

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**IVF TEDAVİSİ ALAN VE POOR, NORMO VE HIGH
RESPONDER OLAN İNFERTİL BAYAN HASTALARDA
FOLLİKÜL SIVISINDA AMH (ANTİ-MÜLLERİAN HORMON)
VE İNHİBİN A DÜZEYLERİ VE GEBELİK ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. M. BARAN CELTEMEN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. RIFAT GÜRSOY**

**ANKARA
NİSAN 2011**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**IVF TEDAVİSİ ALAN VE POOR, NORMO VE HIGH
RESPONDER OLAN İNFERTİL BAYAN HASTALARDA
FOLLİKÜL SIVISINDA AMH (ANTİ-MÜLLERİAN HORMON)
VE İNHİBİN A DÜZEYLERİ VE GEBELİK ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. M. BARAN CELTEMEN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. RIFAT GÜRSOY**

**ANKARA
NİSAN 2011**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	MUSTAFA BARAN CELTEMEN
Baba Adı	ERDOĞAN
Doğum Yeri/Tarihi	ANKARA
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2003 / 3044
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI : IVF tedavisi alan ve poor responder, normo responder ve high responder olan infertil bayan hastalarda follikül sıvısında AMH (Antimüllerian hormon) ve inhibin A düzeyleri ve gebelik üzerine etkileri.

JÜRİ KARARI : Tezi başarılı bulunmuştur. Sınava girmesi uygundur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

[Signature]
Prof. Dr. Mustafa Celtemen
T.C. G.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Başkanı
Dip. No: 3044

[Signature]
Prof. Dr. Mustafa Celtemen
T.C. G.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Başkanı
Dip. No: 3044

ÜYE

[Signature]
Doç. Dr. Mustafa Celtemen
T.C. G.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Başkanı
Dip. No: 3044

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Onur KARABACAK'a, uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana baştan sona titizlikle yol gösteren ve her aşamada değerlerli yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Rıfat GÜRSOY'a, eğitimim süresince teorik ve pratik açıdan yardımlarını gördüğüm tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin hazırlanma aşamasında büyük emekleri olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezinin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan beni maddi ve manevi olarak hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme, özellikle onsuz asla başaramayacağımı düşündüğüm anneme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. M. Baran CELTEMEN

Mayıs 2011

KISALTMALAR

AMH	:Anti-Müllerian Hormon
CC	:Klomifen Sitrat
CL	:Corpus Luteum
E2	:Östradiol
FSH	:Foliküler Stimulan Hormon
GIFT	:Gamet İntrafallopian Tarsfer
GnRH	:Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	:Human Koryonik Gonadotropin
hMG	:Human Menopazal Goadotropin
ICSI	:İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	:İntrauterin İnseminasyon
IVF	:İn vitro Fertilizasyon
KOH	:Kontrollü Overyan Hiperstimulasyon
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	:Luteinizan Hormon
OHSS	:Overyan Hiperstimulasyon Sendromu
P	:Progesteron
PCO	:Polikistik Over
PGF2a	:Protaglandin F2alfa
PRL	:Prolaktin
recFSH	:Rekombinant FSH
TSH	:Troid Stimulan Hormon
VEGF	:Vasküler Endotelyal Growth Faktör
YÜT	:Yardımcı Üreme Teknikleri
β-hCG	:βeta Human Koryonik Gonadotropin

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Follikül sıvısı	4
2.2. İnhibin	6
2.3. Anti-Müllerian Hormon (AMH)	10
2.4. Over Rezerv Testleri	15
2.5. Yaş	16
2.6. Bazal Serum FSH.....	17
2.7. FSH/LH Oranı.....	18
2.8. Bazal Serum Estradiol.....	18
2.9. Bazal Antral Folikül Sayısı.....	19
2.10. Ovaryen Hacim	20
2.11. Ovaryen Stromal Kan Akımı	20
2.12. Over Biyopsisi	20
2.13. Dinamik Testler	21
2.14. Kötü Over Yanıtı Olgu Kriterleri.....	21
2.15. Araştırmada kullanılan over yanıt kriterleri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışma Populasyonu.....	25
3.2. Çalışma Düzeni	25

3.3. Hormon Ölçümleri	26
3.4. Hasta Değerlendirilmesi ve IVF Protokolleri	27
3.5. Yumurta Toplanması, Embriyo Gelişimi ve Embriyo Transfer İşlemleri ...	28
3.6. Gebelik Tanımı ve Tespiti	29
3.7. İstatistik Değerlendirme	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR.....	53
8. ÖZET	74
9. SUMMARY.....	76
10. EKLER.....	77

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Araştırmaya katılan hastaların hastalık öncesi gebelik durumu	31
Tablo 2.	Araştırmaya katılan hastaların PCOS, Endometriosis, geçirmiş olduğu over cerrahisi ve hidrosalpenks gibi jinekolojik patolojilerinin dağılımı.....	31
Tablo 3.	Araştırmaya katılan hastaların gruplandırmasının dağılımı	32
Tablo 4.	Araştırmaya katılan hastaların işlem sonrası gebelik durumu.....	32
Tablo 5.	Araştırmaya katılan bireylerin gebelik dağılımı.....	33
Tablo 6.	Araştırmaya katılan bireylerin ivf tum siklus sayısının dağılımı	33
Tablo 7.	Araştırmaya katılan bireylerin infertilite nedenlerinin dağılımı.....	34
Tablo 8.	Araştırmaya katılan erkek hastalara ait operasyon ve nedenlerinin dağılımı.....	34
Tablo 9.	Araştırmaya katılan hastaların male faktör nedenlerine göre dağılımı.....	35
Tablo 10.	Araştırmaya katılan hastaların hidrosalpenks varlığı ve tutulumunun dağılımı.....	35
Tablo 11.	Araştırmaya katılan hastaların USG ile tespit edilen patolojilerin dağılımı.....	35
Tablo 12.	Araştırmaya katılan hastaların siklus iptal oranları	36
Tablo 13.	Araştırmaya katılan hastaların siklus iptal nedenlerinin dağılımı	36
Tablo 14.	Araştırmaya katılan hastaların ovulasyon indüksiyonu başlangıç dozunun dağılımı	37
Tablo 15.	Araştırmaya katılan hastaların hCG gününde 17 mm üstünde follikül sayısının dağılımı.....	37
Tablo 16.	Araştırmaya katılan hastaların luteal destek gerekliliğinin dağılımı..	38
Tablo 17.	Araştırmaya katılan hastaların demografik ve hormonal özellikleri ..	38
Tablo 18.	Araştırmaya katılan hastaların follikül sıvısı İnhibin a düzeyi ve AMH düzeyinin gebelik durumuna etkisinin Anova testi sonuçlarının dağılımı.....	40

Tablo 19.	Araştırmaya katılan hastaların İnhibin A düzeyi ve AMH düzeyinin gruplara olan etkisinin Anova testi sonuçlarının dağılımı.....	41
Tablo 20.	Araştırmaya katılan hastaların gruplarının yaşın üzerine olan etkisinin Anova testi sonuçlarının dağılımı.....	41
Tablo 21.	Araştırmaya katılan hastaların gebelik durumunun demografik özellikler ve hormon düzeyleri üzerine olan etkisinin T testi sonuçları....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	AMH'nın folliküller üzerinde düzenleyici rolü.....	12
----------	--	----

1. GİRİŞ

1968 yılında İngiliz Biyolog Edwards, İngiltere’de pelvik laparoskopi tekniğine öncülük eden Jinekolog Patrick Steptoe ile tarihi bir işbirliğine başlamıştır. Manchester yakınlarında Oldham General Hospital’daki klinik pratiğinde Steptoe, tubal hasar nedeniyle infertil olan hastalardan laparoskopik olarak preovulatuvar oositleri toplayabilmiştir. Bob Edwards, Jean Purdy ve Steptoe In Vitro Fertilizasyon sistemini optimize etmek için kültür ortamı üzerinde çalışmış ve fertilizasyon için daha çok sayıda oosit elde etmek amacıyla ilaçlarla ovaryan stimülasyonu denemişlerdir. 1970 yılında insan embriyosundan blastokist aşamasına gelişimi gözlemledikten sonra, in vitro olarak elde edilen embriyoyu hasta uterusuna re-implante etmeye karar vermiş, ilk insan embriyo transferini 1972 yılında başarmışlardır. Sonuç olarak 1978 yılında ilk IVF bebeğinin doğması ile başarıya ulaşmışlardır (1,2).

25 Haziran 1978 de Lousie Brown’un doğumu ile yardımcı üreme teknikleri (YÜT) alanında yeni bir dönem başlamıştır. Elde ettikleri başarılı gebelik ve canlı doğumlar sayesinde Edwards ve Steptoe, 1980-1990’ lı yıllarda IVF tedavisinin dünya çapında hızla yayılmasını sağlamışlardır. Donmuş ve çözölmüş embriyo transferi ile ilk doğum ise 1984-1985’ de gerçekleşmiş ve sperm gibi embriyoların da kriyopreservasyonu rutin uygulamaya girmiştir.

Steroid hormonlar ve bunların reproduktif rollerinin tanımlanması gibi reproduktif endokrinolojideki gelişmeler özellikle 20. yüzyılın ilk yarısında reproduktif biyolojideki araştırmalara önemli katkıda bulunmuştur. 1930-1940’ lı yıllarda follikül büyümesi ve luteinizasyondan sorumlu olan Pituitar hormonlar tanımlanıp FSH ve LH tedavi kombinasyonlarının ovaryan follikülerde maturasyonu sağladığı ve ovulasyonu tetiklediği gösterilmiştir. 1950’ lerin başında postmenapozal kadınların idrarında gonadotropinlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu keşfedilmiş ve bu üriner preparatlar anovulatuvar hastalarda ovulasyon induksiyonu için kullanılmıştır.

Son yirmi yılda kadınların eğitim düzeylerinin ve kariyer isteklerinin artması, doğum kontrol yöntemlerinin daha yaygın kullanılması nedeniyle gebelik yaşı yükselmiştir (3,4).

Yapılan çalışmalar sonucunda doğum kontrol yöntemi kullanmayan doğal popülasyonda fertilitenin 30 yaşından itibaren azalmaya başladığı, 30'lu yaşlarının ortalarında azalmanın hızlandığı ve ortalama 41 yaşında yok denecek kadar azaldığı gözlenmiştir (4,5).

Bir yıllık korunmasız ilişki ile kendiliğinden gebe kalmayan hasta yüzdesi yirmili yaşlarda %5 iken 35 yaş üstünde %30'a kadar çıkmaktadır (4). Yaş arttıkça oosit miktarı ve kalitesindeki azalma fertileyi azaltan en önemli etkidir.

Normal popülasyonda gebe kalma yaşının artmasına paralel olarak yardımcı üreme tekniklerinden (YÜT) faydalanan olgularda da düşük over rezervli, ileri yaş hastaların oranları armaktadır. Azalmış over rezervi spontan sikluslarda fekunditeyi azalttığı gibi YÜT ile konsepsiyon sağlanmaya çalışılan olgularda da başarıyı azaltmaktadır. Tedavilerin maliyeti, yan etkileri, hasta açısından zorlukları göz önüne alındığında uygun hasta seçimi ve uygun prognoz belirlenmesinin oldukça önemli olduğu görülmektedir. Tedaviye başlanmadan önce ovaryen yanıtın ön görülmesi ile siklus iptalleri, ovaryan hiperstimulasyon sendromu oranları azalmakta aynı zamanda hekime uygun tedavi stratejileri geliştirme ve oosit donasyonu gibi alternatif yöntemlere yönelmeyi sağlayabilmektedir.

Gonadotropinlerin kullanımı sonucu multifoliküler gelişimi takiben çok sayıda embriyo transferi YÜT başarısını artırmaktadır. Ancak %10 oranında tedaviye rağmen uygun sayıda follikül gelişimi olmayan ve 'kötü ovaryen yanıtı' olarak adlandırılan bir hasta grubu bulunmaktadır (7). Kötü ovaryen yanıtı bu hasta grubunda daha fazla siklus iptali, yetersiz veya az sayıda follikül gelişimi, düşük veya yavaş artan estradiol düzeyleri ve düşük gebelik oranları

bulunmaktadır (8). Kötü ovaryan yanıtın literatürde ortak bir tanımı olmamasına rağmen nasıl tanımlanırsa tanımlansın İVF (İn vitro Fertilizasyon) başarısını ve gebelik oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir.

Bazal serum FSH, estradiol, inhibin-B, LH/FSH, ovaryan volume, antral follikül sayısı, ovaryan stromal kan akım hızı, klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist Stimulasyon test (GAST), Eksojen FSH ovaryen rezerve test (EFORT) over rezervini göstermek ve kontrollü ovaryan stimulas-yona verilen yanıtı ön görmek için son iki dekatta kullanılmaya başlanan over rezerv testlerdir

Günümüzde klinik olarak kullanılan testlerden hiçbirisinin tek başına over yanıtını öngörmeye yeterli olmadığı düşünülmektedir. Literatürde İVF tedavisine başlanan ve over rezerv testleri normal olan bir grup hastada over yanıtının beklendiği gibi olmaması sonucunda siklus iptalleri izlenmektedir. Bu olgularda Anti -müllerian hormon (AMH) ve İnhibin A düzeylerinin geleneksel over rezerv testlerinden daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İnhibin A'nın dominant follikülden salındığı ve follikülün kalitesinin göstergesi olduğu belirtilmektedir (9).

Anti-müllerian hormonun toplanan oosit sayısının yanında oosit kalitesi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. AMH düzeyleri yüksek olanlarda fertilizasyon oranının yüksek olduğu, abort oranının düşük olduğu gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada amaç görülme sıklığı gitikçe artan kötü ovaryen yanıtlı hastalarda follikül sıvısındaki AMH ve İnhibin A düzeylerinin kontrollü ovaryen stimulas-yon sonrası ovaryen yanıtı ve gebelik oluşum hızını ön görmedeki etkinliğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Follikül sıvısı

Ovaryan follikülogenez istirahatteki primordial folliküllerin aktivasyonu ile başlar. Bu folliküller primer, sekonder ve antral dönem olarak gelişir sonunda preovulatuvar faza gelinir. Lutein Hormon pikine cevap olarak preovulatuvar follikül ovulasyon ile matür oositi oluşturur, kalan teka ve granüloza hücreleri korpus luteumu oluşturmak için diferansiye olur (11). Follikülogenezde primer follikül 0.2 mm büyüklüğe ulaştığında granüloza hücre tabakasında düzensiz ve içi sıvı dolu küçük boşluklar meydana gelir. Hyaluronik asitten zengin olan bu sıvıya follikül sıvısı denir. Bu sıvının miktarı follikül büyüyüp küçük boşlukların birleşerek büyük ve at nalı şeklini (antrum) alması ile artar. Antrumun oluşmasıyla gelişen bu follikül sekonder, antral ya da veziküler follikül adını alır. Follikülün büyüklüğü, follikül sıvısının miktarına, granüloza ve teka hücrelerinin artışına bağlıdır (12). Follikül belirli bir büyüklüğe geldiğinde ART kapsamında oosit toplama prosedürü uygulanır.

