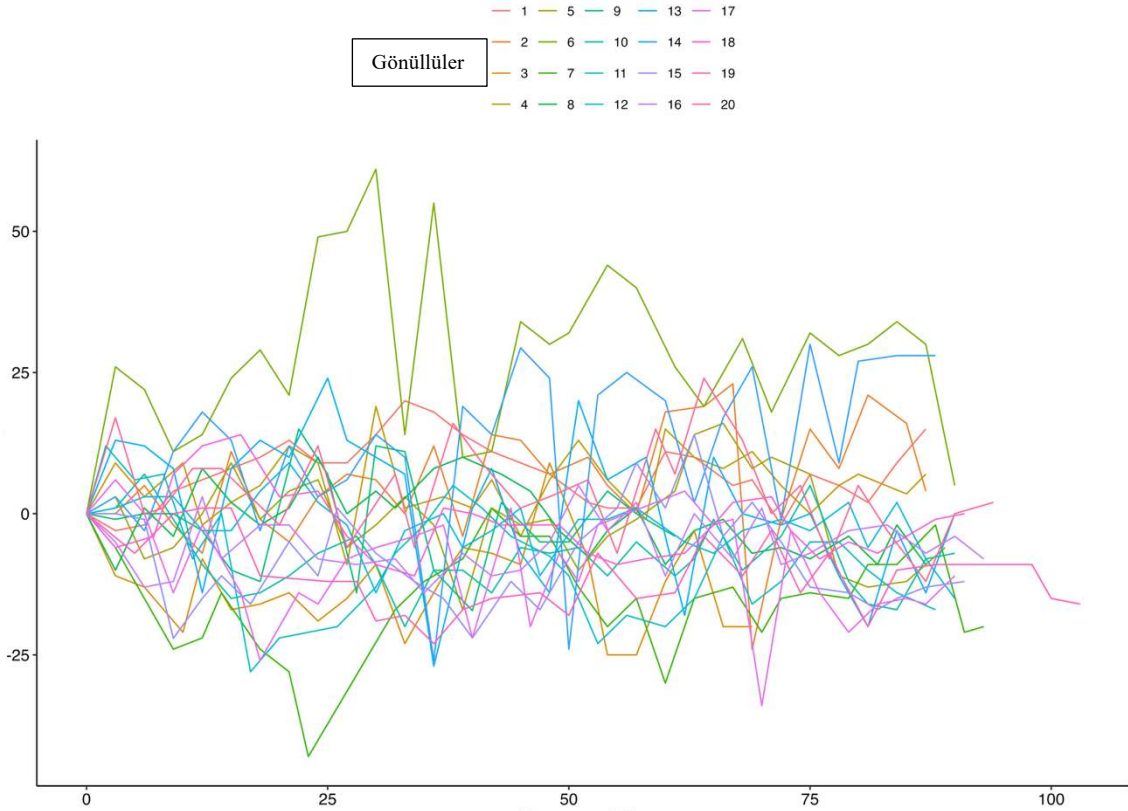
Toplam 598 muayenede her iki overde tespit edilen toplam 2-10 mm folikül sayısı grafikler ile gösterilmiştir (Şekil 4.3). Her gönüllünün yaklaşık 3 menstrüel siklusunu içeren bu muayenelerde toplam sayı değişimleri gözlemsel olarak belirli bir patern göstermeksizin aralıklı olarak artış ve azalışlar göstermiştir.

4.3. Dalga vs. Sürekli Patern Analizleri

Çalışmanın amacı, AFC'nin bir döngüsellik (örneğin menstrüel döngü benzeri bir ritim) gösterip göstermediğini, öngörülebilir bir eğilim içerip içermediğini ya da sürecin esasen rastlantısal dalgalanmalar tarafından mı yönlendirildiğini belirlemektir.

Bireyler arası karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla her hastanın AFC değerleri, ilk muayenedeki toplam AFC'sinden fark alınarak aynı noktadan başlayarak üst üste ifade edilmiştir (Şekil 4.3). 0 noktası, her bireyin kendi başlangıç düzeyini temsil etmektedir. Böylece analizler, popülasyon düzeyindeki mutlak rezerv farklarından bağımsız olarak, her gönüllünün kendi başlangıç değerine göre zamansal değişimi üzerinden yürütülmüştür.

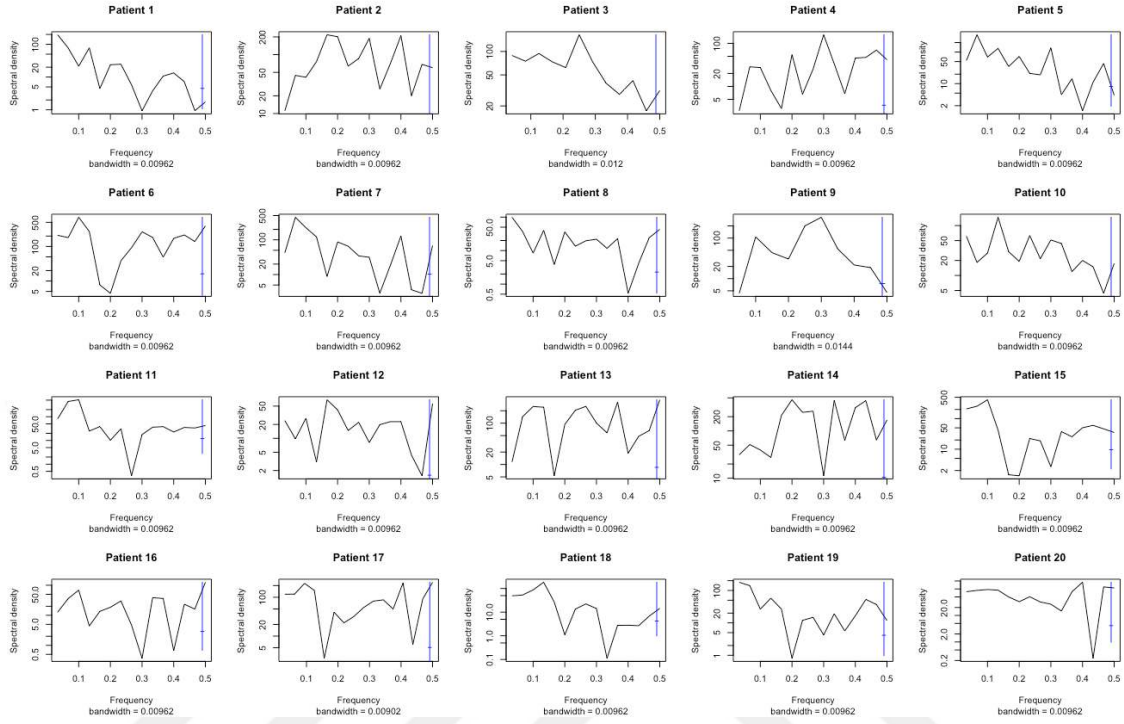
Grafik incelendiğinde, çizgilerin sıfır etrafında düzensiz biçimde dalgalandığı görülmektedir. Yani AFC bazı günlerde artıp, bazı günlerde azalmakta fakat düzenli bir ritim göstermemektedir. Belirgin toplu bir yukarı veya aşağı eğilim görülmemesi ortak bir trend olmadığını göstermektedir. Bazı gönüllülerde dalgalanmaların daha geniş (örn. 5. ve 13. gönüllünün grafiği gibi)



Şekil 4.3. 20 gönüllünün antral folikül (AF) düzeylerindeki değişimi tek grafikte göstermektedir. Her gönüllü için başlangıç değerine göre ölçeklendirme yapıldıktan sonra, değerler sıfır etrafında düzensiz biçimde dalgalanmıştır. X eksen: muayene edilen günler, Y eksen: AFC değişimi

bazılarında daha dar olması (örn. 4. ve 20. gönüllülerin grafiği gibi) varyasyonun büyüklüğü hakkında fikir vermektedir.

Gözlemsel verilerin matematiksel olarak doğrulanması ve dalgalanmaların periyodik olup olmadığını anlamak için frekans (spektrum) analizi yapılmıştır (Şekil 4.4).

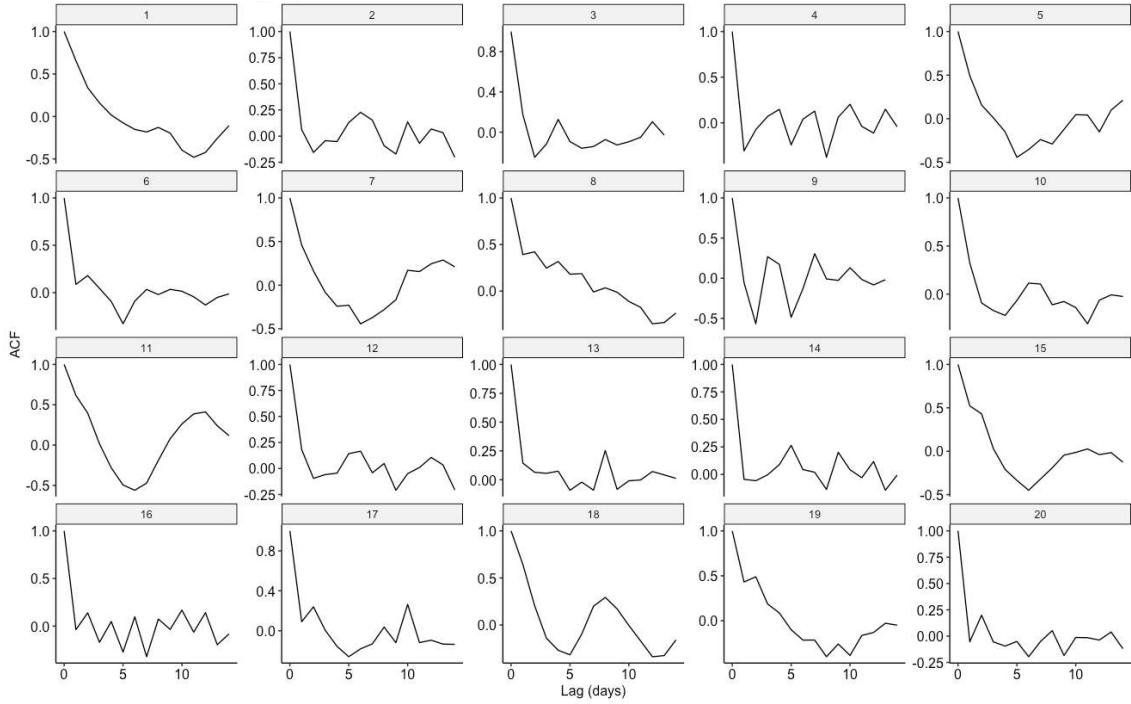


Şekil 4.4. 20 gönüllünün spektral yoğunluk grafikleri. X eksen: frekans, Y eksen: sinyal gücü. Gönüllüler arasında belirgin bir ortak tepe frekansı görülmektedir; bu durum AFC’de periyodik bir döngü yerine rastlantısal dalgalanmaların baskın olduğunu göstermektedir.

Spektrum analizinde hiçbir gönüllüde belirgin bir frekans tepe noktası saptanmamıştır. Olası periyodik bileşenler dar ve sabit bir frekansta toplanmamış, bunun yerine farklı frekanslara yayılmıştır. Eğer AFC gerçekten belli bir biyolojik ritme sahipse, örneğin her 14 günde bir tekrar eden bir döngüye sahipse, spektrum grafiğinde her hastada bu frekansta dar ve sivri bir tepe görülürdü. Bu tepeler, tüm bireylerde birbirine yakın frekanslarda (örn. 0,07–0,08 civarı, 14 günlük bir döngüye denk gelen aralıkta) toplanırdı. Ayrıca, bazılarında bu temel frekansın katlarında, yani harmoniklerinde (örn. 14, 28 gün gibi) ikinci veya üçüncü tepe noktaları da belirebilirdi.