Folliküler sıvı oosit gelişimi için çok önemli bir mikroçevre oluşturur. Kan plazma içeriğinin kan follikül bariyerinden geçen kısmı ve granüloza ve teka interna hücrelerinin sekretuar aktivitesinin ürünü olarak meydana gelir (13). Yarı geçirgen bir zar ile kan ve folliküler sıvı mikroçevresi ayrılır. Bu zardan proteinler pI ve moleküler ağırlıklarına göre geçer. Sadece <500 kDa boyutundaki proteinler kandan folliküler sıvıya filtre edilebilir (9). Oositi çevreleyen follikül sıvısının biokimyasal içeriğinin oosit kalitesinin tayini, fertilizasyon potansiyeli ve embriyo gelişimi üzerinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Folliküler sıvı komponent analizi, kan serumundaki metabolik değişimler (folliküler sıvı kompozisyonunu gösteren biyokimyasal çevre) ile ilgili bilgi sağlar (14). Folliküler sıvı akışkandır, IVF sikluslarında kolay elde edilebilir ve oosit kalitesi hakkında optimal non –invaziv bir belirteç olabilir. Bir substratın folliküler sıvıdaki konsantrasyonunun değişkenliğinin follikül kalitesi (dolayısıyla içindeki

oositin kalitesi), ya da hastanın klinik karakteristiği (yaş, sigara kullanımı, ovaryan stimülasyon tipi) ile ilişkisi tamamen netleşmemiştir.

Foliküler sıvının kimyasal içeriği şu şekilde kategorize edilebilir.

a) Hormonlar:

Gonadotropinler, Growth Hormon, Prolaktin, Östrojen, Progesteron, Androjenler, Kortikoidler

b) Transforming Growth Faktör- beta süperailisi:

İnhibin, Aktivin, Anti-müllerian Hormon, Kemik Morfogenetik protein-15

c) Diğer Growth Faktörler ve İnterlökinler:

İnsulin benzeri Growth Faktör, Diğer Growth Faktörler, İnterlökinler

d) Reaktif Oksijen Radikalleri:

Reaktif Oksijen Radikalleri ve Anti-oksidan Faktörler, Nitrik Oksit, Vasküler Endotelyal Growth Faktör

e) Anti-apoptotik Faktörler

f) Proteinler, Peptitler ve Aminoasitler:

Alfa- Fetoproteinler, CEA, CA -125, Antijen CD44, Alfa1-antitripsin, Leptin, Endotelin- 2, Oosit Maturasyon İnhibitörü, Homosistein, Beta-endorfin, Laktoferrin, Anjiotensin2, Prorenin, Aminoasitler

g) Şekerler:

Hyaluronan, Myo-inositol

h) Prostanoidler

2.2. İnhibin

Foliküler gelişimin overe ait düzenleyicilerin sadece Gonadotropinler olmadığı belirlenmiştir. Hipofizer feedback üzerinde birbirine ters etkili olan Granüloza hücre kökenli peptidler bulunmuştur (15). İlk kez 1976 yılında sıgırların follikül sıvısındaki protein yapısında İnhibin adı verilen hipofizden FSH salınımını baskılayan nonsteroidal madde tespit edilmiştir (15).

Gonadotropin salınımının kontrolünde hipotalamustan salgılanan GnRH, gonadlardan salgılanan seks hormonları ve İnhibin, Aktivin, Follistatin vb peptidlerin otokrin, parakrin modülasyonla etkileşimi rol oynar (16). Aktivin FSH salınımını arttırıcı etkiye bulunurken, İnhibin FSH salınımını baskılar. İnhibin ile yapısal bağı olmayan Follistatin, aktivine bağlanıp FSH salınımını inhibe eder (17).

Granüloza hücreleri FSH' a yanıt olarak birçok peptid sentezi yapmakta, bunu foliküler sıvı ve overin venöz kan akımına salgılamaktadır (18). Bu peptidler vücudun birçok dokusunda bulunmaktadır. İnhibin; overin granüloza hücrelerinde, testisin sertoli hücrelerinde, beyin, hipofiz, kemik iliği, plasenta, adrenaller ve böbrekte az miktarda yapılır.

Moleküler düzeyde birbirinden farklı alfa ve beta subunitlerinin disulfid bağları ile birleşmesinden oluşan inhibinin iki farklı formu bulunur. Bunlardan alfa subuniti aynı, ancak iki farklı beta subuniti bulunmaktadır. İnhibinlerin böylece üç subuniti bulunur. Her subunit farklı messenger RNA'nın ürünü olup ayrı prekürsör moleküllerinden oluşmaktadır. İnhibin A: alfa ve beta A, İnhibin B: alfa ve beta B

Menstruel siklusun belirli dönemlerinde İnhibin A veya İnhibin B yüksek düzeylereulaşır ve FSH' nu inhibe ederler. İki adet beta subuniti disulfit bağı ile birleşerek FSH'un salınımını aktive eden aktivin meydana gelir (19). Serbest alfa unitlerinin herhangi biyolojik aktivitesi yoktur.

Beta subunitinin gen ailesi, Transforme Eden Büyüme Faktör (TGF) ve Antimülleryen hormon ailesinin üyesidir (20). İnhibin ve aktivin overlerde hücresele büyümeyle baskılayarak tümör supresör proteinler sınıfında değeriendirilebilir.

Alfa subuniti 18kDa ve beta subunitlerinin herbiri 14kDa ağırlığında olup İnhibin 32kDa glikoproteindir. Alfa subuniti 134, beta 116 ve beta B 115 aminoasitten oluşur. Plazmada alfa-2 makroglobulin tarafından taşınır (21).

Inhibin, folikuler faz sürüsence yavaş ve devamlı yükselme ile midsiklusta pik yapar.Folikulde Korpus Luteum(KL) oluşmasıyla da LH in kontrolüne girer. Midsiklustan sonraki hafif düşüşünü midluteal fazda iki katına çıkacak şekilde artarak sürdürür. FSH granüloza hücrelerinde İnhibin salgısını artırır ve sonra sentezi ve sekresyonu dominant folikulden ve KL dan üretilen İnhibin A tarafından baskılanır(22). FSH uyarımı ile granüloza hücrelerinde İnhibin yapım ve sekresyonuna cAMP aracılık eder. İnhibin etkisini intraselluler Ca mobilizasyonu ile gösterir (23).

FSH' un yanında IGF-1 ve Vazoaktif İntestinal Peptidler overlerden İnhibin salgısını artırır. Fosfodiesteraz İnhibitorleri ve Adenilat Siklaz Aktivatorleri cAMP düzeyini arttırarak İnhibin üretimini arttırırlar. İnhibinin FSH salgısını etkilemesi için birkaçsaatlik latent periyoda gereksinimi vardır. İnhibin salgısından 8-24 saat sonramaksimum supresyon meydana gelir. İnhibin FSH' uin midsiklus düzeyini 72 saatteölçülemeyecek düzeye indirir (24). FSH in aktive ettiği Aromataz enzimi de baskılanır. Beta B subuniti luteal fazdan folikuler faza geçerken antral follikullerin granülozahücrelerinde maksimum düzeylerde

bulunur. Alfa subunitinin mRNA sı antraldönemden sonraki folikuler gelişim boyunca sabittir.

Erken folikuler fazda İnhibin düzeyi düşük, FSH konsantrasyonu ise yüksek seyreder. Midsiklus ve midluteal fazda iki pik yapar Midluteal fazdaki pik, değerinin iki katıdır. Bu pikler genellikle KL daki hücrelerin aktivasyonu sonucu İnhibin A düzeyinde olmaktadır (21).

1989 ve 1992 yılında Buckler ve Robertson, gonadotropinle ovulasyon induksiyonu yapılan PCOS lu olgularda İnhibin düzeylerinin, normal kadınlardaki menstrual siklus boyunca İnhibinde olan değişimlere benzediğini vurgulamışlardır (22-25).

Granüloza hücrelerinden salgılanan esas İnhibin B dir ve miktarı E2 ile bağlantılıdır. Ancak E2 den farklı olarak yaş ile de ilgilidir. İnhibin B düzeyinde yaşa bağlı azalma, over folikül havuzunda azalma olduğunu gösterir (26).

İnhibin B erken ve midfolikuler fazda yüksek iken ovulasyondan önceki geç folikulerfazda düşer. İnhibin B nin erken folikuler fazdaki yükselmesi ile FSH arasındaki pozitifilişki, küçük foliküllerden de FSH uyarımıyla İnhibin B salındığını gösterir. Siklusun 3. günündeki İnhibin B düzeyinin düşük olması zayıf ovulasyon induksiyonu yanıtını, yüksek olması ise klinik gebelik oranlarının düşük olacağını gösterir (27). İnhibin B düzeyinin mevcut foliküllerin sayısını gösterdiği, İnhibin A nın ise olgun folikülün kalitesinin göstergesi olduğu belirtilmiştir (28).

İnhibin A, LH düzeyinin en yüksek olduğu midsiklusta ilk pikini yapar. İnhibin B ise LH pikinden 2 gün sonra, ovulasyon sonucu foliküldeki bozulma sonrası küçük pik yapar.

Preovolatuar periodda FSH düşüşü, LH yükselişi ile İnhibin ve E2 konsantrasyonlarıbelirgin şekilde yükselir (29). İnhibinin dolaşıma verilmesiyle

FSH'un diğer folikullerden çekilmesi arttırılır. Böylece gelişen follikül kendi dominansını garantiler(25).

İnhibin A genelde luteal dönemin inhibini olmakta bu dönemde İnhibin A ve FSH düzeyleri arasında ters ilişki gözlenmektedir. İnhibin A, Östradiol, Progesteron arasında benzer yükseliş gözlenir (29). Bu dönemde İnhibin B düşüktür. İnhibin A nınyüksek düzeyleri FSH salınımını engeller.

Luteal fazın geç döneminde İnhibin A' da lutealiz sonucu, FSH düzeyinde luteal dönemden folikuler döneme geçiş sırasında yükselme gözlenir ve folikuler gelişimin başlaması mümkün olur (15). FSH artınca İnhibin B sentezi uyarılır, KL gerilemesiyle E2 Progesteron, İnhibin A en alt düzeye iner. GnRH pulsatilitesi ve FSH artışıyla yeni siklus başlar (30).

Follikülün KL a dönüşmesiyle İnhibin A salgılanması LH kontrolüne geçer. Dolaşımdaki İnhibin A düzeyi midsiklustaki pik değerinden düşüş gösterdikten kısa süre sonra, midluteal fazda ilk pikinden iki kat yüksek ikinci pikini yapmaktadır.

Gebelik oluştuğunda İnhibin konsantrasyonu yükselir. 8- 10. haftalarda pik yapar. İkinci trimesterde azalır sonra yeniden yükselir. Sitotrofoblast tarafından sentez edilen İnhibinin HCG sekresyonunu inhibe edici etkisi vardır. Çoğul gebelikte miktarı daha da yükselir (31).

İnhibin A nin gebelikte dolaşımdaki tek matür İnhibin türü olduğu bilinmektedir. İnhibin A nın plasentadan üretildiğinden ve sitotrofoblastlarda mRNA sınıbulunduğundan, preeklampsideki gibi plasentanın büyük oranda istirak ettiği çeşitli hastalıklarda İnhibin seviyelerinin değişebileceği düşünülmektedir (24).

İnhibin A plasentada üretildiğinden, preeklampside yetersiz plasantasyonu göstermede kullanılabileceği düşünülmektedir (32). Preeklamps semptomlarının

gelişmesi genellikle geç ikinci trimester ve 3. trimester olduğundan preklamsi teşhisi genellikle 20-22. gebelik haftasından sonraya kalmaktadır.

Molar gebeliklerde de İnhibin seviyelerinde belirgin yükseklik mevcuttur. İnhibinklirens hızı HCG den yüksek olduğu için tedavi edilmiş molar gebelikleri takiptekullanılabilir.

Inhibinin Down sendromlu gebeliklerde arttığının tespit edilmesinden sonra DownSendromunun gösterilmesinde yeni bir markır olabileceği öne sürülmüştür.

Pituiter FSH salınımını kontrol eden klasik endokrin etkilerinin yanısıra , İnhibin ve Aktivin, plasentada HCG salınımını düzenlemektedir. İnhibinin plasental hücrelerdeGnRH salınımı üzerine direk etkisi yoktur ancak İnhibin, Aktivinin uyardığı GnRHsalınımına aksi etki yapmaktadır.

Inhibin – Aktivin subünütleri ve GnRH'un mRNA ları genellikle plasenta villuslarında lokalizedir. Plasental hücrelerde GnRH, İnhibin ve Aktivinin birarada bulunmaları, İnhibin ve Aktivinin hücrelerde GnRH üretiminin yönetiminde parakrin ve otokrin fonksiyonel etkileşimini yansıtabilir ki bu da söz konusu peptidlerin embriyo fetal büyüme ve farklılaşma gibi plasental fonksiyonların regulasyonundaki önemlerini düşündürmektedir.

2.3. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Transforming growth faktör-B ailesinden 140kDa büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıdadır (33). Erkeklerdetestiküler gelişmin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinden, daha az miktarda dişilerde granuloza hücrelerinden doğumdan menapoza kadar sentezlenmektedir (34,35). Müllerian inhibing substance (MİS) olarak da bilinmektedir.

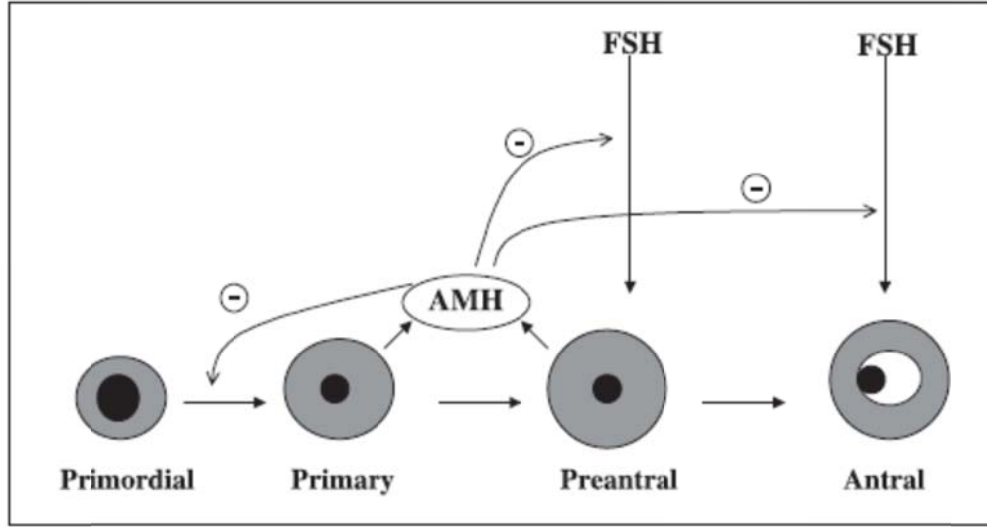
AMH' un tek etkisinin reproduktif organlara olduğu düşünölmektedir. En önemli ve belirgin etkisi mülleryan kanalın regresyonunu sağlamaktır. Yokluğunda müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajen'in üst 1/3' ü gelişmektedir (36,37).

AMH ovaryen granuloza hücrelerinden preantral ve küçük antral folliküllerden, pitüiter FSH'nın etkisiyle dominant follikül için seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşmaya ulaşılınca kadar sentezlenmektedir. İnsanlarda bu olay follikül 4-6 mm büyüklüğe ulaşılınca kadar gerçekleşmektedir. AMH teka ve atretik folliküllerden sentezlenmemektedir (38,39).

Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovulatuvar folliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiğı, AMH'un intra ve inter-folliküler koordinasyonda önemli görevleri olduğı gösterilmiştir (40). AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmekle beraber granuloza hücreleri üzerinde AMH receptörleri tespit edilmesi ovaryen fizyolojide rolü olduğunu düşündürmektedir (41).

AMH'nın serine theronine kinaz receptorlerini kullanan iki farklı receptörü bulunmaktadır (AMHR Tip1, AMHR Tip 2). AMHR2 mülleryan kanal mezenkiminde bulunmaktadır. Bu receptörün fonksyon bozukluğu tıpkı AMH yokluğu gibi kalıcı mülleryan kanal sendromuna yol açabilmektedir. Ratlarda AMHR2 granuloza ve theca hücrelerinde de izlenmektedir (42,43). AMHR 1 özellikleri ve işlevi günümüze kadar tam olarak tespit edilememiştir.

Primordial folliküllerin gelişmesi negatif ve pozitif faktörlerin etkisi altındadır. AMH erken folliküler gelişim üzerine negatif etkileri olan bir faktördür. Homozigot AMH knockout dişi ratlarda daha fazla sayıda büyüyen preantral ve küçük antral follikül saptanmış ancak bu ratlarda primordial follikül stoklarının daha erken yaşta tükendiğı gözlenmiştir.



Şekil 1. AMH'nın folliküller üzerinde düzenleyici rolü

AMH etkilerinin direk primordial hücreler üzerinden olup olmadığını göstermek için yapılan bir çalışmada AMH bulunmayan rat overini AMH bulunan yapay ortama bıraktıktan iki gün sonra yapılan incelemede büyüyen follikül sayısının %50 azaldığı, AMH'nın primordial oositleri direk olarak etkilediği gözlemlenmiş ve AMH'nın primordial follikül gelişiminin aktivasyonunu, preantral folliküllerin büyümesini azalttığı sonucu çıkarılmıştır (44).

İn vivo ve in vitro çalışmalar AMH eksikliğinde folliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. AMH'dan yoksun farelerde düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alınmış olduğu gözlemlenmiştir (45). Clemente ve ark eksojen AMH'un kültür ortamında granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını göstermişlerdir (46). Bu çalışmalara bakarak AMH 'un ovaryen folliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkarılmıştır. Başka bir çalışmada AMH'un farelerde 1.mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (47).

AMH insan granuloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke etmekte ve folliküler sıvıda konsantrasyonu granuloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı bulunmaktadır (48,49).

Hayat boyunca AMH düzeyi kadınlarda erkelerdenden daha düşük düzeydedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tesbit edilemeyecek kadar düşüktür, 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur sonrasında ergenliğe kadar stabil seyretmektedir. Yaş ilerledikçe folliküler rezerv azalmasına bağlı olarak serum düzeyi düşer, menapozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeye geriler (50).

Serum AMH menstural siklus sırasında fluktuasyon göstermemektedir. Bu özelliği diğer over rezerve testlerinden farklı olarak siklusun herhangi bir gününde değerlendirilme yapma avantajı sağlamaktadır (51,52). Minimal fluktuasyonlar siklik olmayan küçük follikül büyümesinden dolayı oluşabilmektedir.

Ovaryen follikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle yaşla beraber üreme fonksiyonları azalmaktadır. AMH over rezervini göstermekte son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Spontan menapoz sonrasında, ooferektomi sonrasında AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir (50,53,54).

Siklus 3.gününde saptanan AMH seviyeleri yaşla beraber düşmektedir. De Vet ve ark. yaptığı çalışmada 1.1 - 7 yıl boyunca takip edilen olgularda AMH seviyelerinin ortalama %38 düştüğünü buna karşın aynı sürantral follikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve İnhibin B düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (55). Over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı oosit / follikül rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir ve yaş artıkça diğer parametrelerde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeyleri azalmaktadır (56).

AMH düzeyleri kontrollü ovaryen stimülasyon sırasında azalmaktadır (52,57). Bunun nedeninin FSH'nın AMH sekresyonuna olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Baarends ve ark. tarafından ratlarda FSH'nın AMH ve AMHR 2 ekspresyonunu azalttığını gösterilmiştir. Alternatif olarak suprafizyolojik Estradiol seviyelerinin overde AMH ve AMHR 2 mRNA sentezini azaltmasının da AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39). Yine başka bir çalışmada kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sırasında AMH seviyeleri küçük antral follikül sayısı ile korelasyon göstermekte ve multiple folliküler maturasyon sonrası küçük antral follikül sayısında azalmaya bağlı olarak ve daha büyük folliküllerden oldukça az salgılanması nedeniyle azalmakta olduğu sonucuna ulaşılmıştır (58).

Folliküller antral follikül gelişinceye kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmektedir (59). Hipofizektomize, hipopituiterizm olan olgularda antral follikül basamağına kadar gelişim olmaktadır. AMH sekonder amenore tanısında hipogonadotropik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayırımında yardımcı olabilmektedir. Gebelikte gonadotropin düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen gebelik öncesi AMH düzeylerinde değişiklik olmadığı görülmektedir. AMH plasentadan sentezlenmemekte, gebelik boyunca ve puerperiumda düzeyleri değişmemektedir (60).

AMH düzeylerinde polikistik over sendromunda (PCOS) kontroller ile karşılaştırıldığında artmış bulunmaktadır. PCOS tanımlanmasında sensitivitesi %92, spesifitesi %67 olarak bulunmuştur (61,62,63). Literatürde tanısal kriter olarak follikül sayısının yerine kullanılabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (64). Amenoreik ve oligomenoreik PCOS hataları karşılaştırıldığında amenoreik grupta AMH seviyelerinin oligomenoreik gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmekte ve AMH'nın anovulasyon etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (65).

AMH sadece granulosa hücrelerinden sentezlenmektedir, bu nedenle granuloza hücreli tümörlerde (GCT) marker olarak kullanılabilir. GCT saptanan olguların %76-93 ünde yüksek bulunmuştur (66,67). Tümör rezeksiyonu takiben yapılan seri ölçümlerde rekürens klinik olarak tespitinden ortalama 16 ay önce yükselmeye başlamaktadır (53). AMH, GCT takibinde estradiol ve inhibine göre daha iyi bir markerdir, özellikle rekürenslerin 10-20 yıllık zaman dilimlerinde ortaya çıktığı GCT'lerde rekürenslerin erken tesbitinin sağ kalım süresini arttırdığı düşünüldüğünden takiplerde kullanılmaktadır.

2.4. Over Rezerv Testleri

1. Statik testler

Yaş

Bazal serum FSH

Bazal serum estradiol

Bazal serum inhibin-B

Bazal antimüllerian hormon

Bazal LH/FSH

Bazal ovaryan hacim

Bazal antral folikül sayısı

Ovaryan stromal kan akımı

Ovaryan biyopsi

2.Dinamik testler

Klomifen sitrat challenge test (CCCT)

GnRH agonist Stimulasyon test (GAST)

Eksojen FSH ovaryen rezerve test (EFORT)

2.5. Yaş

Over rezervi yaşla beraber azalmaktadır. Genel infertil popülasyonda Klomifen Sitrat testleriyle over rezervi normal olarak saptanan olgularda bile, yaş; gebelik hızlarında önemli bir prognostik faktör olmaya devam etmektedir. Ovaryen rezervi azalmış olgularda gebelik oranı yaştan bağımsız olarak düşüktür (68). Templeton ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada IVF gebeliklerinde başarının 30 yaşından sonra progresif olarak azaldığı, 35 yaşından sonra azalmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (69). Over rezervinin azalmasında benzeri bir eğilim başka bir çalışmada gösterilmiş ve folliküler atrezinin özellikle 38 yaşından sonra hızlandığı belirlenmiştir (70).

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) gebelik başarısını göstermesi açısından yaş, bazal FSH'dan daha düşük başarı oranına sahiptir(71). Buna karşın 1045 hastayla yapılan retrospektif analiz sonucunda İVF tedavisindeki genç hastalarda yaşın bazal FSH dan daha yüksek başarıya sahip olduğu gösterilmiştir (72). Less ve ark. Tarafından 1087 İVF siklusunda yaptıkları çalışmada 471, 40 yaş üstü olgu ile 616. 40 yaş altı olgu karşılaştırdığında ilk gruptaki gebelik oranlarının anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlenmiştir (%1.3 vs %28.2). 42 yaş üstünde gebelik oranları oldukça düşük, 45 yaş üstünde ise gebelik tespit edilmemiştir (73).

2.6. Bazal Serum FSH

En sık kullanılan over rezerve testlerinden birisidir. Bazal FSH; İnhibin, Estradiol gibi folliküllerden sentezlenen maddelerin hipofizi etkilemesi sonucunda değişiklik gösteren indirek bir göstergedir. Van Montfrans ve ark. tarafından yapılan çalışmada 40 yaş altında FSH >10 ile FSH ≤10 olan 50 subfertil hasta 3-7 yıl boyunca fekunditeleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre bazal FSH'nın özellikle ovulatuvar menstural siklusu olan olgularda gebelik oranını ön görmede etkisinin az olduğu sonucuna varılmıştır (74).

Bazal FSH seviyeleri YÜT sırasında toplanan oosit sayısı ve iptal edilen siklusları ön görmede iyi bir belirleyicidir. Yaş arttıkça toplanan oosit sayısından çok implantasyon ve gebelik oluşum hızı azalmakta iken FSH'nın artışı ile toplanan oosit sayısı azalmakta, iptal edilen siklus sayısı artmaktadır. Bazal FSH oosit kalitesini yaş kadar iyi göstermemektedir (75). Toner ve ark. tarafından 1478 IVF siklusunda yapılan çalışmada FSH düzeyi arttıkça siklus iptal oranlarının arttığı gösterilmiştir (76). Bu çalışmalara rağmen IVF tedavisinde bazal FSH değerlendiren meta-analizin sonuçlarına göre FSH'nın kötü over yanıtını göstermede etkinliğinin orta derecede, gebelik hızlarını göstermede düşük derecede etkinliği bulunmuş ve İVF tedavilerinde sonucu ön görmede rutin olarak kullanılması önerilmemiştir (77).

FSH reseptörlerinin farklı genotipte olmaları bazal FSH düzeyi ve YÜT sırasında tedavide kullanılan gonadotropinere verilen cevabın farklı olmasında rol alan faktörlerden biridir. FSH receptor proteinin 680. pozisyonunda bulunan Asparagine'in Serine ile yer değiştirmesi sonucunda reseptör aktivitesi azalmakta, ovaryen rezervi normal olmasına rağmen FSH düzeyleri yüksek bulunabilmektedir (78,79).

40yaş üstünde FSH' un pozitif prediktif değeri infertilite prevelansının yüksek olması nedeniyle daha fazladır, genç hastalarda bu değer daha düşüktür ve anormal FSH seviyeleri olan birçok olgu yanlış bir şekilde tedavi sonucunda gebelik oluşamayacak grup içinde değerlendirilmektedir (80).

Bazal FSH; İnhibin, Aktivin, Estradiol, Folistatinler gibi birçok faktor tarafından düzenlenen ovarian rezervin indirekt göstergesidir. Sikluslar arası değişkenliğinin fazla olması ve labaratuvarlar arasında kullanılan antikör testleri arasındaki farklılıklar ve belirgin bir eşik değerinin olmaması klinik değerini azalmaktadır (81,82).

2.7. FSH/LH Oranı

FSH/LH İVF tedavisinde ovaryen yanıtın ön görülmesi amaçlı kullanılabilir. Artmış oranın FSH düzeyi normal olmasına rağmen kötü over rezervinin göstergesi olduğu düşünülmektedir (83). Mukherjee ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 41 yaş altında FSH <15 olanlarda FSH/LH oranı 3.6 'nın üzerine çıktığında ovaryen yanıtın kötü olduğu gösterilmektedir. Bu oranın FSH yükselmesinden önce artmaya başladığı görülmektedir (84).

2.8. Bazal Serum Estradiol

Erken folliküler Estradiol seviyeleri over rezervini belirlemek için kullanılabilir. Bazal Estradiol seviyesi yüksekliği düşük fekundite ile ilişkilidir. Smotric ve ark. tarafından FSH düzeyinden bağımsız olarak bazal Estradiol seviyeleri ve İVF sonuçlarını karşılaştıran çalışmada 80 pg/ml altı ve üstü olarak ikiye ayrılan gruplarda sırasıyla gebelik oranları %37.0 ve %14.8, siklus iptal oranları ise %0.4 ve %18.5 olarak tespit edilmiştir. FSH'nın 15 IU/L den yüksek olduğu hastalar çalışma dışında tutulduğunda da benzer sonuçlar bulunmuştur (85,86). Licciardi ve ark. yaptıkları çalışmada bazal Estradiol <30 pg/ml ise YÜT sonucu oluşan gebelik yüzdesinin Estradiol 31-74 pg/ml arasındakilerden anlamlı

şekilde fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada 75pg/ ml üzerinde gebelik izlenmemiştir (87).

Estradiol seviyesindeki erken yükselme, azalmış over rezervine bağlı FSH düzeylerinin yükselmesi sonucunda ilerlemiş folliküler büyüme ve erken dominant follikül yanıtına bağlı ortaya çıkmaktadır. Artmış Estradiol seviyeleri nedeniyle FSH baskılanabilmekte ve normal sınırlar içinde izlenebilmektedir. Bu nedenle bazal Estradiol düzeyi, FSH düzeyine bağlı yanlış negatiflikleri azaltmaktadır. Her iki değerin de artışı hastalarda prognozun daha da kötü olduğu gözlenmektedir.