Ancak mevcut analizde durum farklıdır. Gönüllülerin spektrum eğrileri dar ve belirgin olmaktan ziyade geniş, yayılmış ve düzensizdir. Her gönüllünün spektrum eğrisi birbirinden farklı konumlarda tepeler göstermektedir; örneğin 3. gönüllünün tepe noktası 0,2 civarındayken, 7. gönüllünün 0,3, 9. Gönüllünün ise 0,15 civarındadır. Hatta bazı kişilerde anlamlı hiçbir tepe görülmektedir. Bu da

olası bir düzenli aralık var olsa bile, bunun bireyler arası değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4.5. 20 gönüllünün 0. güne göre ölçeklendirilmiş AFC değerlerinin otokorelasyon fonksiyonu(ACF). X eksen: gecikme ($Lag\ 1 \approx 3$ gün), Y eksen: otokorelasyon katsayısı. Neredeyse tüm gönüllülerde $Lag\ 1$ 'den $Lag\ 3-4$ 'e kadar hızlı bir azalma izlenmekte, sonrasında korelasyonlar sıfıra yaklaşmaktadır. Hiçbir grafikte pozitif-negatif dalgalanma veya tekrarlayan osilasyon gözlenmemiştir.

Üç günde bir yapılan AFC ölçümleri tekrarlayan yapıda olduğu için sonuçlar birbirinden bağımsız değildir. Her gönüllünün AFC zaman serisinde ardışık ölçümler arasındaki bağımlılık yapısı, otokorelasyon fonksiyonları (ACF) aracılığıyla incelenmiştir (Şekil 4.5). Bu analiz, AFC'deki kısa ve orta vadeli hafızayı, olası periyodik davranışları ve ortalamaya dönüş eğilimini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Ölçümler üçer günlük aralıklarla alındığından, $Lag\ 1 \approx 3$ gün, $Lag\ 4 \approx 12$ günlük aralığı ifade etmektedir.

Gerçek bir biyolojik ritim, örneğin menstrüel döngü gibi 28 günlük bir periyot veya 14 günlük bir periyot var olsaydı, ACF grafikleri pozitif ve negatif korelasyonların düzenli biçimde birbirini izlediği tekrarlayan dalga yapıları gösterirdi. Her 4-5 lag 'de bir tekrarlayan zirve-çukur örüntüsü, belirgin bir periyodisite göstergesi olurdu.

Yapılan analizlerde, hiçbir gönüllüde periyodik osilasyon veya tekrarlayan ACF dalgaları görülmemiştir. Bununla birlikte, yirmi hastanın tamamında ACF eğrileri benzer biçimde seyretmiştir:

- *Lag 1*'de orta-yüksek pozitif korelasyon (örneğin $r \approx 0.4-0.7$),
- *Lag 3-4* civarında hızlı düşüş ve sıfıra yaklaşma,
- Sonraki *lag*'lerde küçük, düzensiz salınımlar,
- Pozitif-negatif tekrarlayan dalgaların yokluğu gözlenmiştir.

Bu örüntü, ölçümlerin kısa vadede ilişkili ancak uzun vadede bağımsız olduğunu göstermiştir. Bu yapı, klasik *AR(1)* ya da *Ornstein-Uhlenbeck (OU)* tipi süreçlerle uyumludur: Bugünkü AFC değeri, bir önceki ölçümle ilişkilidir ancak bu etki birkaç ölçüm aralığında (yaklaşık 9-12 gün) hızla sönümlenir. Süreç, “ortalamasına dönen” yani geçici sapmaların ardından temel seviyeye geri dönen bir davranış sergilemektedir. Dolayısıyla, AFC'nin zamansal dinamikleri döngüsel bir biyolojik ritimden ziyade rastlantısal, kısa ömürlü dalgalanmalar şeklindedir.

AFC'nin bir önceki ölçümlerle ilişkisi incelendikten sonra, zaman içinde gösterdiği eğilimi incelemek için karma etkili modeller oluşturulmuştur (Tablo 4.2). İlk olarak, *linear_rs* modeli, zamanla doğrusal bir ilişki varsayarak:

$f(t) = \beta_0 + \beta_1 t$ biçiminde tanımlanmıştır. Bunu izleyen *quad_rs modeli*, olası eğrisel değişimleri yakalayabilmek için ikinci dereceden (*quadratic*) bir terim ekleyerek $f(t) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2$ biçiminde formüle edilmiştir.

Daha esnek biçimler elde etmek amacıyla, *ns4_rs*, *ns5_rs* ve *ns6_rs* olarak adlandırılan doğal kübik *spline* modelleri kullanılmıştır. Bu modeller, sırasıyla 4, 5 ve 6 serbestlik derecesine sahip olup, zaman fonksiyonunu pürüzsüz ve sürekli bir eğri olarak temsil etmektedir. Böylece, AFC'nin doğrusal olmayan ancak düzenli biçimde değişen eğilimleri test edilmiştir.

Tablo 4.2. AFC'nin zamana bağılı değişimini açıklamak için kullanılan farklı fonksiyonları temsil etmektedir. Bu fonksiyonların AFC değişimleri ile benzerlikleri; *AIC*, *BIC*, *R² marginal*, *RMSE* ve *σ (Sigma)* ölçütleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Fonksiyon	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>	<i>R² marginal</i>	<i>RMSE</i>	<i>Sigma</i>
<i>linear_rs</i>	4356.829	4383.059	0.004	8.983	9.226
<i>quad_rs</i>	4358.451	4389.052	0.005	8.980	9.231
<i>ns4_rs</i>	4358.596	4397.940	0.008	8.948	9.214
<i>ns5_rs</i>	4359.803	4403.519	0.009	8.942	9.216
<i>ns6_rs</i>	4350.477	4398.565	0.018	8.846	9.128
<i>sincos7_rs</i>	4352.790	4396.506	0.008	8.862	9.115
<i>sincos14_rs</i>	4349.844	4393.560	0.010	8.837	9.090
<i>sincos28_rs</i>	4349.190	4392.906	0.011	8.832	9.085
<i>sincos_complex</i>	4351.014	4403.473	0.009	8.815	9.083
<i>AR(1) + Splines</i>	4293.966	4328.939	0.007	8.671	8.850

AFC: antral folikül sayısı, AIC: Akaike bilgi kriteri, BIC Bayesian bilgi kriteri, RMSE: kök ortalama kare hatası. Tabloya göre, AR(1) + spline modeli en düşük AIC (4293.97) ve BIC (4328.94) değerlerini göstererek diğer tüm alternatiflere minimal

Ayrıca, AFC'de olası döngüsel veya ritmik bileşenlerin varlığını değerlendirmek için *sincos7_rs*, *sincos14_rs* ve *sincos28_rs* modelleri kullanılmıştır. Bu sinüs-kosinüs (Fourier) temelli modeller, sırasıyla 7, 14 ve 28 günlük potansiyel periyotları temsil etmekte ve AFC'nin belirli bir zaman aralığında tekrarlayan bir ritim izleyip izlemediğini test etmektedir. Bunlara ek olarak, *sincos_complex* modeli, farklı periyotların bir arada bulunabileceği varsayımıyla daha esnek bir *sin/cos* kombinasyonu denemektedir.

Son olarak, *AR(1) + Splines* modeli oluşturulmuştur. Bu model, spline yapısının sağladığı esnek zaman fonksiyonuna ek olarak, AR(1)'i incelemekte, böylece ardışık ölçümler arasındaki bağımlılığı dikkate alarak seri korelasyonun etkisini modele dahil etmektedir.

Model karşılaştırmalarında beş temel ölçüt kullanılmıştır (86, 87):

- AIC (*Akaike Information Criterion*), model uyumu ile karmaşıklığı birlikte değerlendirir; değerin düşük olması, veriye daha iyi uyum anlamına gelir.
- BIC (*Bayesian Information Criterion*) de benzer şekilde çalışır, ancak parametre sayısına daha duyarlı ve modelin karmaşıklığına karşı daha

seçicidir. Bu nedenle özellikle yalın modellerde düşük BIC değeri daha uygun kabul edilir.

- $R^2_marginal$, yalnızca sabit etkilerin (zamana ait genel eğilimin) açıkladığı varyans oranını gösterir; düşük değerler, zamanın AFC üzerindeki etkisinin zayıf olduğunu belirtir.
- RMSE (Kök Ortalama Kare Hatası), modelin tahminleriyle gözlemler arasındaki farkların ortalama büyüklüğünü ifade eder; küçük değer daha iyi tahmin gücüne işaret eder.
- σ (sigma) modelin açıklayamadığı rastlantısal değişkenliğin büyüklüğünü gösterir; küçük sigma, daha az hata ve daha iyi uyum anlamına gelir.

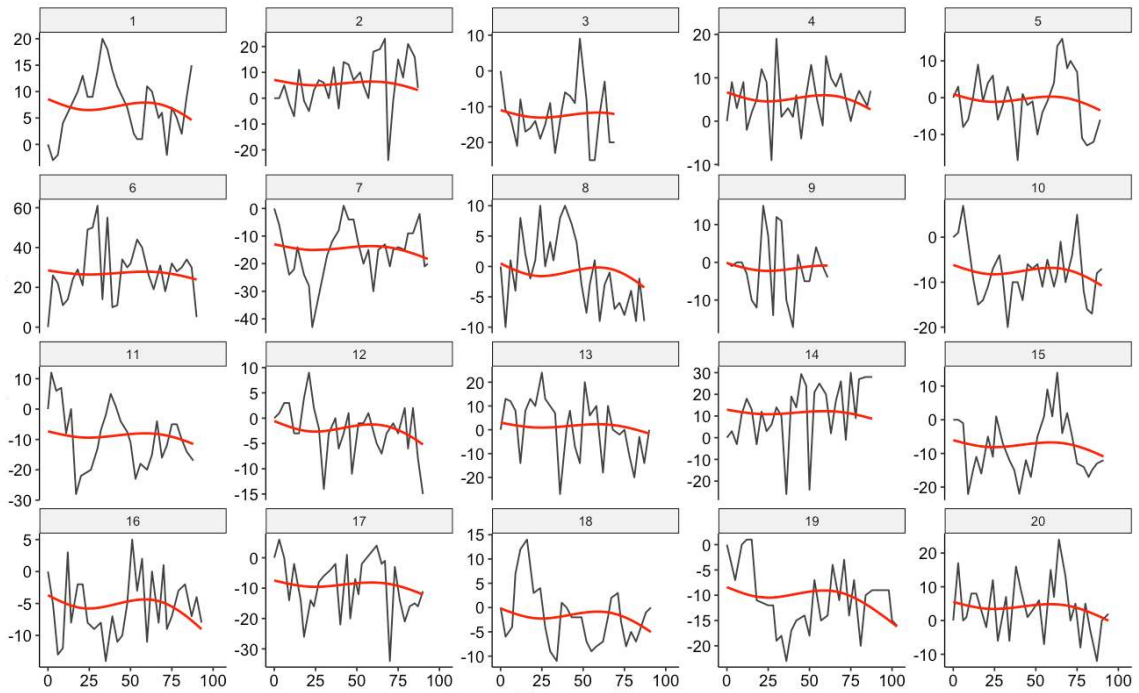
Model karşılaştırma sonuçları, AFC'nin zamana bağlı yapısında belirgin bir eğilim veya döngüsellik bulunmadığını ortaya koymaktadır. En düşük AIC (4293), BIC (4329), RMSE (8.67) ve σ (8.85) değerlerine sahip $AR(1) + spline$ modeli, diğer alternatiflerden yalnız minimal olarak daha iyi uyum göstermiştir. Bu durum, AFC ölçümlerinin birbirinden bağımsız olmadığını, ardışık gözlemler arasında kısa vadeli bir bağımlılığın bulunduğunu göstermektedir. Matematiksel olarak: $AFC_{i,t} = f(t) + u_i + \rho(AFC_{i,t-1} - f(t-1)) + \epsilon_{i,t}$ biçiminde ifade edilen bu yapı, ρ parametresi aracılığıyla gecikmeli bağımlılığı modele dahil etmektedir.