2.9. Bazal Antral Folikül Sayısı

Erken foliküler fazda <10mm olan folikül sayısı toplanan oosit sayısı ve siklus iptal oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (88). Antral follikül sayısı (AFS) yaşla beraber azalmaktadır. 37 yaşından önce yılda %4.8 sonrasında %11.7 azalmaktadır (89). Antral follikül sayısı gonadotropin stimulasyonuna verilen yanıtı ön görmede iyi bir parametre olsa da yapılan çalışmalarda gerek antral follikül tanımında gerekse antral follikül sayısı eşik değeri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda 2-5mm arasındaki foliküller antral follikül olarak tanımlanırken, çoğu çalışmada 2-10 mm arasındaki folliküller antral follikül olarak tanımlanmaktadır. AFS aynı hastada sikluslar arasında da değişiklik gösterebilmekte bu değişiklik genç ve AFS fazla olanlarda daha fazla gözlenmektedir (90,91,92,93). Chang ve ark. tarafından prospektif olarak 149 İVF siklusu ile yapılan çalışmada antral follikül sayısına göre 3 grup oluşturulmuş (antral folikül sayısı <4, 4-10, >10) ve bu 3 grupta sırasıyla siklus iptal oranları %68.8, %5.3, %0 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada antral folikül sayısı arttıkça gebelik oranlarının arttığı tebit edilmiştir (%0, %23.7, %36.8) (94). Antral follikül sayısının; bazal FSH, Estradiol, İnhibinB, total over hacmine göre kötü over yanıtını ön görmede daha etkin olduğunu düşünülmektedir (95).

2.10. Ovaryen Hacim

Ultrasonografik olarak ölçülen total, ortalama veya küçük over volümlerinin kontrollü over stimulasyonuna verilen yanıt ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (96,97). Herhangi bir overi $<3 \text{ cm}^2$ olanlarda IVF siklus iptali artmaktadır (98). Yapılan başka bir çalışma sonucuna göre düşük over volümü, büyümekte olan follikül sayısı ile korelasyon göstermekte ancak toplanan oosit sayısı ile korelasyon göstermemektedir (88). Over volumundeki progresif küçülme daha çok menapoz sonrası ortaya çıkmakta ve reproduktif dönemde belirgin bir değişiklik olmamaktadır (99,100).

2.11. Ovaryen Stromal Kan Akımı

Engman ve ark. yaptıkları çalışmada pituitier supresyon sonrasında transvajinal olarak ölçülen tepe ovaryen stromal akım hızının, FSH düzeyleri normal sınırlarda olan olgularda kontrollü over hiperstimulasyonuna verilen yanıtı ön görmede yaş, bazal Estradiol ve FSH/LH oranına göre daha üstün olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu çalışmada 10 cm/sn üstünde her 1cm/sn lik artışta toplanan oosit sayısında %7 lik artış saptanmıştır (101). Zaidi ve ark. ovaryen hiperstimulasyonuna kötü yanıt veren olgularda tepe ovaryen stromal kan akım hızının anlamlı şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir (102). Ovaryen stromal kan akım yaşla beraber genel popülasyonda da azalmaktadır (103).

2.12. Over Biyopsisi

Birim hacimdeki over korteksinde bulunan follikül sayısı follikül yoğunluğunu göstermektedir. Overden biyopsi alınarak ölçülen follikül yoğunluğunun over rezervini göstermek için kullanılabileceği düşünülmüş, ancak Lambalk ve ark. çalışmalarında over rezervini göstermede faydasının olmadığını bulunmuştur (104). İnvaziv bir işlem olmasının yanında over korteksinde folliküller homojen olarak dağılmadığı ve fertilité üzerine işlemin kendisinin olumsuz etkileri olabileceğinden önerilmemektedir.

2.13.Dinamik Testler

Over rezervini değerlendirmede çeşitli testler kullanılmaktadır. Bunlar:

- Klomifen sitrat challange test (CCCT)
- GnRH agonist Stimulasyon test (GAST)
- Eksojen FSH ovaryen rezerv test (EFORT)

2.14. Kötü Over Yanıtı Olgu Kriterleri

Günümüzde hangi hastanın ovulasyon indüksiyon rejimine kötü yanıt vereceğini belirleyen ideal bir test yoktur ve kötü yanıt veren hastanın optimal stimulasyonu karşımızda bir sorun olarak durmaktadır (116).

Stimulasyon rejimlerinin kişiselleştirilmesi, over rezervinin prospektif analizi ve uygulanacak protokol ve doz ile oluşacak over yanıtıyla ilgili kesin hedeflerin konulması etkin bir kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) için gereklidir (116).

YÜT içinKOH uygulanan siklularda kötü over yanıtı prevalansı %9-24 oranındadır (117). Kötü over yanıtının tanımı için farklı araştırmacılar tarafından farklı birçok kriter kullanılmaktadır. Tam olarak kabul edilmese de şuan için kötü-normal-iyi over yanıtını tanımlayan en objektif kriterler arasında; standart bir ovaryan hiperstimulasyon sırasında küçük folliküllerin gelişmesi ve düşük Estradiol düzeyleri yer almaktadır.

Birçok yazar ultrasonografide matür follikül sayısı 2-5'ten den az olan hastaları kötüyanıtlı olarak kabul etmistir (118-127). Diğer yazarlar kötü yanıtlı tanımını erken folliküler fazda minimum serum FSHdeğerlerinin 6,5- 15 mIU/mL üzerinde olmasına dayandırmışlardır (128-134).

Önceki KOH sikluslarında ulaşılabilen maksimum Estradiol (E2) değerleri de kötü yanıtlı hastaların belirlenmesinde kullanılmıştır (119,123,125,127,128, 133,135-138).

Bazı yazarlar da kötü yanıtlı olguları tanımlarken bir önceki siklusta kullanılmış olan minimum kümülatif dozu veya indüksiyon süresini kullanmışlardır (118,136,137,139,140).

İki araştırmacı, kriter olarak toplanan matür oosit sayısını (<4 veya <6) kullanmıştır (135,141).

Hasta yaşının >40 olması da kullanılabilir over follikül sayısında azalma ve oositkalitesinde azalmaya yol açması nedeni ile olguyu kötü yanıtlı gruba sokabilir (142,143).

Kötü Ovaryan Yanıt Kriterleri	Referans
Matür Follikül Sayısı	
< 2	118, 119
< 3	120,123,126,127
=<4	124, 125
< 5	121,122
Erken Folliküler Faz FSH Düzeyleri (mIU/mL)	
> 6.5	129
> 9	135
> 12	131
> 15	119,128,130,134

Artmış FSH/LH oranı	129
Maksimum E2 Düzeyi (pg/mL)	
< 100 (5. gün)	125
< 300	123
< 400	133, 134
< 500	119, 137, 127
< 660	144
Yas > 40	131
Ortalama günlük gonadotropin dozu	
> 300 IU	118, 135, 139,140
Toplam gonadotropin dozu	
> 25 ampül	131
> 44 ampül	145
Gonadotropin Tedavi Süresi	118, 131, 134
Toplanan Matür Oosit Sayısı	
=<3	127
=<4	141
< 6	146
Tek Dominant Follikül	127

2.15. Araştırmada kullanılan over yanıt kriterleri

Kötü yanıt veren: FSH ile stimulasyon sonrası 5 ten az matür follikül geliştiren ve sıklıkla yüksek doz tedaviye ihtiyaç duyan grup.

Normal yanıt veren: FSH ile stimulasyon sonrası 5-8 matür follikül ve birkaç adet daha küçük follikül geliştiren grup.

İyi yanıt veren: Stimulasyon sonrası 8 ya da daha çok matür follikül kadar küçük ve orta büyüklükte follikül geliştiren grup. Bu hastalarda ovaryan hiperstimulasyon sendromu gelişme riski yüksektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışmamıza 2011 Subat ile 2011 Nisan ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Tüp Bebek Merkezine başvuran ve infertilite değerlendirmeleri sonucunda IVF tedavisi planlanan 64 hasta dahil edilmiştir. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Tüp bebek tedavisi için başvuran çiftler çalışma hakkında bilgilendirilerek kendilerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'nca çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca olmadığına karar verilmiştir. İlgili belge ekte sunulmaktadır.

3.2. Çalışma Düzeni

Hastaların genel fizik ve jinekolojik muayanesi yapıldıktan sonra infertiliteye neden olan faktörlerin araştırılması için uygun testler yapılmıştır. Tubal faktör histerosalpingografi ile değerlendirilmiştir. Belirgin erkek faktörü olan hastalarda tubal faktör ayrıca değerlendirilmemiştir. Erkek faktörün değerlendirilmesi için hastaların eşlerine rutin olarak merkezimiz androloji laboratuvarında sperm analizi yapılmıştır. Normoovulatuvar hastalarda menstrüel siklusun 21. günü serumda progesteron düzeyini belirlemek amacıyla venöz kan alınmış; ayrıca menstrüel siklusun 3.gününde serumda bazal FSH, LH, estradiol düzeylerini ve tiroid fonksiyonları ve prolaktin düzeylerini belirlemek amacıyla venöz kan alınmıştır. Servikovajinal smear, kan grubu ve Rh tayini ve tam kan sayımı, HbS antijen, antiHbS, antiHCV ve antiHIV antikor testleri rutin olarak tüm hasta ve eşlerinde yapılmıştır. Kan örnekleri her hasta için ayrı olarak biyokimya laboratuvarında çalışılırken, AMH ve İnhibin A analizi için yumurta toplama işlemi sırasında dominant follikül sıvısı toplanarak granuloza hücrelerinden ve kan elemanlarından ayırabilmek için santrifüj edilmiş (500 x g)

ayrıca polypropilen tüplere follikül sıvısı alınarak -70°C de daha sonra bir seferde çalıştırılmak üzere saklanmıştır. Tüm hastalarda tedavi öncesi siklusun erken folliküler fazında (menstrüasyonun 2 veya 3. günü) bazal transvajinal ultrasonografi yapılmış ve uterus boyutları, over boyutları, follikül sayısı ve çapları ölçülmüştür. Bazal sonografik değerlendirme ve follikül gelişimi takibi tüm hastalarda ALOKA (SSD 1700) marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz' lik vajinal prob kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri: 1) yaş 18-42 arasında olmak 2) klinik ve biyokimyasal olarak polikistik over tanısı almamış olmak 3) tiroid, adrenal gibi diğer endokrin bozuklukların olmaması 4) Geçirilmiş over cerrahisi olmaması. Erkek faktörü- azospermi tanısı alıp TESE işlemi sonrasında sperm elde edilen ve embriyo transferi yapılan hastalar da çalışma grubuna alınmıştır. Bu özelliklere sahip ve IVF tedavisi uygulanıp, embriyo transferi kötü ovaryen yanıt dışında bir nedenle yapılamayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.3. Hormon Ölçümleri

AMH ölçümleri kantitatif olarak “ Enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemiyle (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, U.S.A) gerçekleştirildi. Ölçülebilir en düşük AMH değeri 0,16 ng/ml olarak tespit edilmiş olup 0,144ng/ml de intra-assay değişkenlik (CV) % 3.6, inter-assay değişkenlik %5.6 olarak bildirilmiştir.

İnhibin A ölçümleri kantitatif olarak “Enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemiyle (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, U.S.A) gerçekleştirildi.

Ölçülebilir en düşük İnhibin A değeri 194.08 pg/ml olarak tespit edilmiş olup intra-assay değişkenlik (CV) % 6.1, inter-assay değişkenlik %7.8 olarak bildirilmiştir.

3.4. Hasta Değerlendirilmesi ve IVF Protokolleri

Hastaların ilk değerlendirilmesinden sonraki ilk üç ay içinde yaş, antral follikül sayısı ve bazal FSH düzeyleri göz önüne alınarak GnRH agonist uzun luteal, microdose flare-up veya antagonist pitiüter supresyon protokollerinden uygun olanı belirlendi. Protokol öncesi siklusun 10. ve 17. günleri arasında her hastaya ve eşine günde iki kez bir hafta boyunca tetrasiklin 100mg'lık antibiyotik tedavisi uygulandı. GnRH agonist uzun luteal protokol uygulanan olgularda gonadotropin başlanmadan önceki siklusun mid-luteal fazında (21.gün) 1 mg/gün leuprolide asetat en az 14 gün cilt altına uygulandıktan sonra estradiol seviyesi 50 pg/ml altında ve menstrüasyon kanaması olmuş ise hastaya uygun dozda gonadotropin başlanıp leuprolide asetat (Lucrin flakon® 1mg Abbott, Fransa) dozu 0,5mg/gün' e düşürülerek gonadotropin tedavisi boyunca aynı dozdan devam edildi. Mikrodose flare-up protokolü uygulanan olgularda gonadotropin öncesi siklusta menstrüasyonun 1.ve 21. günleri arasında etinil estradiol 0,03 mg + levonorgesterol 0,150 mg içeren oral kontraseptif (Microgynon tablet®, Schering AG Berlin) günde bir tablet başlandı. Hastalara oral kontraseptif tedavisinin 20.günü yapılan transvajinal ultrasonografi sonucunda kistik yapı saptanmaması durumunda 2 gün sonra leuprolide asetat (Lucrin flakon® 1mg Abbott, Fransa) 2X40 microgram/gün s.c başlandı. Leuprolide asetat başlandıktan sonraki gün uygun dozda gonadotropin stimülasyonuna başlandı. Gonadotropin stimülasyonu boyunca hCG gününe kadar aynı dozdan pitiüter supresyona devam edildi. Antagonist protokol uygulanan olgularda pitiüter supresyon yapılmaksızın sonografik olarak kistik yapı saptanmaz ise siklusun 3.günü uygun dozda gonadotropin stimülasyonuna başlandı. Önde giden follikül 14 mm çapa ulaştığında cetrotrelax 0,25 mg/gün s.c (Cetrotide flakon® ,Serono, Rockland, MA) olarak hcg gününe kadar gonadotropinlerle birlikte kullanıldı. Siklus başında antagonist protokolü planlanan; ancak takipleri sırasında erken follikül büyümesi saptanan ve LH kaçağı olmadığı tespit edilen hastalar sadece gonadotropin kullanılan olgular olarak değerlendirilmiştir. Klomifen sitrat + hMG protokolü uygulanan olgularda siklusun 3. günü overlerde ksitik yapı saptanmamışsa pitiüter

supresyon yapılmaksızın klomifen 100mg/gün başlanmış ve 4 gün devam edilmiştir. Klomifen tedavisinin 4.gününde 150 IU HMG/gün eklenmiştir. hCG gününe kadar uygun HMG dozuna devam edilmiştir.

Tüm hastalarda gonadotropin dozu bireysel olarak belirlenmiştir. 150-450 IU/gün rekombinant FSH (Gonal-f® RFF Pen -follitropin alfa injection, Serono, Geneva, Switzerland) veya hMG tek başına veya kombine olarak maksimum doz 450 IU/gün olacak şekilde uygulanmıştır. Follikül gelişiminin takibi amacıyla gonadotropin tedavisinin 5. gününde ultrasonografi ve estradiol kan seviyelerine göre hastalar değerlendirilip gonadotropin doz ayarlaması yapılmıştır. Yeterli gonadotropin stimülasyonuna rağmen dominant follikül (>14mm) gelişmeyenler hastalarda siklus iptal edilmiştir. Kötü ovaryen yanıt kriteri olarak; follikül gelişmemesi üzerine siklusun iptal edilmesi veya 3 veya daha az oosit toplanması olarak belirlenmiştir.

Ultrasonografik takipler sonucunda iki veya daha fazla follikül >18 mm olduğunda rekombinant hCG(Ovitrelle® PreFilled Syringe-choriogonadotropin alfa injection, 250 mikrogram, Serono, Geneva, Switzerland) uygulanmıştır.

3.5. Yumurta Toplanması, Embriyo Gelişimi ve Embriyo Transfer İşlemleri

Hastalara hCG uygulamasını takiben 35-36 saatler arasında anestezi altında, litotomi pozisyonunda transvajinal yoldan oosit toplama işlemi uygulanmıştır. Oosit toplama işlemi sonrasında elde edilen oositlere uygun işlemler yapılmış ve sadece metafaz II oositlere fertilizasyon işlemi uygulanmıştır. Aynı gün hastanın eşinden mastürbasyon yoluyla elde edilen spermler androloji laboratuvarında likefaksiyon sonrası sayı ve motilite değerlendirilerek swim-up yada gradient yöntemlerinden uygun olanı kullanılarak sperm hazırlanmıştır. TESE ile elde edilen sperm örnekleri ise gradient yöntemi ile hazırlanmıştır. Her hastaya elde edilen spermler kullanılarak rutin olarak sadece intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılmıştır. Ertesi gün embriyoloji laboratuvarında

fertilizasyon değerlendirilmiştir. Ardından embriyo gelişimine bağlı olarak 2. yada 3. gün ultrason eşliğinde embriyo transferi uygulanmıştır. Hastanın yaşı ve elde edilen embriyoların sayısı ve kalitesi göz önüne alınarak 1-3 arası embriyo transfer edilmiştir. Üçten fazla embriyonun geliştiği olgularda öncelikle grade 1-2 embriyolar transfer için tercih edilmiştir. Tüm hastalara luteal destek sağlamak amacıyla yumurta toplama gününden 1 gün sonra başlayarak intravaginal progesteron jel (Crinone® %8 gel, Serono, Geneva, Switzerland) uygulanmıştır. Ayrıca tüm hastalara yumurta toplama gününden başlayarak embriyo transfer gününe kadar oral doksisilin günde iki kez ve oral prednizolon 8 mg./gün başlanmıştır. Gebe hastalarda vaginal progesteron uygulamasına 10. gebelik haftasına kadar devam edilmiştir.

3.6. Gebelik Tanımı ve Tespiti

Embriyo transferinden 12 gün sonra serumda β - HCG çalışılarak gebelik tespit edilmiştir. β - HCG pozitif gelmesine rağmen ultrasonda gestasyonel kese gözlenmeden düşen olgular biyokimyasal gebelik olarak değerlendirilmiştir. β - HCG testi pozitif gelen hastalara iki hafta sonra ultrasonografi yapılmış ve ultrasonografik olarak gestasyonel kese varlığı klinik gebelik olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel kese gözlemlendikten sonra olan düşükler klinik abortus olarak değerlendirilmiştir.

3.7. İstatistik Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi SPSS paket programı (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tüm veriler ortalama $\pm$ SD($\pm$ Standart Deviasyon) şeklinde bildirildi. Sayısal değişkenler için parametrik testler kesikli değişkenler için ise parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri parametrik testlerden annova ve nonparametrik testlerden independent t test kullanılarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında oranların karşılaştırılması için Ki-kare testi

kullanılmıştır. Over rezervi ile ilişkili değişkenlerin aralarındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo1. Araştırmaya katılan hastaların hastalık öncesi gebelik durumu

Gebelik durumu	N	%
0	48	75,0
1	12	18,8
2	3	4,7
3	1	1,6
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların %75'inin nullipar, %18,8'inin 1 gebelik yaşadığı, %4,7'sinin ise 2 gebelik yaşadığı belirlenmiştir.

Tablo 2. Araştırmaya katılan hastaların PCOS, Endometriosis, geçirmiş olduğu over cerrahisi ve hidrosalpenks gibi jinekolojik patolojilerinin dağılımı

	N	%
PCOS (polikistik over sendromu)		
YOK	56	87,5
VAR	8	12,5
Endometriosis		
Yok	61	95,3
Minimal	2	3,1
Severe	1	1,6
Geçirilmiş over cerrahisi		
Hayır	57	89,1
Evet	7	10,9
Hidrosalpenks		
Yok	63	98,4
Var, unilateral	1	1,6

Araştırmaya katılan hastaların polikistik over sendromu bulunma durumu incelendiğinde; %87,5’inde PCOS olduğu, %12,5’inde PCOS olmadığı belirlenmiştir. Hastaların çoğunluğunda PCOS olduğu belirlenmiştir.

Hastaların endometriosis özelliği incelendiğinde; %95,3’ünde bulunmadığı, %3,1’inde minimal düzeyde olduğu, 1,6’sında ise şiddetli-severe düzeyde olduğu belirlenmiştir. Hastaların büyük bölümünde endometriosis bulunmadığı görülmüştür.

Hastalar geçirilmiş over cerrahisi açısından incelendiğinde; %89,1’inin over cerrahisi geçirmediği, %10,9’unda ise over cerrahisi geçirdiği belirlenmiştir. Hidrosalpenks olup olmadığı incelendiğinde; %98,4’ünde hidrosalpenks olmadığı, %1,6’sında ise hidrosalpenks olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. Araştırmaya katılan hastaların gruplandırmasının dağılımı

GRUP	N	%
High responder	20	31,3
Normo responder	26	40,6
Poor responder	18	28,1
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların %40,6’sının normo responder olduğu, %31,3’ünün high responder olduğu ve %28,1’inin poor responder olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Araştırmaya katılan hastaların işlem sonrası gebelik durumu

GEBELİK	N	%
İptal	11	17,2
Gebelik var	14	21,9
Gebelik yok	37	57,8
Biyokimyasal gebelik	2	3,1
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların %57,8’inde gebelik olmadığı, %21,9’unun gebe olduğu, %17,2’sinde siklusun iptal edildiği veya embryo transferi yapılmadığı, %3,1’inin biyokimyasal gebelik yaşadığı belirlenmiştir.

Tablo 5. Araştırmaya katılan bireylerin gebelik dağılımı

GEBELİK	N	%
Gebelik var	14	21,9
Gebelik yok	50	78,1
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan bireylerin %78,1’inde gebelik elde edilmediği, %21,9’unda ise gebelik olduğu belirlenmiştir.

Tablo 6. Araştırmaya katılan bireylerin ivf tum siklus sayısının dağılımı

İvf tum siklus sayısı	N	%
0	1	1,6
1	34	53,1
2	14	21,9
3	9	14,1
4	6	9,4
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan bireylerin ivf siklus sayıları incelendiğinde; %53,1’inde 1 siklus olduğu, %21,9’unda 2 siklus olduğu, %14,1’inde 3 siklus olduğu belirlenmiştir.

Tablo 7. Araştırmaya katılan bireylerin infertilite nedenlerinin dağılımı

İnf nedeni	N	%
Male-borderline	8	12,5
Male-severe	16	25,0
Unexplained	27	42,2
Tubal	5	7,8
Anovulation	4	6,3
Anovula.+ male	1	1,6
Tubal+anovul	3	4,7
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan bireylerin infertilite nedenleri incelendiğinde %42,2'sinin açıklanamayan infertilite olduğu, %25'inin male-severe nedeni ile olduğu, %12,5'inin male borderline nedeni ile olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. Araştırmaya katılan erkek hastalara ait operasyon ve nedenlerinin dağılımı

Erkeğe ait operasyon ve neden	N	%
Yok	55	85,7
Varikosel	7	9,5
İnmemiş testis	1	1,6
Orşiektomi	1	1,6
Orşiektomi + inmemiş testis	1	1,6
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan erkek hastaların operasyon nedenleri incelendiğinde; %85,7'inde neden olmadığı, %9,5'inde varikosel nedeni ile olduğu, %1,6'sında inmemiş testis neden olduğu, %1,6'sında orşiektomi nedeni ile olduğu, %1,6'sında orşiektomi ve inmemiş testis neden olduğu belirlenmiştir.

Tablo 9. Araştırmaya katılan hastaların male faktör nedenlerine göre dağılımı

Male factor	N	%
Normal	37	57,8
Oligozoosperm	10	15,6
Asthenozoosperm	2	3,1
Azoosperm	13	20,3
Oligo +asthenozoosperm	2	3,1
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların %57,8'inin normal değerlerde olduğu, %20,3'ünün azoospermi olduğu, %15,6'sının ise oligozoospermi olduğu saptanmıştır.

Tablo 10. Araştırmaya katılan hastaların hidrosalpenks varlığı ve tutulumunun dağılımı

Hidrosalpenks	N	%
Yok	63	98,4
Var, unilateral	1	1,6
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların %98,4'ünün hidrosalpenks olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 11. Araştırmaya katılan hastaların USG ile tespit edilen patolojilerin dağılımı

USG görüntülemesi	N	%
Normal	54	84,4
Basit kist	1	1,6
PCO	8	12,5
Hydrosalpinx	1	1,6
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların USG ile tespit edilen patolojilerin dağılımı incelendiğinde; %84,4'ünün normal olduğu %12,5'inin PCO olduğu, %1,6'sının basit kist olduğu saptanmıştır.

Tablo 12. Araştırmaya katılan hastaların siklus iptal oranları

Cycle cancellation	N	%
Yok	59	92.2
Var	5	7,8
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların %91,9'unda siklusun iptal edilmediği, %8,1'inde ise siklusun iptal edildiği belirlenmiştir.

Tablo 13. Araştırmaya katılan hastaların siklus iptal nedenlerinin dağılımı

Cancellationnedeni	N	%
Kötü over yanıtı	2	40,0
Metafaz-2 oosit çıkmaması	1	20,0
M2 oosit, sperm olduğu halde ET'e gidememe	1	20,0
Endometrial neden	1	20,0
Toplam	5	100,0

Araştırmaya katılan hastaların siklus iptal nedenleri incelendiğinde; %25'inin kötü over yanıtı verdiği, %25'inin metafaz-2 oosit çıkmaması olduğu, %25'inin M2 oosit, sperm olduğu halde ET'e gidememe olması, %25'inin endometrial nedenlerden kaynaklandığı belirlenmiştir.

Tablo 14. Araştırmaya katılan hastaların ovulasyon indüksiyonu başlangıç dozunun dağılımı

Ovulasyonindüksiyonu başlangıç dozu(IU)	N	%
150	14	21,8
200	1	1,6
225	31	48,4
228	3	4,6
275	1	1,6
300	14	21,8
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların ovulasyon indüksiyonu başlangıç dozu dağılımı incelendiğinde; %50'sinin 225 IU dozda olduğu, %22,6'sının 300 IU dozda olduğu, %19,4'ünün 150 IU dozda olduğu, %4,8'inin 228 IU dozda olduğu saptanmıştır.

Tablo 15. Araştırmaya katılan hastaların hCG gününde 17 mm üstünde follikül sayısının dağılımı

hCG gününde ≥ 17 mm fol sayısı	N	%
0	5	7,8
1	14	21,9
2	11	17,2
3	8	12,5
4	10	15,6
5	9	14,1
6	4	6,3
7	2	3,1
14	1	1,6
Toplam	64	100,0

Araştırmaya katılan hastaların hCG gününde 17 mm üstünde follikül sayısının dağılımı incelendiğinde; %21,9’unda 1 olduğu, %17,2’sinde 2 olduğu, %15,6’sında 4 olduğu, %14,1’inde 5 olduğu, %12,5’inde 3 olduğu saptanmıştır.

Tablo 16. Araştırmaya katılan hastaların luteal destek gerekliliğinin dağılımı

Luteal destek	N	%
Var	57	89,1
Yok	7	10,9

Araştırmaya katılan hastaların %89,1’ine luteal destek verildiği, %10,96’unda luteal destek verilmediği belirlenmiştir.

Tablo 17. Araştırmaya katılan hastaların demografik ve hormonal özellikleri

	N	Minimum	Maximum	ort±ss
İnhibin A düzeyi pg/mL	64	194,08	1000,00	407,32±228,71
AMH düzeyi ng/mL	64	0,16	22,50	1,61±3,04
Bayan yaşı (yıl)	64	21	44	31,66±5,80
İVF tum siklus sayısı	64	0	4	1,77±1,03
Body mass index(kg/m ²)	64	25,00	29,00	26,54±1,26
Siklus öncesi D3 FSH	64	,8	22,0	6,42±2,60
Siklus öncesi D3 LH	64	1,6	15,0	5,26±2,75
Siklus öncesi D3 E2	64	3,3	441,1	58,00±61,71
Siklus öncesi PRL	64	,5	32,0	12,66±6,58
Troid stimulan hormon	64	,13	6,60	1,92±1,27
İnfertilite süresi(ay)	64	12	276	63,12±58,60

Hastaların follikül sıvısı İnhibin a düzeyinin ortalama ve standart sapmasının 407,32±228,71 olduğu, minimum değerinin 194,08, maksimum değerinin ise 1000,00 olduğu saptanmıştır.

Hastaların follikül sıvısı AMH düzeyinin ortalama ve standart sapmasının $1,61\pm 3,04$ olduğu, minimum değerinin 0,16, maksimum değerinin ise 22,50 olduğu saptanmıştır.

Hastaların bayan yaşının ortalama ve standart sapmasının $31,66\pm 5,80$ olduğu, minimum değerinin 21, maksimum değerinin ise 44 olduğu saptanmıştır.

Hastaların ivf tum siklus sayısının ortalama ve standart sapmasının $1,77\pm 1,03$ olduğu, minimum değerinin 0, maksimum değerinin ise 4 olduğu saptanmıştır.

Hastaların body mass indeksinin ortalama ve standart sapmasının $26,54\pm 1,26$ olduğu, minimum değerinin 25, maksimum değerinin ise 29 olduğu saptanmıştır.