Zamana ait deterministik eğilim fonksiyonlarının açıklayıcılığı son derece düşüktür. $R^2_marginal$ değerleri 0.004 ile 0.018 arasında değişmektedir. En esnek $spline$ modeli ($ns6$) dahi %1,8 oranında açıklama gücü göstermiş, $AR(1) + Spline$ modeli ise bu oranı %0,7 düzeyine düşürmüştür. Dolayısıyla, zamanın AFC üzerindeki etkisi istatistiksel olarak önemsizdir; her hasta, kendi ortalaması etrafında bireysel ve rastlantısal dalgalanmalar sergilemektedir.

Eğrisel spline modelleri doğrusal modele göre yalnızca minimal bir iyileşme sağlamıştır (AIC farkı ≈ 6) Bu da AFC'de var olabilecek olası doğrusal olmayan trendin çok zayıf ve biyolojik açıdan önemsiz olduğunu göstermiştir. Benzer biçimde, 7, 14 ve 28 günlük periyotları test eden sinüs-kosinüs (Fourier) modelleri ile daha karmaşık sin/cos kombinasyonları da model uyumunu geliştirmemiştir (AIC ≈ 4350 , $R^2 \approx 0.01$). Eğer AFC belirli bir haftalık, iki haftalık veya aylık ritme sahip olsaydı, bu modeller daha üstün performans gösterirdi.

Ancak tüm bu yaklaşımların başarısız olması, AFC’de tekrarlayan bir döngüsel yapının bulunmadığını güçlü biçimde ortaya koymaktadır.

Biyolojik açıdan bu bulgular, AFC’nin zaman içinde düzenli bir artış veya azalış eğilimi göstermediğini, olası fizyolojik ritimlerin (7, 14 veya 28 gün gibi) saptanmadığını ve her hastanın kendi “gürültü düzeyinde” dalgalandığını göstermektedir. AR(1) yapısı, kısa süreli bağımlılığın varlığını doğrulamakta; bugünkü ölçüm bir öncekiyle ilişkili olsa da bu ilişki birkaç gün içinde hızla ortadan kalkmaktadır.



Şekil 4.6. 20 gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerdeki 2-10 mm toplam folikül sayılarının $AR(1)+Spline$ ile gösterilmesi. X eksen: muayene edilen günler, Y eksen: toplam antral folikül sayısı, Kırmızı çizgiler: $AR(1)+Spline$ fonksiyonu. Modelden elde edilen tahminler, AFC’nin bireyler arasında veya zaman içinde belirgin bir eğilim ya da periyodik yapı göstermediğini ortaya koymuştur. Kırmızı model eğrilerinin düz seyretmesi, uzun dönemli bir trendin bulunmadığını; gözlenen dalgalanmaları takip etmemesi ise düzenli bir döngüsellüğün mevcut olmadığını göstermektedir.

Diğer fonksiyonlardan sadece minimal olarak daha iyi uyum sağlamış olan $AR(1)+Spline$, bireysel gerçek toplam antral folikül sayısı değişimlerinin zamana bağlı grafiklerinde denenmiştir (Şekil 4.6). Kırmızı çizginin çoğu gönüllüde yatay seyretmesi, zaman içinde anlamlı bir artış veya azalış eğilimi olmadığını, yani uzun dönemli bir trend bulunmadığını göstermektedir. Modelin kırmızı eğrileri

gözlemlerdeki kısa vadeli dalgalanmaları izlememekte, bu da AFC'nin tekrarlayan bir ritim ya da periyodik döngü içermediğini ortaya koymaktadır.

Farklı ama birbiriyle tutarlı modellemeler; spektral (frekans) analizi, otokorelasyon analizi ve karma etkili modeller, düzensiz bir süreç ortaya koyarak, aynı sonuçlara işaret etmektedir:

4.3.1. AFC tutarlı bir döngüsel patern göstermemektedir.

Frekans (spektrum) analizlerinde hiçbir gönüllüde belirgin bir tepe noktası gözlenmemiştir. Eğer 28 günlük veya 14 günlük bir döngü mevcut olsaydı, bu güçlü bir spektral tepe olarak ortaya çıkardı; ancak 20 hastanın hiçbirinde bu tür bir bulgu saptanmamıştır. Sinüzoidal terimleri (7–35 günlük periyotlara karşılık gelen Fourier bileşenleri) içeren karma etkili modeller, döngüsel olmayan düzgün modellere kıyasla daha iyi uyum göstermemiştir (AIC farkı ≈ 6).

Bireysel spektral yoğunluk grafikleri, düz veya gürültülü spektrumlar sergilemiş olup, bu durum stokastik süreçlerin tipik özelliğidir.

4.3.2. AFC dalgalanmaları esas olarak rastlantısal, kısa dönemli değişkenlikten kaynaklanmaktadır.

Günler içindeki değişim serisi, bir muayeneden diğerine düzensiz ve keskin sıçramalar içermektedir. En iyi uyum gösteren model ($AR(1) + spline$), toplam varyansın yalnızca yaklaşık %0,7'sini açıklamaktadır ($R^2_{marginal}$). $AR(1)$ ile yapılan simülasyonlar düzgün ve kararlı eğriler üretirken, gerçek veriler ani ve düzensiz değişimler göstermektedir. Bu da varyasyonun büyük kısmının yapısal değil, gürültü (rastlantısal değişkenlik) kaynaklı olduğunu göstermektedir.

4.3.3. Esas olarak başlangıçtaki folikül sayıları farklılık göstermekte, ancak dinamikler açısından benzer davranmaktadır.

Karma etkili modellerle rassal kesişim (*random intercept*) ve rassal eğimdir (*random slope*) ile incelendiğinde, rassal kesişimin (*random intercept*), gönüllüler arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görülmüştür. Başka bir deyişle, gönüllüler arasında başlangıç AFC düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Rassal eğimler

veya bu modele hasta bazında döngüsel (sinüzoidal) farklılıklar eklenmesi model uyumunu iyileştirmemiştir.

Otokorelasyonda $Lag-1$ 'de (3 gün sonraki muayene) yüksek korelasyon, sonrasında hızlı düşüş gözlenmiştir. Spektrum analizinde ise belirgin bir tepe gözlenmemiştir. Zamansal davranış (otokorelasyon yapısı ve spektrum şekli) hastalar arasında dikkat çekici biçimde benzer bulunmuştur. Bu benzerlik rastgelelik lehinedir. Hastaların AFC değerleri zaman içinde farklı düzeylerde değişse de bu değişimlerin yapısı benzerdir: Her gönüllüde görülen kısa vadeli ilişki yerini uzun vadede rastgeleliğe bırakmış hiçbirinde belirgin döngüsel patern saptanmamıştır.

4.3.4. Öngörücü modeller bireysel zaman serilerini doğru biçimde izleyememektedir.

Spline tabanlı karma modeller çok düz tahmin eğrileri üretmiştir. Tahmin edilen değerler (kırmızı çizgiler), gözlenen düzensiz verileri (siyah çizgiler) yakalayamamıştır. En iyi model ($AR(1) + spline$) dahi yalnızca zayıf bir uzun dönem eğilimi açıklayabilmiş, günlük düzeydeki davranışı yansıtamamıştır.

4.4. Genel Yorum

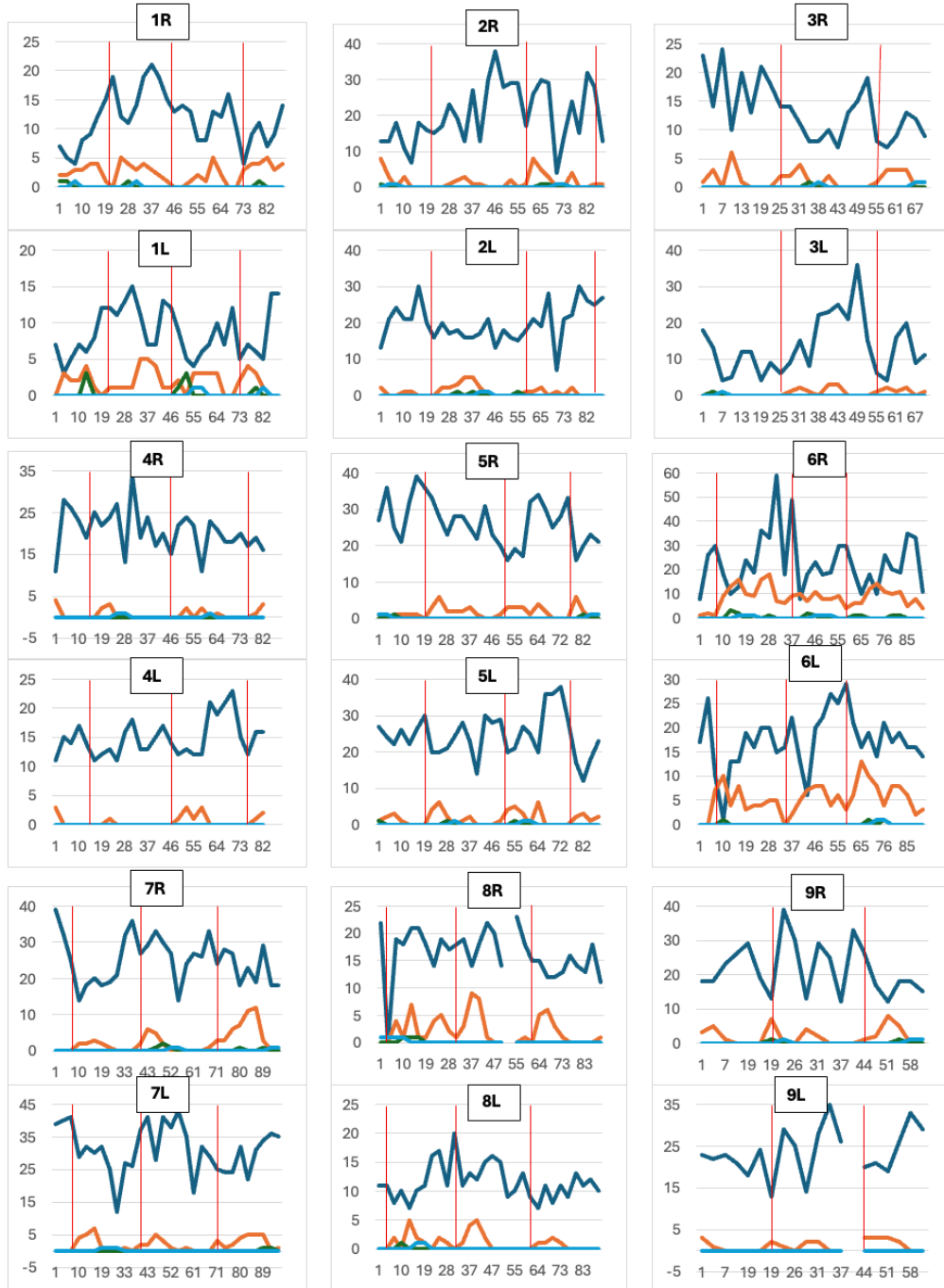
AFC, döngüsel veya periyodik bir desen izlememektedir. Bunun yerine, gürültülü, ortalamasına dönen rastlantısal ve düzensiz bir süreç gibi davranmaktadır. Günlük değişkenliğin büyük bölümü biyolojik olarak düzenli olmamakla birlikte rastlantısal görünmektedir ve yalnızca başlangıç düzeyi hastaya özgüdür.