Hastaların siklus öncesi D3 FSH düzeyinin ortalama ve standart sapmasının $6,42\pm 2,60$ olduğu, minimum değerinin 0,8, maksimum değerinin ise 22 olduğu saptanmıştır.

Hastaların siklus öncesi D3 LH düzeyinin ortalama ve standart sapmasının $5,26\pm 2,75$ olduğu, minimum değerinin 1,6, maksimum değerinin ise 15 olduğu saptanmıştır.

Hastaların siklus öncesi D3 E2 düzeyinin ortalama ve standart sapmasının $58,00\pm 61,71$ olduğu, minimum değerinin 3,3, maksimum değerinin ise 441,1 olduğu saptanmıştır.

Hastaların siklus öncesi PRL düzeyinin ortalama ve standart sapmasının $12,66\pm 6,58$ olduğu, minimum değerinin 0,5, maksimum değerinin ise 32 olduğu saptanmıştır.

Hastaların troid stimulan hormon düzeyinin ortalama ve standart sapmasının $1,92 \pm 1,27$ olduğu, minimum değerinin 0,13, maksimum değerinin ise 6,6 olduğu saptanmıştır.

Hastaların infertilite süresi(ay) ortalama ve standart sapmasının $63,12 \pm 58,60$ olduğu, minimum değerinin 12, maksimum değerinin ise 276 olduğu saptanmıştır.

Tablo 18. Araştırmaya katılan hastaların follikül sıvısı İnhibin a düzeyi ve AMH düzeyinin gebelik durumuna etkisinin Anova testi sonuçlarının dağılımı

		N	ort $\pm$ ss	F	p
İnhibin A Düzeyi pg/ml	İptal	11	512,99 $\pm$ 312,10	2,024	,120
	Gebelikvar	14	319,40 $\pm$ 156,59		
	Gebelikyok	37	419,04 $\pm$ 217,28		
	Biyokimyasal gebelik	2	224,70 $\pm$ 14,43		
AMH düzeyi ng/ml	İptal	11	2,77 $\pm$ 6,62	,718	,545
	Gebelikvar	14	1,65 $\pm$ 1,62		
	Gebelikyok	37	1,29 $\pm$ 1,56		
	Biyokimyasal gebelik	2	,75 $\pm$,84		

Araştırmaya katılan hastaların İnhibin a düzeyinin gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği iptal olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların AMH düzeyinin gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği iptal olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 19. Araştırmaya katılan hastaların İnhibin A düzeyi ve AMH düzeyinin gruplara olan etkisinin Anova testi sonuçlarının dağılımı

		N	ort±ss	F	p
İnhibin A	High responder	20	439,39±229,85	,353	1,058
Düzeyi pg/ml	Normo responder	26	428,34±247,32		
	Poor responder	18	341,31±195,82		
AMH düzeyi	High responder	20	1,31±1,04	,229	,796
ng/ml	Normo responder	26	1,58±2,04		
	Poor responder	18	1,98±5,16		

Araştırmaya katılan hastaların İnhibin a düzeyi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). High responder grubunda olan hastalarda İnhibin a düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların AMH düzeyi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Poor responder grubundaki hastalarda AMH düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 20. Araştırmaya katılan hastaların gruplarının yaşın üzerine olan etkisinin Anova testi sonuçlarının dağılımı

	N	ort±ss	F	p
High responder	20	30,70±6,18	,675	,513
Normo responder	26	31,54±4,02		
Poor responder	18	32,89±7,47		

Araştırmaya katılan hastaların yaş durumunun grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 21. Araştırmaya katılan hastaların gebelik durumunun demografik özellikler ve hormon düzeyleri üzerine olan etkisinin T testi sonuçları

	Gebelik var	Gebelik yok	p
	ort±ss	ort±ss	
Folikül sıvısı	319,40±156,59	431,93±240,67	,104
İnhibin A düzeyi			
Folikül sıvısı	1,65±1,62	1,59±3,34	,953
AMH düzeyi			
Bayan yaşı (yıl)	31,79±4,96	31,62±6,06	,926
IVF tum siklus sayısı	1,29±,61	1,90±1,09	,049*
Bodymass index(kg/m ²)	26,00±0,61	26,66±1,23	,352
Siklus öncesi D3 FSH	6,03±1,73	6,53±2,80	,531
Siklus öncesi D3 LH	4,83±2,12	5,33±2,86	,689
Siklus öncesi D3 E2	50,9±18,9	59,38±67,05	,726
Siklus öncesi PRL	12,9±8,45	12,57±6,01	,881
Troidstimulan hormon	2,50±1,79	1,77±1,09	,127
İnfertilitesüresi(ay)	40,43±26,68	69,48±63,55	,102

*p<0,05

Hastaların gebelik durumu ile follikül sıvısı İnhibin a düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Gebeliği olamayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile follikül sıvısı AMH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Gebeliği olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Gebelik olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile ivf tum siklus sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Gebeliği olmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile body mass index sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile siklüs öncesi D3 FSH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile siklüs öncesi D3 LH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile siklüs öncesi D3 E2 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile siklüs öncesi PRL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile troid stimulan hormon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların gebelik durumu ile infertilite süresi (ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebeliği olmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Yardımcı üreme tekniklerinde tedavi başarısı, overlerin gonadotropin stimülasyonuna verdiği yanıtla ilişkilidir. Overlerin gonadotropin stimülasyonuna yanıtının az olmasına bağlı olarak, kötü over rezervli olgularda, siklus iptallerinin daha sık, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısının daha az, klinik gebelik oranlarının daha düşük olduğu gözlenmektedir. Kötü over yanıtı, genellikle, artmış yaşla ilişkili olmasına rağmen; genç yaşta da görülebilmektedir. Ovaryen yanıtın tedaviye başlanmadan ön görülmesi; siklus iptallerinin oranlarını azaltmakta, aynı zamanda hekime uygun tedavi stratejileri geliştirme ve hastaların oosit donasyonu gibi alternatif yöntemlere yöneltmesine imkan sağlayabilmektedir. Gonadotropin stimülasyonuna verilen yanıt ve klinik gebelik elde edebilme şansını ön görebilmek için günümüze kadar bazal FSH, bazal FSH/LH, bazal inhibin-B, bazal ovaryen volüm, yaş, bazal antral follikül sayısı, klomifen sitrat challenge test, GnRH agonist stimülasyon testi, ekzojen FSH ovaryen rezerv test gibi over rezervinin indirekt göstergesi olan birçok test kullanılmıştır. Oosit seçiminde maturasyonu değerlendirmek için çeşitli belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar arasında follikül çapını ölçmek için kullanılan transvajinal USG, serum E2 konsantrasyonu ve siklusun üçüncü gününde bakılan serum İnhibin B konsantrasyonu da vardır. Konvansiyonel ultrasonografi ile yaklaşık 2 mm'nin üzerindeki folliküller saptanabilmektedir. 2 mm üzerindeki folliküllerin fonksiyonel olarak normal olanları kontrollü ovaryen stimülasyon sırasında verilen yüksek doz gonadotropine yanıt vererek preovulatuvar folliküle kadar büyüeyebilirler. Ancak bu kriterler karşılsa bile fertilizasyon ve gebelik oranları hala belirgin olarak yükselmemekte ve geç dönemde de benzer olarak izlenmektedir (153). Çalışmalar follikül/oosit maturasyonunu arttıran belirteçleri tayin etmek için yapılmakta ve bu şekilde fertilizasyonun, gebelik oranlarının arttırılması hedeflenmektedir. Bu testlerin her birinin kendine ait handikapları mevcuttur ve hiçbirisi tek başına yeterli etkinlikte değildir.

Kötü over yanıtı tanımlamakta çeşitli çalışmalarda çok farklı tanımlar kullanılmaktadır. Toplanan oosit sayısı, bazal FSH, antral follikül sayısı, yaş, maksimum estradiol düzeyi, toplam kullanılan gonadotropin dozu ve ortalama gonadotropin dozunu referans alan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda kötü ovaryen yanıt tanımı olarak kontrollü overyan hiperstimulasyona yanıt olarak gelişen oositlerin sayısının 5 veya daha az olması veya overde yeterli stimulasyona rağmen siklusun iptal edilmesi kabul edilmiştir. Toplanan oosit sayısının overde rezerv olarak kalan primordial folliküllerle direkt olarak ilişkili olduğu ve diğer indirekt markerlara göre over rezervi ve dolayısıyla kötü over yanıtını daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (REF). Buna karşın; yetersiz stimulasyona bağlı olarak toplanan oositlerin sayısı azalabilir. Bizim çalışmamızda hastalara başlangıç olarak tek, standart bir gonadotropin dozu yerine hastanın yaşı, bazal antral follikül sayısı, bazal FSH değerleri göz önüne alınarak doz ayarlaması yapılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamıza alınan olgularda doz yetersizliğine bağlı olarak toplanan oosit sayısının az olması söz konusu değildir.

AMH ovaryen granuloza hücrelerinden preantral ve küçük antral folliküllerden, pitüiter FSH'nın etkisiyle dominant follikül için seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşmaya ulaşılncaya kadar sentezlenmektedir. İnsanlarda AMH 4-6 mm den küçük çoğunlukla sonografik olarak ölçülmeyen preantral ve küçük antral folliküllerin granuloza hücrelerinden sentezlenmektedir (136,137). Her bir follikülden homojen olarak salgılandığından over rezervini göstermek için kullanılabilir bir belirteç olarak kabul edilmiştir. AMH teka ve atretik folliküllerden sentezlenmemektedir (38,39). AMH salınımının ekstra-ovaryen hormonal kontrolü yoktur. Transgenik ratlarda AMH heterozigot (-/+) olan ratlardaki düzey AMH (-/-) ve AMH (+/+) olanlar arasında saptanmıştır; bu nedenle AMH salınımının sadece mevcut gen aktivitesine bağlı olduğu, diğer hormonal uyarıların salınması üzerine etkisi olmadığı sonucu çıkarılmıştır (138). AMH'nin hormonal uyarılardan etkilenmemesi ovaryen rezervin gösterilmesinde diğer hormonal parametreler göre AMH'ya avantaj sağlamaktadır. AMH'nin AFS

göre diğerk bir avantajı da gözlemciye bağılı olmaması ve dolayısıyla hekimden hekime değışiklik göstermemesidir. Antral follikül sayıları özellikle GnRH veya OKS ile baskılanmış hastalarda tam değerdendirilememekte; bu da klinik olarak bazı hastalarda doz ayarlamasını güçleştirmektedir.

Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovulatuvar folliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiğı, AMH'un intra ve inter-folliküler koordinasyonda önemli görevleri olduğı gösterilmiştir (40). AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmekle beraber granuloza hücreleri üzerinde AMH receptörleri tespit edilmesi ovaryen fizyolojide rolü olduğunu düşündürmektedir (41).

AMH etkilerinin direk primordial hücreler üzerinden olup olmadığını göstermek için yapılan bir çalışmada AMH bulunmayan rat overini AMH bulunanan yapay ortama bıraktıktan iki gün sonra yapılan incelemede büyüyen follikül sayısının %50 azaldığı, AMH'nın primordial oositleri direk olarak etkilediğı gözlemlenmiş ve AMH'nın primordial follikül gelişiminin aktivasyonunu, preantral folliküllerin büyümesini azalttığı sonucu çıkartılmıştır (44).

İn vivo ve in vitro çalışmalarda AMH eksikliğinde folliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. AMH'dan yoksun farelerde düşük ve yüksek FSH konsantasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alınmış olduğu gözlenmiştir (45). Clemente ve ark eksojen AMH'un kültür ortamında granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını göstermişlerdir (46). Bu çalışmalara bakarak AMH 'un ovaryen folliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkartılmıştır. Başka bir çalışmada AMH'un farelerde 1.mayoz bölünmeyi inhibe ettiğı gösterilmiştir (47).

AMH insan granuloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke etmekte ve folliküler sıvıda konsantrasyonu granuloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı bulunmaktadır (48,49).

Siklus 3.gününde saptanan AMH seviyeleri yaşla beraber düşmektedir. De Vet ve ark. yaptığı çalışmada 1.1- 7 yıl boyunca takip edilen olgularda AMH seviyelerinin ortalama %38 düştüğünü buna karşın aynı sürantral follikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve İnhibin B düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (55). Over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı oosit / follikül rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir ve yaş artıkça diğer parametrelerde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeyleri azalmaktadır (56).

AMH düzeyleri kontrollü ovaryen stimülasyon sırasında azalmaktadır (52,57). Bunun nedeninin FSH'nın AMH sekresyonuna olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Baarends ve ark. tarafından ratlarda FSH'nın AMH ve AMHR 2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Alternatif olarak suprafizyolojik Estradiol seviyelerinin overde AMH ve AMHR 2 mRNA sentezini azaltmasının da AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39). Yine başka bir çalışmada kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sırasında AMH seviyeleri küçük antral follikül sayısı ile korelasyon göstermekte ve multiple folliküler maturasyon sonrası küçük antral follikül sayısında azalmaya bağlı olarak ve daha büyük folliküllerden oldukça az salgılanması nedeniyle azalmakta olduğu sonucuna ulaşılmıştır (147).

Araştırmada intrafolliküler AMH düzeyi ve follikül gelişim cevabı arasında istatistiksel olarak anlamsız ters bir ilişki saptanmıştır (Poor-responder hastalarda follikül AMH düzeyi daha yüksektir). Bu bulgu AMH'un gelişmekte olan follikülün FSH'a karşı sensitivitesini ve dominant follikül seçimini azalttığı iddialarını desteklemektedir (147,148). Yüksek intrafolliküler AMH'un oosit sayısı üzerine negatif etkisi bulunduğu gibi bir yorum getirilebilir. Şimdiye kadar folliküler AMH'un oosit kalitesi üzerine olan etkisi açıklığa kavuşturulamamıştır.

Cupisti ve ark. folliküldeki AMH düzeyinin oositin maturasyonu ve gelişim potansiyeli üzerinde ters bir etkisinin olduğunu iddia etmiştir (149). Tersine Takahashi ve ark. follikülün AMH düzeyi arttıkça fertilize olma yeteneğinin arttığını öne sürmüş, normoovuluar hastalarda fertilize olan yumurtaların AMH düzeylerini, fertilize olmayan hastalarınınkinin yaklaşık 3 katı olarak bulmuşlardır (150). Ancak Mashiach ve ark. fertilizasyonu öngören matur follikül oranının follikül AMH düzeyi ile ilgisinin olmadığını göstermiştir (151). Aslında artmış follikül AMH düzeyinin oosit kalitesi ve final maturasyon üzerine zararlı etkileri gösterilmiştir (152). Birçok araştırmada olduğu gibi bu araştırmada da follikül sıvısı AMH düzeylerinin gebelik oranlarını etkilemediği gösterilmiştir (153-159).

1932 yılında FSH'nın non-steroidal düzenleyicileri olan inhibinlerin keşfedilmesiyle ve bunu takiben aktivin ve follistatinin (154-156) keşfi ile bu sitokinlerin folliküllerin gelişim, maturasyon ve ovulasyondaki rolleri üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

İnhibin A, LH düzeyinin en yüksek olduğu midsiklusta ilk pikini yapar. İnhibin B ise LH pikinden 2 gün sonra, ovulasyon sonucu foliküldeki bozulma sonrası küçük bir pik yapar.

Preovuluar periyotta FSH düşüşü, LH yükselişi ile İnhibin ve E2 konsantrasyonları belirgin şekilde yükselir (29). İnhibinin dolaşıma verilmesiyle FSH'un diğer foliküllerden çekilmesi arttırılır. Böylece gelişen follikül kendi dominansını garantiler (25).

Geçmiş çalışmalarda serum İnhibin ve aktivinlerin (157-159) değişik paternleri gösterilmiş olsa da, günümüzde bu sitokinlerin follikül sıvısındaki profilleri üzerine fikir birliği oluşturulamamıştır (152). Bazı çalışmalarda folliküllerin büyümesiyle İnhibin A'nın arttığı, İnhibin B'nin azaldığı, diğerlerinde ise follikül büyüklüğü ile beraber İnhibin A'nın belirgin olarak yükseldiği tespit edilmiştir. İnhibin B veya aktivin A'nın ise follikül büyüklüğü

veya maturite ile değişkenlik göstermediği saptanmıştır. Nadir naturel siklus çalışmalarında Magofin ve Jakumiuk(157) 4-14mm arasındaki folliküllerde, follikül sıvısında İnhibin B'nin arttığını ve >14mm folliküllerde İnhibin B seviyesinin düştüğünü tespit etmişlerdir.

İnhibin A genelde luteal dönemin inhibini olmakta, bu dönemde İnhibin A ve FSH düzeyleri arasında ters ilişki gözlenmektedir. İnhibin A, Östradiol, Progesteron arasında benzer yükseliş gözlenir (29). Bu dönemde İnhibin B düşüktür. İnhibin A'nın yüksek düzeyleri FSH salınımını engeller.

Luteal fazın geç döneminde İnhibin A'da lutealiz sonucu, FSH düzeyinde lutealdönemden folikuler döneme geçiş sırasında yükselme gözlenir ve folikuler gelişimin başlaması mümkün olur (160). FSH artınca İnhibin B sentezi uyarılır, KL gerilemesiyle E2, Progesteron, İnhibin A en alt düzeye iner. GnRH pulsatilitesi ve FSH artışıyla yeni siklus başlar (30).

Bazı yazarlar; oosit ve follikül arasındaki biyokimyasal ilişkiyi, preovulatuvar folliküllerde İnhibin B'nin predominant olduğu (158,160) şeklinde açıklamışlar, İnhibin B'nin İnhibin A'ya göre follikül gelişiminde daha önemli bir parakrin role ve FSH salgılanmasında daha büyük bir düzenleyici role sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (152).

Folikülün KL'a dönüşmesiyle İnhibin A salgılanması LH kontrolüne geçer. Dolaşımdaki İnhibin A düzeyi midsiklustaki pik değerinden düşüş gösterdikten kısa süre sonra, midluteal fazda ilk pikinden iki kat yüksek ikinci pikini yapar.

Daha önceki alışmalar İnhibin A ve İnhibin B'nin ART'de over fonksiyonunu yansıttığını ancak sonuçları öngörmeye yeterince faydalı olmadığını öne sürmüştür (22,23). İnhibin granülozahücrelerinin ürünüdür ve granüloza hücre fonksiyonunun protein belirteci olarak görev alır (25-26). Bu çalışmada follikül sıvısı İnhibin A konsantrasyonu gebe olmayan hastalarda daha yüksek

bulunmuştur ancak istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. Öcal ve ark. gebe hastalarda İnhibin A konsantrasyonundaki yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar, oosit toplama işlemi gününde folliküler sıvıda yüksek konsantrasyonda ölçülen İnhibin A'nın iyi over yanıtı, iyi implantasyon ve iyi gebelik sonuçlarının belirteci olarak değerlendirmişlerdir. Folliküler sıvıdaki İnhibin A profili ile ilgili henüz bir konsensus oluşmamıştır (152,160). Fertilizasyon sonuçlarına göre; İnhibin A seviyesinin oosit fertilizasyon oranları ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliği izlenmemiştir. Bu bulgular İnhibin A'nın oositin fertilizasyon yeteneği üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir (160).

Bizim çalışmamızda çeşitli nedenlerden dolayı IVF tedavisine alınan 64 hastada follikül sıvısındaki İnhibin A ve AMH(Anti-müllerian hormon) seviyelerinin gebelik oluşumu üzerine etkisi araştırılmış; normo-responder, poor-responder, high responder hastalarda follikül sıvısındaki bu hormonların tedaviye yanıtındaki yeri ve folliküler sıvı AMH ve İnhibin A düzeylerinin IVF sonuçlarını öngörmeye kullanılabilirliklerini araştırılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasındaki folliküler sıvı AMH ve İnhibin A düzeyleri benzer olarak bulunmuştur ve bu hormon seviyelerinde istatistiksel olarak anlam saptanamamış ve follikül gelişiminde, maturasyonunda ve ovulasyonda prediktif rollerinin olmadığı izlenmiştir. Buna benzer bulgular Wen ve ark. tarafından yapılan çalışmada da tespit edilmiş; İnhibin A'nın follikül büyümesinde İnhibin B kadar dominant olmadığı saptanmıştır. Moos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da ovaryan folliküllerin gelişimini göstermede follikül sıvısında İnhibin A konsantrasyonunun serum İnhibin A konsantrasyonu kadar değerli olmadığı tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

IVF tedavisinde overlerin gonadotropin stimulasyonuna yanıtının az olmasına bağlı olarak, kötü over rezervli olgularda, siklus iptallerinin daha sık, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısının daha az, klinik gebelik oranlarının daha düşük olduğu gözlenmektedir. Tedavilerin maliyeti, yan etkileri, hasta açısından zorlukları göz önüne alındığında uygun hasta seçimi ve uygun prognoz belirlenmesinin oldukça önemli olduğu görülmektedir. Ovaryen yanıtın tedaviye başlanmadan ön görülmesi; siklus iptallerinin oranlarını azaltmakta, aynı zamanda hekime uygun tedavi stratejileri geliştirme ve hastaların oosit donasyonu gibi alternatif yöntemlere yöneltilmesine imkan sağlayabilmektedir. Çalışmalar follikül/oosit maturasyonunu arttıran belirteçleri tayin etmek için yapılmakta ve bu şekilde fertilizasyonun, gebelik oranlarının arttırması hedeflenmektedir. Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovulatuvar folliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiği, AMH'un intra ve inter-folliküler koordinasyonda önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. Buna benzer olarak serum inhibinlerinin oositin gelişimini öngörmeye değişik paternleri gösterilmiş, günümüzde bu sitokinlerin follikül sıvısındaki profilleri üzerine henüz fikir birliği oluşmamıştır.

Bizim çalışmamızda çeşitli nedenlerden dolayı IVF tedavisine alınan 64 hastada follikül sıvısındaki İnhibin A ve AMH (Anti-müllerian hormon) seviyelerinin gebelik oluşumu üzerine etkisi araştırılmış; normo-responder, poor-responder, high responder hastalarda follikül sıvısındaki bu hormonların tedaviye yanıtındaki yeri ve folliküler sıvı AMH ve İnhibin A düzeylerinin IVF sonuçlarını öngörmeye kullanılabilirliklerini araştırılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasındaki folliküler sıvı AMH ve İnhibin A düzeyleri benzer olarak bulunmuştur ve bu hormon seviyelerinde istatistiksel olarak anlam saptanamamış ve follikül gelişiminde, maturasyonunda ve gebeliği öngörmeye prediktif rollerinin olmadığı izlenmiştir.

Bu konu ile ilgili daha fazla hastanın araştırmaya dahil edilerek infertil populasyonun daha iyi temsil edildiği yeni araştırmalar gelecekte planlanabilir. Follikül sıvısında bakılan bu parametreler kan serum düzeyinde de eş zamanlı çalışılarak folliküler sıvı ve kan serum düzeyi arasında bir korelasyonun olup olmadığı araştırılabilir. Bir ilişki saptandığı taktirde daha az invaziv bir işlemlle periferik kandan gebelik prognozunun ngrlebilirliği gelecekte söz konusu olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. K.Elder, D. J Barker, J. A. Ribes, Infections, Infertility and Assisted Reproduction. Cambrige University Press 2005
2. Steptoe PC, Edwards RG, Birth after the reimplantation of a human embriyo. *Lancet* 2:366,1978
3. Weinstein M, Wood AJ and Chang MC Age patterns in fecundability. In Gray R, Leridon H and Spira A editors. Biomedical and DemographicDeterminants of Reproduction. Clarendon Press, Oxford, 1993;209–20.
4. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS and Piccinino LJ Fertility, family planning, and women’s health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 1997;23:1–114.
5. Spira A. The decline of fecundity with age. *Raturitas* 1988;1:15–22.
6. Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxf Rev Reprod Biol* 1989;11:61–109.
7. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP, Russell JB, DeCherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1987; 47: 812–5.
8. Laufer N, Navot D. Human in vitro fertilization. InAH DeCherney (ed), *Reproductive Failure*, 1st ed. New York, Churchill Livingstone, 1986; 219–46.
9. Follicular fluid and serum levels of İnhibin A and pregnancy-associated plasma protein A in patients undergoing IVF (*Fertil Steril* 2009; 91: 1739–44. 2009 by American Society for Reproductive Medicine.)

10. Lekamge DN Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist R, Kelton P. Anti-Mullerian hormone as a predictor of IVF Outcome. *Reproductive BioMedicine Online* 2007;14(5):602-10
11. Infertility and Assisted Reproduction. © Cambridge University Press 2008
12. İnsan Embriyolojisi. Prof. Dr. Aysel Şeftalioğlu, 2003
13. Fortune JE: Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol Reprod* 1994;50:225-232
14. Leroy JL, Vanholder t, Delanghe JR, Opsomer G, Van Soom A, Bols PE, Dewulf J, de Kruif A: Metabolic changes in follicular fluid of the dominant follicle in high-yield dairy cows early post partum. *Theriogenology* 2004, 62:1131-1143.
15. Devroey P, Vol Steireghen A, Monnoerts B. Successful in vitro fertilization and embryo transfer after treatment with human FSH. *Lancet* 1992; 339: 1170-1171
16. Franks S. Polycystic ovarian syndrome Review *European Journal Medicine* 1995;333:853-861
17. Kurman RJ , Norris HJ . Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In Kurman R. J . 1994-178-185
18. Marshall JC: Christine AE: Neuroendocrine Aspects of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol and Metab Clin North America* 1999;28:295-323
19. Mason AJ , Hayflick JS Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid Inhibin show precursor structure . *Nature* 1985;18:;659-663
20. Matzuk MM, Finegold MJ, Bradley A. α -Inhibin is a tumor suppressor gene with gonadal specificity in mice . *Nature* 1992;360:313-315

21. Blaustein, A Pathology of the female Genital Tract New York 2 nd Verlag1999-172
22. Buckler HM, Heally DL, Burger HG. Purified FSH stimulates İnhibin production form the human ovary J Endocrinol 1989;122:279-285
23. Hoff JA, yen SCC. Hormonal dynamics in mid-cycle: a re-elevation. J Clin Endocrinol Metab 1983;792-796
24. Guicide Lc Dsupin BA; Jin IH; Vu TH; Hofmann AR:Differential exression ofmessenger ribonucleic acids encoding insulin like growth factors and theirreceptors in human uterine endometrium and decidue. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1115-1119
25. Buckler HM, Robertson WR, Sun JG Imminoreaktive İnhibin levels during ovarian stimulation may predict granuloza cellmaturity. Clin Endocrinol 1992; 37:552-557
26. Moler DE, Flier JS. Insulin resistance mechanism, syddromes and implications. N Engi J Med 1991;325:938-948
27. Speroff L Gloss R, Kase N. Reprod Endoc and Infertility 1996 ; Ch 13: 463-48
28. Speroff L Gloss R, Kase N. Reprod Endoc and Infertility 1996 ; Ch 30:897-922
29. Mc. Lachiran RI Plasma İnhibin levels during the gonadotropin induced ovarianhyperstimulation for IVF. Lancet 2000;118 1233-1234
30. Lenton EA, Landgren B, Sexton L. Normal variation in the length ot the luteal phase of the menstrual cycle. Br J Obstet Gynecol 1994; 91:685-687
31. Pascal P, Chiristine Cortet - Rutelli, Christine D. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome effects

of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertility and sterility* 2000;73:972-977

32. Janne O, Kauppila A, Kontula K et al. Female sex steroid receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. The relationship to serum steroid hormones and gonadotropins and changes during medroxyprogesterone acetate administration. *Int J Cancer* 1989;24:545-554
33. Cate, R.L., Mattaliano, R.J., Hession, C., Tizard, R., Farber, N.M., Cheung, A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986;45:685–98.
34. Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C. & Bedecarras, P. AMH/ MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2003;15:21–31.
35. Teixeira, J., Maheswaran, S. & Donahoe, P.K. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews* 2001;22:657–74.
36. Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., Kahn, A., Josso, N., et al Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:3767–71.
37. Behringer, R.R., Finegold, M.J. & Cate, R.L. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79:415–25.
38. Rajpert-De Meyts, E., Jorgensen, N., Graem, N., Müller, J., Cate, R.L., Skakkebaek, N.E. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of

Sertoli and granulosa cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84:3836–44.

39. Baarends, W.M., Uilenbroek, J.T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J.W., van Leeuwen, E.C., Themmen, A.P., et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*, 1995;136:4951–62.
40. Salmon, N.A., Handyside, A.H., Joyce, I.M. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Developmental Biology* 2004;266:201–8.
41. Josso, N., di Clemente, N., Guedard, L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001;179:25–32.
42. Imbeaud, S., Carre-Eusebe, D., Rey, R., Belville, C., Josso, N., Picard, J.Y. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Human Molecular Genetics* 1994;3:125–31.
43. Ingraham, H.A., Hirokawa, Y., Roberts, L.M., Mellon, S.H., McGee, E., Nachtigal, M.W. et al. Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research* 2000;55:53–67.
44. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Ingraham, H.A., Nachtigal, M.W., et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076–84.
45. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Kumar, T.R., Matzuk, M.M., et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891–99.