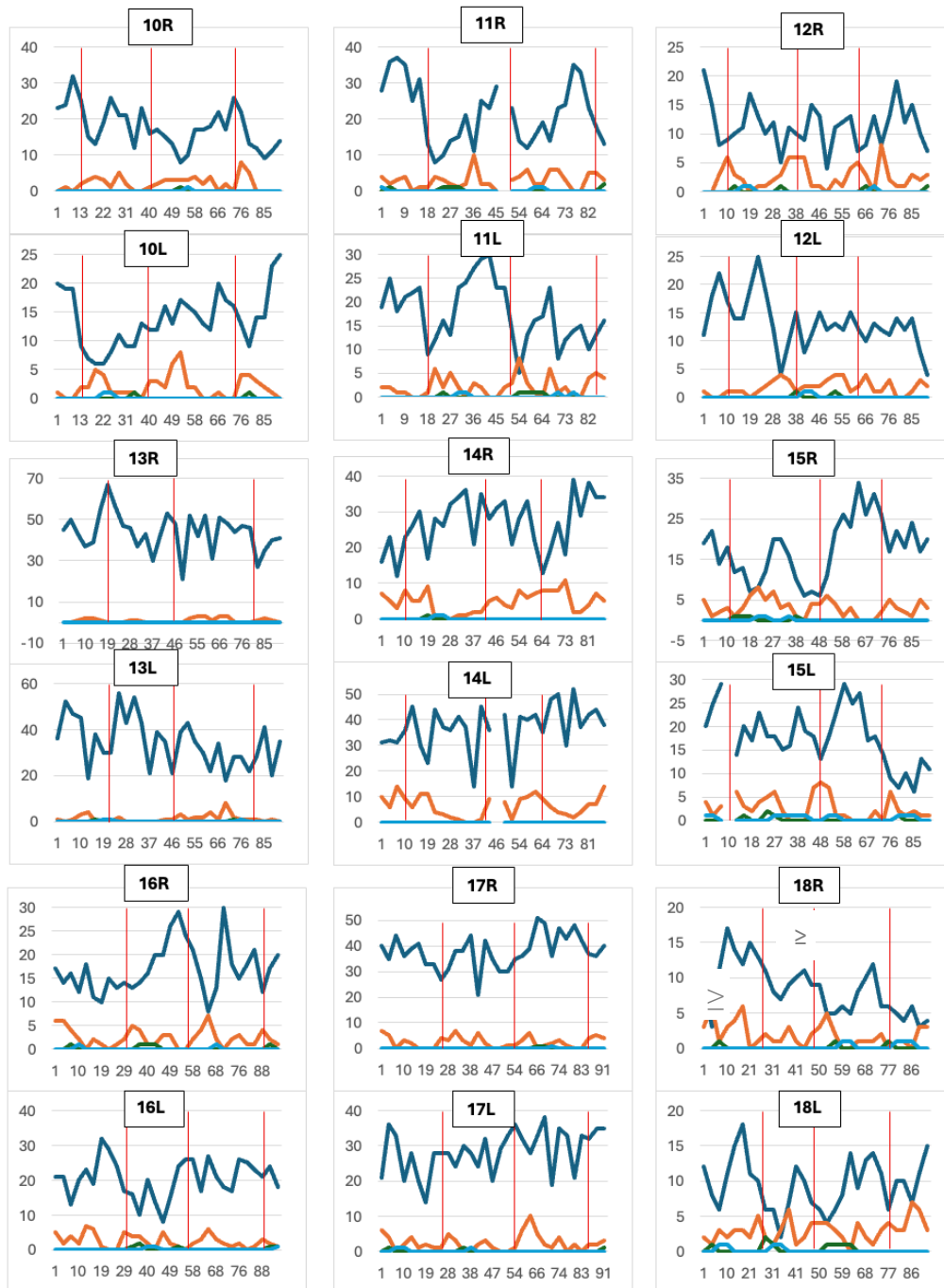
Bu bulgu aşağıdaki analizlerin tamamında tutarlı biçimde ortaya çıkmıştır:

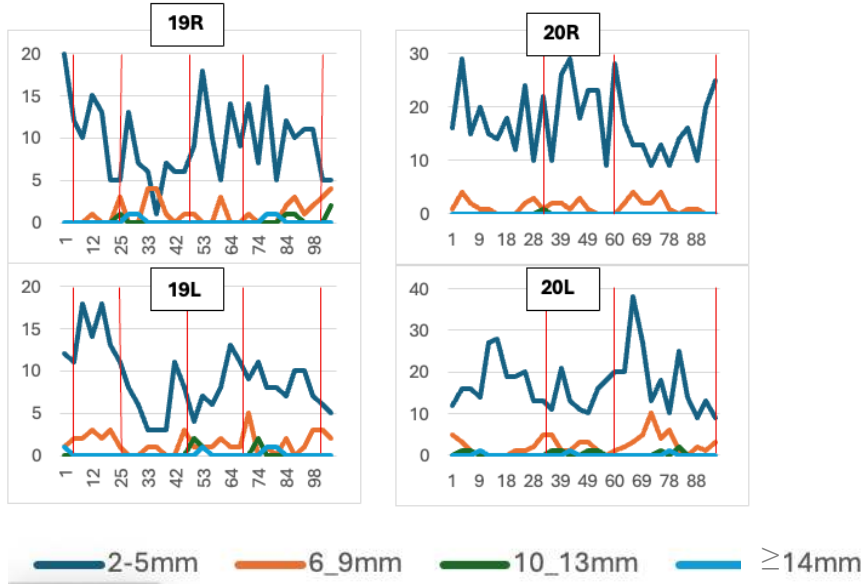
- Zaman serisi grafikleri
- Spektral yoğunluk analizleri
- Otokorelasyon fonksiyonları
- Karma etkili modeller
- $AR(1)$ model karşılaştırmaları
- Gözlenen ve tahmin edilen değerlerin karşılaştırılması
- Model uyum ölçütleri (AIC/BIC/ R^2)

4.5. Ek Bulgular

20 gönüllünün sağ over, sol over ve toplam folikül sayıları 2-5 mm, 6-9 mm, 10-13 mm ve ≥ 14 mm olmak üzere dört ölçekte incelendiğinde, toplam folikül sayısının en büyük belirleyicisinin 2-5 mm arasındaki foliküller olduğu görülmüşgörülmüştür. Genel eğilime göre toplam folikül sayısı düzenli olmayan artış ve azalış döngüleri ile seyretmektedir (Şekil 4.7).







Şekil 4.7. 20 Gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerindeki sağ ve sol over toplam folikül sayıları. (lacivert: 2-5mm, turuncu: 6-9mm, yeşil: 10-13mm ve mavi: ≥ 14 mm toplam folikül sayıları). X eksen: muayene edilen günler, Y eksen: toplam folikül sayısı, Kırmızı çizgi: menstruasyon ilk günü. R: *right*, sağ; L: *left*, sol. Sağ ve sol over için ayrı inceleme yapıldığında da toplam folikül sayısında düzenli olmayan artış ve azalışlar izlendi.

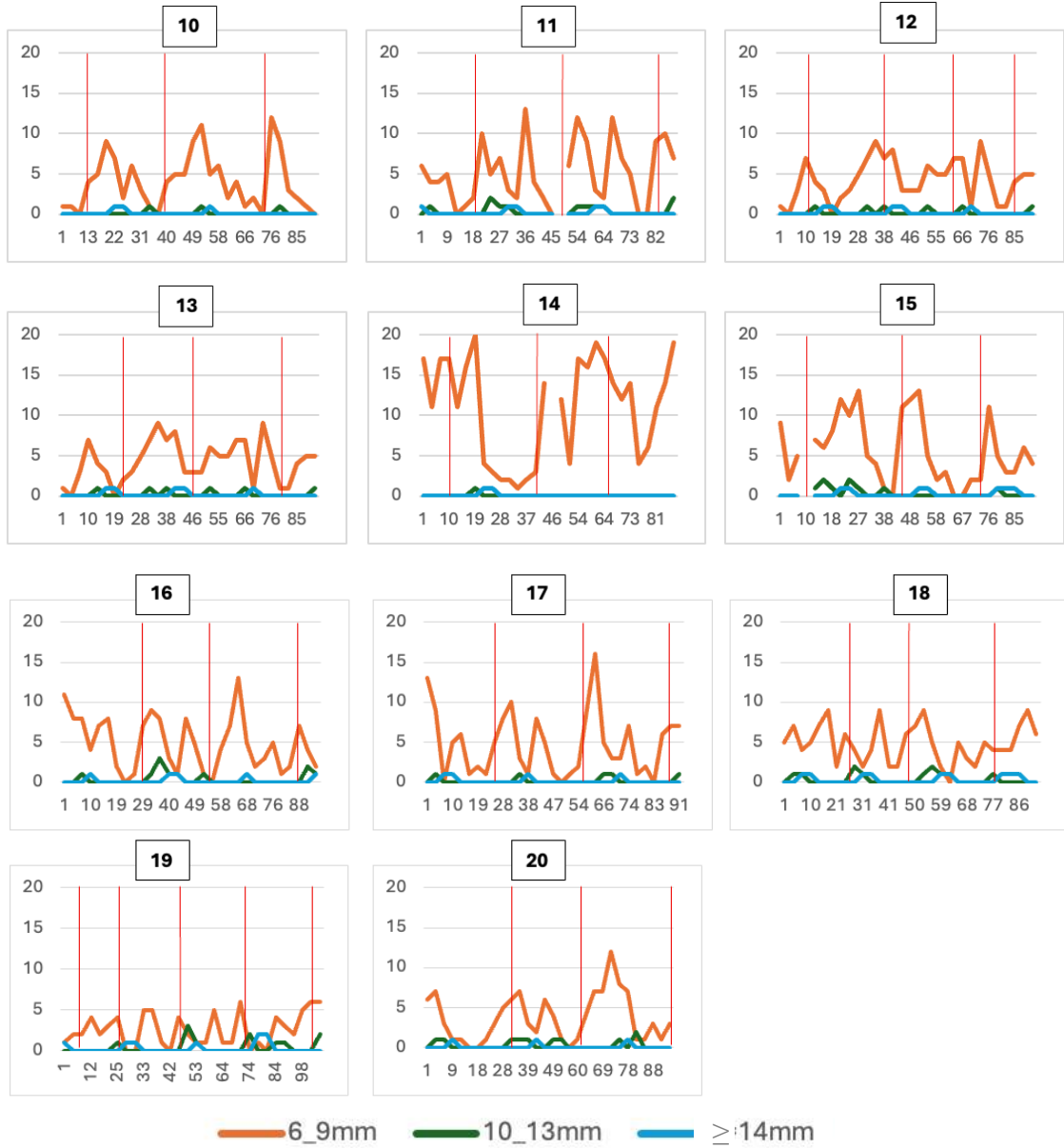
azalış döngüleri ile seyretmektedir (Şekil 4.7). 2-5 mm ile 6-9 mm ve 6-9 mm ile 10-13 mm grupları arasında ters yönlü bir ilişki gözlenmiş olup bu durumun foliküllerin ardışık büyüme evrelerine işaret ettiği düşünülmüştür. Tüm eğrilerin aynı anda arttığı günler olması, ilk seçilime uğrayarak yeni gelişen foliküllerin varlığına işaret ederken, tüm eğrilerin azaldığı günlerde toplam atrezinin foliküler gelişimin önüne geçtiği varsayılabilir.

Daha büyük foliküllerin sıklık değişimini değerlendirmek için sadece ≥ 6 mm olan foliküllerin sayıları da 6-9mm, 10-13mm ve ≥ 14 mm şeklinde gruplara ayrılarak grafik ile gösterilmiştir (Şekil 4.8). Her menstrüel siklusta bir dominant folikül (≥ 14 mm) gözlenmiştir (8 ve 14. gönüllünün dominant folikül gözlenmeyen 1'er siklusları olmuştur). Aralıklı dalga formuna en yakın değişim özellikle 6-9 mm folikül grubunda gözlenmiştir. Katılımcıların %75'inde 6-9 mmlik sağ ve sol over toplam folikül sayılarında iki ayrı artış-azalış dönemi gözlenmiştir. Bu grupta (n=15, (gönüllü 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20)) dominant folikül oluşumunu takiben 5 ila 15 folikül 6-9 mm boyutuna ulaşp daha fazla büyümeden gerilemiştir. Öte yandan 7, 9 ve 15. Gönüllülerin grafikleri incelendiğinde, 6-9 mm aralığındaki foliküllerde yalnız

bir belirgin artış ve azalış görülmektedir. 2, 10 ve 15.gönüllülerin grafiklerine bakıldığında ise bir interovulatar dönemde 6-9 mm foliküllerin sayısında hem tek bir artış ve azalış hem de 2 kez artış ve azalış izlenen sikluslar olmuştur.

10-13 mm foliküller ise çoğunlukla dominant folikül oluşumdan hemen önce ve 1 adet oluşmuştur. Bu da dominant folikülün ≥ 14 mm olmadan önceki gelişim dönemine denk gelir. İstisna olarak 2,7,10, 12, 13 ve 16. gönüllülerde 10-13 mm ulaştıktan sonra daha fazla büyümeden gerilemiş foliküller vardır. ≥ 14 mm çapındaki foliküller incelendiğinde, 20 gönüllüden 14'ünde (%70) dominant folikül gelişimini zaman içinde sağ ve sol over arasında değişmiştir. Geriye kalan 6 gönüllüde (%30) dominant folikül gelişimi tek overle sınırlı kalmıştır; bunların 4'ü sağ, 2'si sol overde gerçekleşmiştir. Siklusların %61,1'inde bir sonraki siklusta taraf değişikliği gerçekleşirken %38,9 'unda 2 siklus sonra taraf değişikliği gözlenmiştir. 20. gönüllü ise 3 siklus boyunca hep sol overinden ovule olmuştur.





Şekil 4.8. 20 Gönüllü için yaklaşık 90 günlük takiplerindeki $\geq 6\text{mm}$ foliküllerin toplam sayıları. (turuncu: 6-9mm, yeşil: 10-13mm, mavi: $\geq 14\text{mm}$) X eksen: muayene edilen günler, Y eksen: toplam folikül sayısı, Kırmızı çizgi: menstruasyon ilk günü.

Bir diğer ek bulgu yöntemin değerlendirilmesidir. Bu çalışmada, ilk muayenede *Folliscan* sistemiyle elde edilen toplam antral folikül sayısı, aynı seansta yapılan manuel ölçümle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yapılan eşleştirilmiş t-testi (*paired t-test*) sonucuna göre,

Folliscan ölçümleri manuel ölçümlere kıyasla ortalama $10,8 \pm 8,6$ folikül daha fazla saptamıştır ($t = 5,74$, $p < 0,001$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, sistemin yeniden incelenmesi sonucunda *Folliscan*'in folikül olarak tanımladığı tüm yapılar manuel ölçümleri gerçekleştiren birinci araştırmacı (Ş.H.Ş.) tarafından da folikül morfolojisine uygun nitelikte bulunmuştur.

5. Tartışma

5.1. Ana Bulguların Yorumu

Bu çalışma, reproduktif dönemdeki sağlıklı kadınlarda antral folikül dinamiklerinin seri ultrasonografik takiplerle değerlendirilmesini amaçlamıştır. 20 gönüllünün, yaklaşık 90 günlük bir takip süresinde toplam folikül sayılarındaki değişim incelendiğinde, sayıdaki değişimlerin herhangi bir patern göstermeyip tamamen rastgele olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Frekans analizi, tepe yerine, geniş, yayılmış ve düzensiz bir grafik çizerek AFC'deki zamansal değişimlerin tek bir biyolojik ritimden ziyade birçok farklı tempoda küçük dalgalanmalardan kaynaklandığını göstermiştir.

Otokorelasyon fonksiyonları (ACF), üçer günlük ölçümler arasındaki güçlü bir korelasyonu ($r \approx 0.4-0.7$) takiben, korelasyonun hızla ve düzensiz biçimde azaldığını; buna karşın hiçbir osilasyon (tekrarlayan dalgalanma) örüntüsünün görülmediğini göstermiştir. Bu desen, deterministik bir döngü yerine ortalamasına dönen rastlantısal bir süreç (AR/OU tipi) ile uyumludur. Kısa dönemli dalgalanmalar rastgele ve öngörülemez görünmekte olup yalnızca hafif bir ortalamaya dönüş eğilimi sergilemektedir.

Model karşılaştırmaları, AFC'nin zamana bağlı değişiminde belirgin bir eğilim veya döngüsellik olmadığını göstermiştir. Doğrusal, karesel ve eğrisel (*spline*) trend modelleri benzer AIC/BIC değerleri vermiş, yalnızca küçük iyileşmeler sağlamıştır ($R^2_{\text{marginal}} \leq 0.018$). Sinüzoidal modellerle test edilen 7, 14 ve 28 günlük olası ritimler hiçbirinde model uyumunu artırmamıştır. Otokorelasyon yapısını dikkate alan $AR(1) + \text{spline}$ modeli diğerleri içinde en iyi uyumu göstermiştir (AIC = 4293; RMSE = 8.67). Buna rağmen toplam varyansın yalnızca yaklaşık %0,7'sini açıklamaktadır (R^2_{marginal}).

AR(1) yapısının formüllere eklenmesiyle kısa vadeli bağımlılıklar hesaba katılmış olsa da, tahminlerin hâlâ gözlemlerden rastlantısal biçimde sapması, sürecin yüksek düzeyde gürültü içerdiğini ve kısa süreli bellekten öteye geçmediğini göstermektedir. Bu sonuç, önceki otokorelasyon ve spektrum analizleriyle tamamen uyumlu olup, AFC'nin ortak bir biyolojik ritimden çok bireysel, kısa vadeli ve öngörülemeyen dalgalanmalar sergileyen bir stokastik süreç tarafından yönlendirildiğini güçlü biçimde desteklemektedir.

Modellerin güçlü veya düzenli bir örüntü yakalayamaması, veri yapısının doğasına uygundur olup biyolojik süreci yansıtmaktadır. AFC dinamikleri aşırı ölçüde gürültülüdür; bu nedenle modellerin güçlü bir örüntü yakalayamaması, verinin rastlantısal yapısına uygun bir sonuçtur.

Ek bulgulara bakıldığında, gözlemsel olarak 6-9 mm boyutundaki toplam folikül sayısının dalgalar halinde görülebileceği yorumu yapılabilir. Bu hem intrinsik faktörlerle hem de siklus ortasında LH ile artan FSH'nin bir miktar FSH duyarlı folikülü büyütmesiyle ilgili olabilir. FSH uyarısının süresi siklus başındaki kadar uzun olmadığı için foliküller daha büyük aşamaya geçmeden atreziye uğruyor olabilir. Öte yandan 6-9 mm aralığının seçimi herhangi bir fizyolojik sebebe dayanmamaktadır. Daha ziyade, 2-14 mm aralığındaki folikülleri metrik olarak eşit parçalara bölmek amaçlanmıştır. Aralık 4-9, 5-9 mm veya 6-10 mm seçildiğinde farklı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca, analizde bahsedilen kohortun (n=15) her siklusunda bu patern aynı şekilde tekrarlamadığı için olası bir 14 günlük sinüs formülü bile bu paternin gösterilmesi için yetersiz kalabilir.

Veride dalga arama eğiliminin “*sharp-shooter fenomeni*” (veya *Texas sharpshooter fallacy*) olarak bilinen bir bilişsel yanılgıya dönüşmemesine dikkat edilmelidir. Yani, yeterince çok ölçüm aralığı veya alt grup denemesi yapıldığında, rastlantısal dalgalanmalar bile anlamlı bir örüntüyümüş gibi görünebilir. Dolayısıyla, 6–9 mm grubunda gözlenen olası “dalga” yapısı, dikkatli yorumlanmalı ve istatistiksel olarak doğrulanmadıkça gerçek bir biyolojik patern olarak kabul edilmemelidir.

Tüm bu gözlem ve analizlerin neticesinde bu çalışmanın en net olarak ortaya koyduğu bulgu antral folikül sayısının ilk seçilim ve atrezi arasındaki

dengeinin değişimiyle belirlendiğidir. Dönemsel olarak ilk seçilim veya atrezi çeşitli intrinsik veya ekstrinsik faktörlerden etkilenerek birbirine üstün gelir ve antral folikül sayısında artma veya azalma gözlenir. Ancak bunun şimdiye kadar gösterilmiş ve herhangi matematiksel bir formül ile açıklanabilen, dalga olarak adlandırılabilcek bir paterni yoktur. Çalışma “sürekli gelişim modeli”ni desteklemekle birlikte sürekli gelişimin antral folikül sayısının sikluslar boyunca hep aynı kalacağı anlamını taşımadığına dikkat çekmek gerekir. Bu değişimleri “dalga” olarak adlandırmak yerine, “rastgele salınım” gibi sürecin belirli bir patern göstermediğini belirtecek şekilde adlandırmak fizyolojiyi anlamlandırmak adına yerinde bir seçenek olabilir.

5.2. Demografik Bulguların Yorumu

alışmaa yer alan gönüllü grubun yaş ortalaması $27,9 \pm 4,4$ yıl olup normal dağılım eğrisine uygun dağılmaktadır. VKİ ortalaması ise $22,7 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ olup, katılımcıların büyük çoğunluğu normal kilo aralığında bulunmaktadır. Literatürde bildirildiğı üzere, yaş faktörü overyan rezervin en güçlü belirleyicisidir (88, 89). Aslan ve arkadaşları, 22.920 kadın üzerinde oluşturdukları yaşa göre AMH nomogramında 36 yaşından itibaren medyan AMH değerinin $1,2 \text{ ng/mL}$ ’nin altına düştüğünü ve rezervdeki azalma hızının bu yaştan sonra belirginleştiğini göstermiştir (90). Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, çalışma grubunun yaş ortalamasının 30 yaşın altında olması, gözlenen yüksek medyan AMH ve AFC değerlerini açıklayabilir.

VKİ’nin AMH ve AFC üzerindeki etkisi literatürde tartışmalı olmakla birlikte, obezitenin artmış leptin düzeyleri ve insülin direnci yoluyla granüloza hücre fonksiyonlarını baskılayarak AMH salınımını azaltabileceğı bildirilmiştir (91, 92). Bizim alışmamızda VKİ ortalamasının 25 kg/m^2 ’nin altında olması, AMH’nin fizyolojik sınırlar içinde korunmasına katkı sağlamış olabilir. Bu durum, normal VKİ değerlerinin reproduktif endokrin parametreler üzerindeki dengeleyici etkisini desteklemektedir.

Demografik verilerden elde edilen bilgiler ile, medyan AMH değeri $2,83 (2,04\text{--}3,68) \text{ ng/mL}$ ve medyan AFC sayısı $41,5 (31,8\text{--}50,5)$ olan çalışma popülasyonu, genel olarak iyi korunmuş overyan rezervin bir göstergesi olarak

değerlendirilebilir. Bu değerler, yaşa göre normal sınırlar içinde olup, Aslan ve ark. tarafından 22.920 kadında oluşturulan yaşa göre AMH nomogramında 25–30 yaş aralığı için bildirilen medyan 2,5–3,3 ng/mL değerleriyle büyük ölçüde uyumludur (90). Yalnızca AFC sayısının yüksek olmasının overyan kapasitenin uygun şekilde yansıtılması için yeterli olmayabileceği ve AMH düzeyinin, özellikle AFC ile uyumsuzluk durumunda, daha sağlam bir belirteç olabileceği gösterildiği için (63, 93) çalışma tasarlanırken normal rezervde bir popülasyon oluşturabilmek için hem AFC hem de AMH değerlendirilmiştir.

Çalışma popülasyonunun AMH değerleri incelendiği zaman (Şekil 6), 1 gönüllünün kutu-bıyık grafiğinin çok üstünde bir AMH değeri vardır: 9,8. Bu gönüllünün yaşı sırasıyla 23 ve ilk AFC ölçümü *Folliscan*'de: 77, manuel ölçümlerde: 55'tir. Bu gönüllünün klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgusu olmayıp düzenli adet gördüğü için 2023 Polikistik Over Sendromu (PKOS) Kılavuzu göz önünde bulundurularak, PKOS olarak değerlendirilmemiştir (94). Yaşının 25. çeyreğin altında olması yüksek AMH ve AFC değerlerine rağmen normal popülasyonu yansıtmak için değerlendirmeye dahil edilebileceğini düşündürmüştür.

5.2. Literatürle Karşılaştırma

Folikülogenez sürecini açıklamak üzere geliştirilen “tek dalga modeli”, uzun yıllar boyunca insan folikül gelişimi için temel model olarak kabul edilmiştir. Bu modele göre, her menstrüel siklusun başında bir grup folikül primordiyal folikülden büyüüp gelişerek antral döneme ulaşır. Takiben, gonadotropin sekresyonundaki artış, preantral foliküllerden seçilmiş bu grup içinden FSH'ye en duyarlı olan folikülün dominant hale gelirken diğerlerinin atreziye uğramasını sağlar. Bu siklus içinde yalnız bir kez gerçekleşen bir büyüme ve atrezi döngüsüdür (13, 45, 47). Ancak histolojik ve endokrinolojik kanıtlar, bu görüşün evrenselliğini sorgulamaya açmıştır. Özellikle McNatty ve ark. (53) ve Westergaard ve ark. (55) gibi araştırmacıların yaptığı klasik histolojik ve hormon düzeyi analizleri, luteal fazda dahi canlı ve hormon üreten küçük antral foliküllerin bulunduğunu göstermiş, foliküler gelişimin devamlı olduğunu gösteren modellerin geliştirilmesini sağlamıştır (51). Bu gözlemler, folikül ilk seçiliminin yalnızca siklusun belirli bir dönemine özgü değil, sürekli devam eden

bir süreç olup menstrüel siklusun aylık döngüsünden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu çalışmalar “sürekli gelişim modeli” ni desteklerken, foliküllerin luteal fazdaki kesitsel bilgilerine yer vermiştir. Oysa hayvan çalışmalarında boylamsal ve dinamik çalışmalarla ortaya konan dalga modeli de kesitsel olarak bakıldığında, luteal fazda canlı ve aktif antral folikülleri içerecektir.

Günümüzde tek dalga modelinin geçerli olamayacağı çok çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak preantral ve antral foliküllerin menstrüel siklusun erken foliküler aşama haricindeki dönemlerinde, hangi paternde büyüme ve atrezi dengesi gösterdiği ile ilgili çalışmalar, sürekli model ve dalga modellerinden hangisinin insanlarda görüldüğünü araştırmak için önemlidir. Buna yönelik olarak, Pache ve ark. tarafından yürütülen 1990 yılına ait çalışma, foliküler gelişimi araştıran ilk prospektif ultrasonografi çalışmasıdır (46). Bu çalışmada, tek kohort seçilimi ile birlikte 2–10 mm çapındaki antral folikül sayısının menstrüel siklusun hiçbir fazında anlamlı değişim göstermediği rapor edilmiştir. Bu durum, “sürekli gelişim modeli” ile uyumlu görünmektedir. Ancak bu çalışmada sadece yedi gönüllü üzerinde çalışılmış ve bir siklus içinde seri ultrasonografik muayeneler yapılmıştır. Örneklem sayısının az olması ve ölçümlerin sikluslar arasındaki değişimi yansıtmaması çalışmanın önemli kısıtlılıkları arasındadır. Yirmi yıl sonrasında ise van Disseldorp ve ark., 44 kadın için siklus içi AFC değişimlerini bir siklusta 2-3 gün aralıklarla yapılan transvajinal ultrasonografi ölçümleri ile değerlendirmiştir. Sonuç olarak farklı siklus fazlarındaki ölçümler arasında ilişki zayıf bulunmuştur (korelasyon katsayısı 2–5 mm foliküller için 0,43, 2–10 mm foliküller için 0,58) (63). Bu çalışmanın sonuçları popülasyonun yüksek hasta yaşı (ortalama 38,3 (25,6–46,2)) sebebiyle dikkatli değerlendirilmelidir. Ayrıca sadece tek bir siklus hakkında bilgi vermesi yönüyle sikluslar arası değişimleri ortaya koymak için geliştirilebilir bir methoda sahiptir. Yine de tekrarlayan ölçümlerdeki ilişkinin düşük bulunması, bu çalışmanın sonuçları ile benzer nitelik taşımaktadır. Pache ve van Disseldorp’un bulguları, folikül gelişiminin büyük ölçüde kesintisiz bir süreç olduğunu göstermiş olsa da bu çalışmaların sınırlı gözlem sıklığı ve kısa takip süresi, folikülogenezde olası periyodik dalgalanmaların kaçırılmasına neden olmuş olabilir.

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte daha sık aralıklarla yapılan ultrasonografik incelemeler, bu sürecin gerçekten sürekli mi yoksa dalgalar halinde mi ilerlediğini, hatta dalgalar halindeyse bunun aralıklı dalgalar halinde mi yoksa rastgele salınımında mı olduğunu, daha ayrıntılı inceleme olanağı sağlamıştır. Bu bağlamda, Baerwald ve ark. tarafından gerçekleştirilen yüksek çözünürlüklü günlük ultrasonografik değerlendirmeler, bu dinamik sürecin insanlarda da hayvanlarda kabul gördüğü gibi “dalga” formunda görülebileceğini göstermiştir (61, 62). Çalışmada, 50 sağlıklı kadının bir interovulatuvar interval boyunca her gün transvajinal ultrasonografi ile izlenmesiyle, kadınların %68’inde iki, %32’sinde ise üç ayrı foliküler dalga saptanmıştır. Her dalga, 5 mm’den büyük folliküllerin sayısında gözlenen artış ve azalış ile tanımlanmıştır. Bu patern, en az iki follikülün 6 mm’ye ulaşmasıyla birlikte doruğa erişmiş, ardından atrezik gerileme evresine geçmiştir. Araştırmacılar, “dalga”yı, belirli bir zaman aralığında senkronize biçimde büyüyen follikül grubunun gelişimi ve gerilemesi olarak tanımlamıştır.

Daha önce Gougeon’un öne sürdüğü modelde “dalga”, dinlenim hâlindeki primordiyal folliküllerin sürekli olarak büyüme fazına girmesini ifade eden, kesintisiz bir süreç olarak görülmekteydi (13). Baerwald’ın modeli ise, dalgayı süreklilikten ziyade fazik ve ritmik bir patern olarak yeniden tanımlamıştır. Bununla birlikte, dalgaların sınırlarının matematiksel olarak formüle edilmeyerek sadece ultrasonografik gözlem olarak tanımlanması subjektif unsurlar içerebilir. Ayrıca <5mm foliküller suboptimal olarak değerlendirilebildiğinden, bu fazik yapının ilk seçim döneminde gerçekten artış ve azalış gösterip göstermediği hâlen belirsizdir. Bu nedenle, Baerwald’ın dalga tanımı histolojik olarak saptanan “sürekli gelişim modeli” ile çelişmekten çok, onun klinik bir yansıması olabilir. Bu çalışma görüntüleme yöntemleriyle önemli bir fizyolojik gözlem ortaya koyuyor olsa da insanlarda dalga modelini destekleyen tek ultrasonografi çalışması olması nedeniyle de fizyolojik bir genelleme yapılmadan önce farklı popülasyonlarda geliştirilmiş metodolojilerle yürütülecek çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Baerwald’ın gözlemlerinde oluşan antral foliküler dalgalardan yalnızca sonuncusunun ovulatuvar olması da önemli bir gözlem olup hayvan çalışmalarıyla

uyumludur. Bu gözlem, luteal fazda gelişen ancak ovulasyona ulaşmayan anovulatuvar dalgaların, progesteron aracılığıyla LH sekresyonunun kısmen baskılanması sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu durum, folliküllerin antral veya geç antral evreye kadar ilerlemesine izin verirken, LH zirvesinin yokluğunda ovulasyonun gerçekleşmemesine yol açmaktadır. Dolayısıyla luteal fazdaki folliküler aktivite, fizyolojik olarak baskılanmış fakat potansiyel olarak yeniden aktive edilebilir bir rezervi temsil etmektedir. Bu bulgu, günümüzde yaygın kullanılan *dual stimulation (DuoStim)* ve *random start stimulation* protokollerinin bilimsel temelini oluşturmuştur; çünkü antral gelişim dalgaları olsun veya olmasın, aynı siklus içinde birden fazla uyarım penceresinin varlığı artık fizyolojik olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada toplam antral folikül sayısının siklus boyunca düzenli olmadığı, artış ve azalışlar ile seyrettiği gösterilmiştir. Oosit stimülasyonunda tercih edilebilen *random-start* ve *dual stimulation (DuoStim)* protokollerinin fizyolojik temeli literatürde foliküler gelişimin “dalgalar” halinde gerçekleşmesi şeklinde açıklanmaya çalışmış olsa da (74, 95), bu tedavilerin geliştirilebilmesi, çok sayıda çalışmada gösterildiği üzere antral folikül seçiliminin yalnızca siklusun başında gerçekleşen bir olay değil, siklus boyunca devam eden dinamik bir süreç olmasından kaynaklanmaktadır. Foliküler gelişim aralıklı dalgalar halinde de olsa rastgele salınım da gösterse siklusun farklı zamanlarında gelişmeye uygun antral foliküllerin bulunması bu tedavileri mümkün kılmaktadır. Gelecekte bu patern tam olarak tanımlanmasa bile ne zaman zirve yaptığı, yani hangi zamanlarda antral folikül sayısının maksimum olacağını tahmin eden yapay zekâ destekli sistemler geliştirilerek, oosit stimülasyonuna ideal başlangıç zamanının belirlendiği yeni protokoller üretilir.

Bu çalışma, foliküler aktivitenin temel olarak kesintisiz bir süreç olduğunu, ancak çeşitli tanımlı veya henüz tanımlanmamış hücresel, mikro çevre ile ilişkili ve hormonal faktörler ile rastgele değişimler gösterdiğini ortaya koymaktadır.

5.3. Yapay Zekâ Destekli Değerlendirmenin Katkısı

Bu çalışmanın bir diğer özgün yönü, antral folikül dinamiklerinin değerlendirilmesinde manuel ölçümler yerine *Folliscan* adlı yapay zekâ destekli analiz yazılımının kullanılmasıdır. *Folliscan*, DICOM formatındaki cine-loop ultrasonografi görüntülerinde folikülleri otomatik olarak tanımlayarak ölçmekte ve böylece gözlemciye bağlı değişkenliği ortadan kaldırmaktadır. Prospektif doğrulama çalışmalarında, sistemin klinik uygulamada ortalama değerlendirme süresini 3,5 dakikadan 6 saniyeye düşürdüğü ve yalnızca %3,3 oranında manuel müdahale gerektirdiği rapor edilmiştir (79). Diğer validasyon çalışmalarında ise, *Folliscan*'in manuel ölçümlerle yüksek korelasyon gösterdiği (%85,8 doğruluk; %74,2 duyarlılık) ve bazı durumlarda manuel ölçümün saptayamadığı küçük folikülleri tespit edebildiği bildirilmiştir (77, 78). Bizim çalışmamızda da küçük antral foliküllerin ölçümündeki bu farklılık, ilk muayenede *Folliscan*'in manuel ölçümlere kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla folikül saptaması şeklinde ortaya çıkmıştır. Sonradan manuel ölçümleri yapan kişi tarafından *Folliscan* ölçümlerinin kontrol edilmesi ve doğrulanması, farkın nedenin ölçüm hatası değil, sistemin daha hassas ve kapsamlı tespit yeteneğinden kaynaklabileceğini göstermektedir. Bu da düşük ovaryan rezerv (DOR) veya PKOS tanı kriterleri belirlenirken hep manuel ölçümler yapıldığından, acaba tüm ölçümlerin otomatize ortak bir yapay zekâ destekli program ile yapılmasının bu tanımlamaları değiştirip değiştiremeyeceğini sorgulamaktadır. Çünkü bu yaklaşım, folikül sayımındaki insan hatasını azaltmış, veri standardizasyonunu ve zaman içi karşılaştırılabilirliği büyük ölçüde artırmış olurdu.

Bununla birlikte, 3D görüntüleme kapasitesi, folikül tespiti konusunda derinlik ve hacim analizi sağlamıştır. Bu da araştırmadan elde edilen 3D görüntülerin segmente edilmesiyle foliküllerin uzamsal konumunun da belirlendiği yeni çalışmalar yapılabileceği anlamına gelmektedir. Böylece ileride her bir folikülün bireysel yaşamı araştırılabilir.

Sonuç olarak, *Folliscan*'in entegrasyonu, yalnızca ölçüm doğruluğunu artırmakla kalmamış, aynı zamanda insanlarda foliküler gelişimin incelenmesinde otomatik ve tekrarlanabilir bir değerlendirme sisteminin uygulanabilirliğini

göstermiştir. Bu yönüyle çalışma, yapay zekâ destekli görüntü analizinin reproduktif fizyoloji araştırmalarında kullanımına öncülük eder niteliktedir.

5.4. Güçlü Yönler ve Kısıtlılıklar

Prospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışma, insanlarda foliküler gelişim dinamiklerini değerlendirmek için güçlü bir metodolojik tasarıma sahiptir. Çalışmaya dahil edilen 20 gönüllü, yaş ve VKİ açısından ise normale yakın bir dağılım göstermiştir. Bu durum, örneklem grubunun tipik reproduktif dönem kadın popülasyonunu temsil edebilecek nitelikte olduğunu göstermektedir. Katılımcıların üç ay boyunca her üç günde bir cine-loop 2D ve 3D transvajinal ultrasonografi ile izlenmesi, antral folikül sayısındaki değişimin yüksek çözünürlükte ve zaman içinde ayrıntılı biçimde takip edilmesine olanak tanımıştır. Ölçümlerde yapay zekâ destekli *Folliscan* yazılımının kullanılması, manuel ölçüm farklılıklarını ve gözlemci kaynaklı yanlılıkları ortadan kaldırarak veri güvenilirliğini ve standardizasyonu artırmıştır. Ayrıca muayenelerin büyük çoğunluğunun (%96) aynı araştırmacı tarafından, aynı cihaz ve sabit ayarlarla gerçekleştirilmesi standardizasyonu sağlamıştır. Bununla birlikte çalışmanın en güçlü yanı, olası dalga formasyonu araştırmasının matematiksel formüllerle ifade edilerek nicel ölçütlerle yapılmış olmasıdır. Ayrıca, etik onay, bilgilendirilmiş onam süreci ve finansal destek yapısının açık bir biçimde tanımlanması da çalışmayı güçlendirmiştir. Çalışma, antral foliküllerin gelişim paterni ile ilgili literatürde tartışmalı olan aralıklı dalga modeli ile sürekli gelişim modelini yapay zekâ ve ileri ultrason teknolojisiyle doğrudan araştıran ilk prospektif insan çalışması niteliğindedir. Bu yönüyle önemli bir bilimsel yenilik sunmaktadır.

Bununla birlikte, bazı sınırlılıklar mevcuttur. Örneklem büyüklüğü, benzer çalışmalar değerlendirilerek ve matematiksel formül ile senkronize edilerek oluşturulmuş olsa da 20 gönüllü ile, elde edilen sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır. Katılımcı grubunun düzenli adet gören ve normal over rezervi olan popülasyonu yansıtması dolayısıyla homojen olması, infertil popülasyonlar için doğrudan çıkarım yapmayı zorlaştırmaktadır. Çalışma foliküler gelişimin fizyolojik karakterizasyonuna odaklanmış olup, bu paternlerin oosit kalitesi veya gebelik oranı gibi klinik sonuçlarla ilişkisini incelememiştir. Dolayısıyla elde

edilen bulguların klinik anlamının doğrulanması için farklı popülasyonlarda, çok merkezli ve geniş örneklemlili ileri çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

5.5. Gelecek Çalışmalar için Öneriler

Bu çalışma, sağlıklı reproduktif dönemdeki kadınlarda foliküler gelişim paternini yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve yapay zekâ destekli ölçümleme ile inceleyen öncü bir araştırmadır. Bununla birlikte, elde edilen bulguların daha geniş klinik anlam kazanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Öncelikle, daha büyük örneklem gruplarıyla ve çok merkezli olarak tasarlanacak benzer prospektif çalışmalar, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini güçlendirecektir. Farklı yaş gruplarını (adolesan, ileri yaş) ve infertilite etiyolojilerini (örn. PKOS ve DOR) içeren alt popülasyon analizleri, foliküler dinamiklerin bireysel değişkenliğini daha iyi ortaya koyabilir. *Folliscan* benzeri yapay zekâ sistemlerinin farklı cihazlarda, farklı kullanıcı profilleriyle ve uzun dönem takiplerde doğrulanması, algoritmik güvenilirliği pekiştirecektir. Bunun yanında, gelecek çalışmalarda, klinik korelasyona ihtiyaç duyulduğu gibi, folikül gelişimiyle ilişkili hormonal (FSH, LH, östradiol, AMH) değişkenlerin eş zamanlı olarak izlenmesi, görüntüleme verilerinin biyokimyasal göstergelerle entegrasyonuna olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Bu prospektif gözlemsel çalışma, reproduktif dönemdeki sağlıklı kadınlarda foliküler gelişimin zamansal paternini değerlendirmek üzere yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve yapay zekâ destekli analiz sistemini bir arada kullanan ilk insan araştırması niteliğini taşımaktadır. Elde edilen veriler, antral folikül sayısının menstrüel siklus boyunca gösterdiği değişimin, aralıklı dalga modelinden ziyade, sürekli bir büyüme gösterdiğini düşündürmektedir.

Çalışma, foliküler gelişim dinamiklerini değerlendirdiği gibi, daha sonraki çalışmalarda standart bir değerlendirme yapılabilmesi için tekrarlanabilir bir metot ortaya koymuştur. Yapay zekâ destekli ölçümleme, manuel ultrason değerlendirmelerinde sıkça karşılaşılan gözlemciye bağlı değişkenliği ortadan kaldırarak güvenilirliği artırmış; sık aralıklarla yapılan taramalar, foliküler aktivitedeki değişimleri daha doğru bir şekilde izlemeye imkân vermiştir. Bu çalışmanın ortaya koyduğu metodolojik çerçeve, gelecekte yapılacak çok merkezli, geniş örneklemlili ve klinik çıktılarla ilişkilendirilmiş araştırmalara yön verebilecek niteliktedir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Laronda MM. Factors within the Developing Embryo and Ovarian Microenvironment That Influence Primordial Germ Cell Fate. *Sexual Development*. 2023;17(2-3):134-44.
2. Wear HM, McPike MJ, Watanabe KH. From primordial germ cells to primordial follicles: a review and visual representation of early ovarian development in mice. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):36.
3. Overland MR, Li Y, Derpinghaus A, Aksel S, Cao M, Ladwig N, et al. Development of the human ovary: Fetal through pubertal ovarian morphology, folliculogenesis and expression of cellular differentiation markers. *Differentiation*. 2023;129:37-59.
4. Chassot A-A, Gillot I, Chaboissier M-C. R-spondin1, WNT4, and the CTNNB1 signaling pathway: strict control over ovarian differentiation. *REPRODUCTION*. 2014;148(6):R97-R110.
5. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the beta-subunits from the two forms of inhibin. *Nature*. 1986;321(6072):779-82.
6. Fowler PA, Anderson RA, Saunders PT, Kinnell H, Mason JI, Evans DB, et al. Development of Steroid Signaling Pathways during Primordial Follicle Formation in the Human Fetal Ovary. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):1754-62.
7. Konishi I, Fujii S, Okamura H, Parmley T, Mori T. Development of interstitial cells and ovigerous cords in the human fetal ovary: an ultrastructural study. *J Anat*. 1986;148:121-35.
8. Wartenberg H. Development of the early human ovary and role of the mesonephros in the differentiation of the cortex. *Anat Embryol (Berl)*. 1982;165(2):253-80.
9. Cavalcanti GS, Carvalho KC, Ferreira CDS, Alvarez PAC, Monteleone PAA, Baracat EC, Soares Junior JM. Granulosa cells and follicular development: a brief review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023;69(6):e20230175.
10. Baker TG. A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1963;158:417-33.
11. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*. 2004;428(6979):145-50.
12. Zhang H, Zheng W, Shen Y, Adhikari D, Ueno H, Liu K. Experimental evidence showing that no mitotically active female germline progenitors exist in postnatal mouse ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(31):12580-5.
13. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod*. 1986;1(2):81-7.
14. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 1996;17(2):121-55.
15. Soygur B, Gaylord EA, Foecke MH, Cincotta SA, Horan TS, Wood A, et al. Sustained fertility from first-wave follicle oocytes that pause their growth. *bioRxiv*. 2024.
16. Feng Y, Zhu S, Antaris AL, Chen H, Xiao Y, Lu X, et al. Live imaging of follicle stimulating hormone receptors in gonads and bones using near infrared II fluorophore. *Chem Sci*. 2017;8(5):3703-11.
17. Zheng W, Zhang H, Gorre N, Risal S, Shen Y, Liu K. Two classes of ovarian primordial follicles exhibit distinct developmental dynamics and physiological functions. *Hum Mol Genet*. 2014;23(4):920-8.

18. Rodgers RJ, Irving-Rodgers HF, van Wezel IL. Extracellular matrix in ovarian follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;163(1-2):73-9.
19. Lawrence TS, Dekel N, Beers WH. Binding of human chorionic gonadotropin by rat cumuli oophori and granulosa cells: a comparative study. *Endocrinology*. 1980;106(4):1114-8.
20. McGee EA, Horne J. Follicle Atresia. In: Skinner MK, editor. *Encyclopedia of Reproduction* (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 87-91.
21. Adhikari D, Liu K. Molecular mechanisms underlying the activation of mammalian primordial follicles. *Endocr Rev*. 2009;30(5):438-64.
22. Castrillon DH, Miao L, Kollipara R, Horner JW, DePinho RA. Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a. *Science*. 2003;301(5630):215-8.
23. Reddy P, Liu L, Adhikari D, Jagarlamudi K, Rajareddy S, Shen Y, et al. Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. *Science*. 2008;319(5863):611-3.
24. Rajareddy S, Reddy P, Du C, Liu L, Jagarlamudi K, Tang W, et al. p27kip1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) controls ovarian development by suppressing follicle endowment and activation and promoting follicle atresia in mice. *Mol Endocrinol*. 2007;21(9):2189-202.
25. Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, Gredsted L, Treier AC, Treier M. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development*. 2004;131(4):933-42.
26. Zhang H, Risal S, Gorre N, Busayavalasa K, Li X, Shen Y, et al. Somatic cells initiate primordial follicle activation and govern the development of dormant oocytes in mice. *Curr Biol*. 2014;24(21):2501-8.
27. Zhang H, Liu K. Cellular and molecular regulation of the activation of mammalian primordial follicles: somatic cells initiate follicle activation in adulthood. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):779-86.
28. Vasse J, Fiscus J, Fraison E, Salle B, David L, Labrune E. Biomechanical properties of ovarian tissue and their impact on the activation of follicular growth: a narrative review. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(3):104450.
29. Hornick JE, Duncan FE, Shea LD, Woodruff TK. Isolated primate primordial follicles require a rigid physical environment to survive and grow in vitro. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1801-10.
30. Ouni E, Peaucelle A, Haas KT, Van Kerk O, Dolmans MM, Tuuri T, et al. A blueprint of the topology and mechanics of the human ovary for next-generation bioengineering and diagnosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):5603.
31. Grosbois J, Demeestere I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1705-14.
32. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(2):245-53.
33. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140(12):5789-96.
34. Meinsohn MC, Saatcioglu HD, Wei L, Li Y, Horn H, Chauvin M, et al. Single-cell sequencing reveals suppressive transcriptional programs regulated by MIS/AMH in neonatal ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(20).
35. Spector I, Derech-Haim S, Boustanaï I, Safrai M, Meirow D. Anti-Mullerian hormone signaling in the ovary involves stromal fibroblasts: a study in humans and

- mice provides novel insights into the role of ovarian stroma. *Hum Reprod.* 2024;39(11):2551-64.
36. Candelaria JI, Rabaglino MB, Denicol AC. Ovarian preantral follicles are responsive to FSH as early as the primary stage of development. *Journal of Endocrinology.* 2020;247(2):153-68.
 37. Morton AJ, Candelaria JI, McDonnell SP, Zgodzay DP, Denicol AC. Review: Roles of follicle-stimulating hormone in preantral folliculogenesis of domestic animals: what can we learn from model species and where do we go from here? *animal.* 2023;17:100743.
 38. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3748-51.
 39. Oktay K, Newton H, Mullan J, Gosden RG. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1133-8.
 40. Mumusoglu S, Yang Q, Kawamura K, Chang MC, Liu K, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles: a quarter-century update. *Reprod Biomed Online.* 2025;51(5):105108.
 41. Beg MA, Ginther OJ. Follicle selection in cattle and horses: role of intrafollicular factors. *Reproduction.* 2006;132(3):365-77.
 42. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev.* 2000;21(2):200-14.
 43. Baird DT. Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human. *J Reprod Fertil.* 1983;69(1):343-52.
 44. Ginther OJ. Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Anim Reprod Sci.* 2000;60-61:61-79.
 45. O'Herlihy C, De Crespigny LJ, Robinson HP. Monitoring ovarian follicular development with real-time ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(7):613-8.
 46. Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1990;54(4):638-42.
 47. Chikazawa K, Araki S, Tamada T. Morphological and endocrinological studies on follicular development during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(2):305-13.
 48. Zeleznik AJ. The physiology of follicle selection. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2004;2(1):31.
 49. Alexander VM, Martin CE, Schelble AP, Laufer AB, Hardi A, McKenzie LJ, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(8):102080.
 50. Vaiarelli A, Cimadomo D, Alviggi E, Sansone A, Trabucco E, Dusi L, et al. The euploid blastocysts obtained after luteal phase stimulation show the same clinical, obstetric and perinatal outcomes as follicular phase stimulation-derived ones: a multicenter study. *Hum Reprod.* 2020;35(11):2598-608.
 51. Baird DT. A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem.* 1987;27(1-3):15-23.
 52. diZerega GS, Hodgen GD. Cessation of folliculogenesis during the primate luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(1):158-60.
 53. McNatty KP. Hormonal correlates of follicular development in the human ovary. *Aust J Biol Sci.* 1981;34(3):249-68.

54. Gougeon A. Rate of follicular growth in the human ovary 1981.
55. Westergaard L, Christensen IJ, McNatty KP. Steroid levels in ovarian follicular fluid related to follicle size and health status during the normal menstrual cycle in women. *Hum Reprod.* 1986;1(4):227-32.
56. van Dessel HJ, Schipper I, Pache TD, van Geldorp H, de Jong FH, Fauser BC. Normal human follicle development: an evaluation of correlations with oestradiol, androstenedione and progesterone levels in individual follicles. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(2):191-8.
57. Rajakoski E. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal, cyclical, end left-right variations. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1960;34(Suppl 52):1-68.
58. Lucy MC, Savio JD, Badinga L, De La Sota RL, Thatcher WW. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J Anim Sci.* 1992;70(11):3615-26.
59. Noseir WM. Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrous cycle in cows: the development of 2 versus 3 waves. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:50.
60. Seekallu SV, Toosi BM, Duggavathi R, Barrett DM, Davies KL, Waldner C, Rawlings NC. Ovarian antral follicular dynamics in sheep revisited: comparison among estrous cycles with three or four follicular waves. *Theriogenology.* 2010;73(5):670-80.
61. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2003;80(1):116-22.
62. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod.* 2003;69(3):1023-31.
63. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod.* 2010;25(1):221-7.
64. Yoshida T, Seki M, Watanabe N, Furuta H, Yoshimura I, Osada M, et al. Relation of reproductive performances and rectal palpation for luteum function of heifers 7 days after estrus. *Anim Sci J.* 2012;83(3):207-12.
65. Hanzen CH, Pieterse M, Scenczi O, Drost M. Relative Accuracy of the Identification of Ovarian Structures in the Cow by Ultrasonography and Palpation Per Rectum. *The Veterinary Journal.* 2000;159(2):161-70.
66. Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013;5(3):213-29.
67. Fontes P, Oosthuizen N. Applied Use of Doppler Ultrasonography in Bovine Reproduction. *Frontiers in Animal Science.* 2022;3:912854.
68. Fortune JE, Sirois J, Quirk SM. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology.* 1988;29(1):95-109.
69. Ginther OJ, Kastelic JP, Knopf L. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. *Animal Reproduction Science.* 1989;20(3):187-200.
70. Ruess ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(2):624-7.
71. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. *Neural Information Processing Systems.* 2012;25.
72. Cohen J, Silvestri G, Paredes O, Martin-Alcala HE, Chavez-Badiola A, Alikani M, Palmer GA. Artificial intelligence in assisted reproductive technology: separating the dream from reality. *Reprod Biomed Online.* 2025;50(4):104855.

73. Avanzo M, Stancanella J, Pirrone G, Drigo A, Retico A. The Evolution of Artificial Intelligence in Medical Imaging: From Computer Science to Machine and Deep Learning. *Cancers* [Internet]. 2024; 16(21).
74. Ata B, La Marca A, Polyzos NP. Free your patients and yourself from day 2-3: start ovarian stimulation any time in freeze-all cycles. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(4):103305.
75. Ata B. Renewing ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(4):104788.
76. Sonmezer M, Sukur YE, Ates C, Sacinti KG, Sonmezer M, Aslan B, et al. Random start ovarian stimulation before gonadotoxic therapies in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(6):103337.
77. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):971-80.
78. Qin N, Chen Q, Hong Q, Cai R, Gao H, Wang Y, et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2016;106(2):334-41 e1.
79. De Rijdt S, Illingworth K, De Munck N, Tournaye H, Mackens S, De Vos M, Blockeel C. Early versus late follicular phase ovarian stimulation: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(2):103889.
80. Martinez F, Racca A, Rodriguez I, Polyzos NP. Ovarian stimulation for oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(4):673-96.
81. Esmaeilian Y, Hela F, Bildik G, Akin N, Iltumur E, Yusufoglu S, et al. IVF characteristics and the molecular luteal features of random start IVF cycles are not different from conventional cycles in cancer patients. *Hum Reprod*. 2023;38(1):113-24.
82. Wygocki P, Ulfig M, Wrochna M, Zapala A, Zieleń M, Sankowska U, et al. P-674 Automatizing ovarian follicle counting and measurement with artificial intelligence. *Human Reproduction*. 2023;38(Supplement_1).
83. Wygocki P, Zapala A, Ulfig M, Zielen M, Wrochna M, Zielinski K, et al. DEEP LEARNING OUTPERFORMS TRADITIONAL IMAGE SEGMENTATION AND FEATURE EXTRACTION METHODS IN AUTOMATIC FOLLICLE COUNTING. *Fertility and Sterility*. 2024;122(4, Supplement):e144.
84. Wygocki P, Ulfig M, Zapala A, Zieleń M, Krystian Z, Gajewska N, et al. O-218 Prospective validation of an artificial intelligence platform for automated follicle counting. *Human Reproduction*. 2024;39(Supplement_1).
85. Al Odetalah R, Al-Lamee H, Shah K, Barcroft J, Hunjan T, Roberts R, et al. P-696 Revolutionizing follicle measurement: Artificial intelligence (AI)- powered automated follicle tracking vs. traditional follicle tracking. *Human Reproduction*. 2025;40(Supplement_1).
86. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19(6):716-23.
87. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*. 1978;6(2):461-4.
88. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26-36.

89. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6(7):e22024.
90. Aslan K, Kasapoglu I, Kosan B, Tunalı A, Tellioglu I, Uncu G. Age-stratified anti-Mullerian hormone (AMH) nomogram: a comprehensive cohort study including 22.920 women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1612194.
91. Kloos J, Coyne K, Weinerman R. The relationship between anti-Mullerian hormone, body mass index and weight loss: A review of the literature. *Clin Obes*. 2022;12(6):e12559.
92. Zhao H, Zhou D, Liu C, Zhang L. The Relationship Between Insulin Resistance and Obesity and Serum Anti-Mullerian Hormone Level in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *Int J Womens Health*. 2023;15:151-66.
93. Aslan K, Kasapoglu I, Cakir C, Koc M, Celenk MD, Ata B, et al. Which is more predictive ovarian sensitivity marker if there is discordance between serum anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count? A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):1461-6.
94. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome†. *Human Reproduction*. 2023;38(9):1655-79.
95. Polat M, Mumusoglu S, Yarali Ozbek I, Bozdog G, Yarali H. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? *Ther Adv Reprod Health*. 2021;15:26334941211024172.