46. di Clemente, N., Goxe, B., Rémy, J.J., Cate, R.L., Josso, N., Vigier, B., et al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994;2:553–8.
47. Tsafiriri, A., Picard, J.Y., Josso, N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. *Biological Reproduction* 1988;38:481–5.
48. Kim, J.H., Seibel, M.M., MacLaughlin, D.T., Donahoe, P.K., Ransil, B.J., Hametz, P.A., et al. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75:911–7.
49. Seifer, D.B., MacLaughlin, D.T., Penzias, A.S., Behrman, H.R., Asmundson, L., Donahoe, P.K., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;76:711–4.
50. Lee, M.M., Donahoe, P.K., Hasegawa, T., Silverman, B., Crist, G.B., Best, S., et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:571–6.
51. Cook, C.L., Siow, Y., Taylor, S., Fallat, M.E. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2000;73:859–61.
52. La Marca, A., Malmusi, S., Giulini, S., Tamaro, L.F., Orvieto, R., Levratti, P., et al. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual

cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction* 2004;19:2738–41.

53. Long, W.Q., Ranchin, V., Pautier, P., Belville, C., Denizot, P., Cailla, H., et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:540–44
54. La Marca, A., De Leo, V., Giulini, S., Orvieto, R., Malmusi, S., Giannella, L., et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2005;12:545–8.
55. de Vet, A., Loven, J.S., de Jong, F.H., Themmen, A.P., Fauser, B.C. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002;77: 357–62.
56. Van Rooij, I.A., Tonkelaar, I., Broekmans, F.J., Looman, C.W., Schefferde, G.J., Jong, F.H.. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601–6.
57. Fanchin, R., Schonauer, L.M., Righini, C., Frydman, N., Frydman, R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reproduction* 2003;18:328–32
58. Fanchin R., Schonauer, L.M., Righini, C Guibourdenche, J., Frydman, R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum Inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003;18:323–7.
59. Richardson, S.J. & Nelson, J.F. Follicular depletion during the menopausal transition. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990;592,13–20.

60. La Marca, A., Giulini, S., Orvieto, R., De Leo, V., Volpe, A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005;20:1569–72.
61. Fallat, M.E., Siow, Y., Marra, M., Cook, C., Carrillo, A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997;67:962–5.
62. Mulders, A.G., Laven, J.S., Eijkemansde, M.J., Jong, F.H., Themmen, A.P., Fauser, B.C. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reproduction* 2004;19:2036–42
63. Cook, C.L., Siow, Y., Brenner, A.G., Fallat, M.E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility* 2002;77:141–6.
64. Pigny, P., Jonard, S., Robert, Y. & Dewailly, D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 941–5.
65. La Marca, A., Orvieto, R., Giulini, S., Jasonni, V.M., Volpe, A., De Leo, V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility* 2004;82:970–2.
66. Rey, R.A., Belville, C., Nihoul-Fekete, C., Michel-Calemard, L., Forest, M.G., Lahlou, N., et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex

patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:627–31.

67. Lane, A.H., Lee, M.M., Fuller, A.F. Jr, Kehas, D.J., Donahoe, P.K., MacLaughlin, D.T. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecologic Oncology* 1999;73:51–5.
68. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995;10:1706–10.
69. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet* 1996;348:1402–6.
70. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342–6.
71. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:581–90.
72. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79:63–8.
73. Lass A, Croucher C, Duffy S, Dawson K, Margara R, Winston. One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women over 40 years of age. *Fertil Steril* 1998;70:1030–4.
74. van Montfrans JM, Hoek A, van Hooft MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone

concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000;74:97–103.

75. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum Inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15:2341–6.
76. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Bazal folliclestimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784–91.
77. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of bazal follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;79:1091–100.
78. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to folliclestimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3365–9.
79. Satoko Sudo, Masataka Kudo, Shin-ichiro Wada, Osamu Sato, Aaron J.W. Hsueh, Seiichiro Fujimoto Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:893–99.
80. Bukulmez O and Arici A Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:231–7.
81. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63(1):1-11.
82. Lambalk CB and de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas* 1998; 30:215–20.

83. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:499–505.
84. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three follicle stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996; 65:588–93.
85. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40
86. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril* 1997;68:272-7
87. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991–94.
88. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997;12:220–3.
89. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72:845–51.

90. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003;80:350–5.
91. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril* 2003;80:577–3.
92. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD and te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81:35–41.
93. Durmusoglu F, Elter K, Yoruk P and Erenus M. Combining cycle day 7 follicle count with the basal antral follicle count improves the prediction of ovarian response. *Fertil Steril* 2004;81:1073–8.
94. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69:505–10.
95. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328–36.
96. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997;12:294–7.
97. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle

stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999;14:1752–6.

98. Sharara FI, McClamrock HD. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:57–60.
99. Tepper R, Zalel Y, Markov S, Cohen I, Beyth Y. Ovarian volume in postmenopausal women: suggestions to an ovarian size nomogram for menopausal age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:208–11.
100. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003;18:2169–74.
101. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71:22–9.
102. Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, Campbell S, Tan SL. Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol* 1996;88:779–84.
103. Pan HA, Cheng YC, Li CH, Wu MH, Chang FM. Ovarian stromal flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:425–30.
104. Lambalk CB, de Koning CH, Flett A, Van Kasteren Y, Gosden R, Homburg R. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004;19:1055–9.

105. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995;10:1706–10.
106. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645–7.
107. Hofmann GE, Scott RT Jr, Horowitz GM, Thie J, Navot D. Evaluation of the reproductive performance of women with elevated day 10 progesterone levels during ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1995;63:979–83.
108. Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:264–8.
109. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in-vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* 2003;80:111–5.
110. Barnhart K, Osheroff J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:227–32.
111. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:288–94.
112. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test – a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991;56:711–7.

113. Ranieri DM, Quinn F, Makhlouf A, Khadum I, Ghutmi W, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70:227–33.
114. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et al. Dynamic assays of Inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod* 2000;15:2297–301.
115. Fanchin, R., D., De Ziegler, F. Olivenne. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting “poor responders” in in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1994; 9:1607–11.
116. Dr. Işık Üstüner, Dr. Murat Sönmezer, Dr. Cihat Ünlü, Assessment of Ovarian Reserve and Clinical Management of Poor Responder Patients. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005, 15:205-213
117. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521-7
118. Busacca M, Fusi F, Brigante C, Bonzi V, Gonfiantini C, Vignali M, et al. Use of growth hormone-releasing factor in ovulation induction in poor responders. *J Reprod Med* 1996;41:699 –703.
119. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben Rafael Z. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994;62:343–6.

120. Fridstrom M, Akerlof E, Sjoblom P, Hillensjo T. Serum levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones in normal and poor-responding patients undergoing ovarian stimulation with urofollitropin after pituitary down regulation. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:25–8
121. Land J, Yarmolinskaya M, Dumoulin J, Evers J. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961–5.
122. Lashen H, Ledger W, Lopez-Bernal A, Barlow D. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod* 1999;14:964-9.
123. Lindheim S, Barad D, Witt B, Ditkoff E, Sauer M. Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 1996;16:745–7.
124. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1431– 4.
125. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997;67:93–7.
126. Serafini P, Stone B, Kerin J, Batzofin J, Quinn P, Marrs R. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in “poor responders”: pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988;49:90–5.

127. Surrey E, Bower J, Hill D, Ramsey J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419–24.
128. Brzyski R, Muasher S, Droesch K, Simonetti S, Jones G, Rosenwaks Z. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988;50:917–21.
129. Droesch K, Muasher S, Brzyski R, Jones G, Simonetti S, Liu H-C, et al. Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;51:292–7.
130. Karande V, Jones G, Veeck L, Muasher S. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril* 1990;53:486–9.
131. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the “flare” protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:900–3.
132. Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Torrisi C, Hazout A, Glissant A, et al. A protocol using a low dose of gonadotropin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high follicle stimulating hormone concentrations on day 3. *Hum Reprod* 1996;11: 1169–72.
133. Salat-Baroux J, Rolten D, Alvarez S, Antoine J. Comparison of growth hormone responses to growth hormone-releasing factor and clonidine in

women with normal or poor ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1993;60:791–9.

134. Toth T, Awwad J, Veeck L, Jones H, Muasher S. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist: use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med* 1996;41:321–6.
135. Faber B, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner J, Oehninger S, et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998;69:826–30.
136. Hugues J, Torresani T, Herve F, Martin-Pont B, Tamboise A, Santarelli J. Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women. *Fertil Steril* 1991;55:945–51.
137. Ibrahim Z, Matson P, Buck P, Lieberman B. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response. *Fertil Steril* 1991;55:202–4.
138. Scott R, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonists during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994;61:880–5.
139. Hofmann G, Toner J, Muasher S, Jones G. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989;6:285–9.
140. Hughes S, Huang Z, Morris I, Matson P, Buck P, Lieberman B. A double-blind cross-over controlled study to evaluate the effect of biosynthetic

growth hormone on ovarian stimulation in previous poor responders to in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:13– 8.

141. Rombauts L, Suikkari A, MacLachlan V, Trounson A, Healy D. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 1998;69:665–9.
142. Muasher SJ. Controversies in assisted reproduction: treatment of low responders. *J Assist Reprod Genetics* 1993;10:112–4.
143. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT, et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994;61:97–101.
144. Manzi D, Thornton K, Scott L, Nulsen J. The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response. *Fertil Steril* 1994;62:251– 6.
145. Shaller A, Fleming R, Jamieson M, Yates R, Coutts J. Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders. *Fertil Steril* 1992;58:919 –23
146. Chong A, Rafael R, Forte C. Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1986;46:599–603.
147. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142:4891–9.

148. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti- Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211:85–90.
149. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, et al. Correlations between anti-müllerian hormone, Inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes. *Eur J Med Res.* 2007;12:604–8.
150. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Mullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;89:586–91.
151. Mashiach R, Amit A, Hasson J, Amzalzg S, Almog B, Ben-Yosef D, et al. Follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93:2299–302.
152. Desforges-Bullet V, Gallo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Increased antimullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril 2009 in press)*
153. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Mullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;89:586–91.
154. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation

potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1796–802

155. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, et al. Anti-Müllerian hormone: A marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online.* 2008;16:664–70.
156. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2007;87:223–6.
157. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod.* 2005;20:1814–9.
158. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:318–23
159. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Muüllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* 2005;20:915–22.
160. Follicular fluid levels of İnhibin A, İnhibin B, and activin A levels reflect changes in follicle size but are not independent markers of the oocyte's ability to fertilize(Fertility and Sterility 2006 Vol.85)

8. ÖZET

Bu çalışmada amaç görülme sıklığı gitikçe artan kötü ovaryen yanıtli hastalarda follikül sıvısındaki AMH ve İnhibin A düzeylerinin kontrollü ovaryen stimülasyon sonrası ovaryen yanıtı ve gebelik oluşum hızını öngörmedeki etkinliğini belirlemektir.

Subat -Nisan 2011 ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Tüp Bebek Merkezine başvuran ve infertilite değerlendirmeleri sonucunda IVF tedavisi planlanan 64 hasta dahil edilmiştir. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak dizayn edilmiştir. Kontrollü stimülasyona verilen over cevabına göre hastalar poor responder, normo responder ve high responder olarak üç gruba ayrılmıştır. Yumurta toplama işlemi sırasında dominant follikül sıvısı toplanarak santrifüj edilmiş (500 x g) ayrıca polypropilen tüplerde -70°C de daha sonra bir seferde çalıştırılmak üzere saklanmıştır. AMH ve İnhibin A ölçümleri kantitatif olarak Enzyme-linked Imunosorbent Assay yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.β- HCG testi pozitif gelen hastalarda ultrasonografik olarak gestasyonel kese varlığı klinik gebelik olarak tanımlanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS paket programı kullanılmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasındaki folliküler sıvı AMH ve İnhibin A düzeyleri benzer olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlam saptanamamıştır. Gebelik gerçekleşmeyen hastalarda İnhibin A düzeyinin daha yüksek olduğu ve Anti-müllerian Hormon düzeyinin daha düşük olduğu saptanmış; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Follikül gelişiminde, maturasyonunda ve gebeliği öngörmede İnhibin A ve Anti-müllerian Hormon düzeyinin rollerinin olmadığı saptanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı arttırılarak infertil popülasyonun daha iyi temsil edildiği yeni araştırmalar planlanabilir, follikül sıvısında bakılan

bu parametreler kan serum düzeyinde de eş zamanlı çalışılarak folliküler sıvı ve kan serum düzeyi arasında bir korelasyonun olup olmadığı gelecekteki araştırmalarda değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Anti-Müllerian Hormon (AMH), İnhibin A, İnfertilite

9. SUMMARY

The aim of this study is to determine the efficacy of follicle fluid AMH and inhibin-A levels to predict ovarian response and pregnancy rate in patients after controlled ovarian stimulation whose incidence of poor ovarian response is increasing.

Between the months of February-April 2011, in Gazi University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology Infertility center, 64 patients, applied for IVF treatment were included in research. The study was designed as prospective, single center. Patients divided into three groups: poor responder normo responder and high responder for their controlled ovarian stimulation response. Dominant follicle's follicular fluid was collected during the oocyte retrieval, centrifuged (500 xg) and then stored in polypropylene tubes in -70° C. Quantitative measurements of AMH and inhibin-A was made by Enzyme-linked Immunosorbent Assay. Clinical pregnancy was defined as the presence of gestational sac by ultrasonography when β -HCG test is positive. SPSS program was used to evaluate the datas.

Follicular fluid AMH and inhibin-A levels between groups were found to be similar. Inhibin-A levels detected higher and anti-Mullerian hormone levels detected lower in non pregnant than pregnant patients and no statistically significant relationship was found. Inhibin-A and Anti-Mullerian hormone levels were not found usefull for predicting the follicular development, maturation, and pregnancy outcome.

Patient's number included in the study must be increased to represent infertile population much better, the parameters studied in follicular fluid must be studied in blood serum real-time whether there is any correlation between.

Key Words: Antimüllerian Hormone, Inhibin A, Infertility

10. EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	IVF tedavisi alan ve poor responder ve high responder olan infertil bayan hastalarda follikül sıvısında homon ve sitokin düzeyleri ve gebelik üzerine etkileri		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Rıfat Gürsoy		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐	BE/BY ☐	DİĞER ☐
	Diger ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☐	Belirtiniz:		
	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	
			ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	SİGORTA	☐
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER	☐



ASLI GİBİDİR

20.07.2011

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:24-484	Tarih: 14 Şubat 2011
	Prof.Dr.Rıfat Gürsoy'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KURULU BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP
DEĞERLENDİRME KURULU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ	
DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Cihan Yurdaydın	Gastroenteroloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Tanju Özçelkay	Eczacı-Farmakolog	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Cem Atbaşoğlu	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Hakan Uncu	Genel Cerrahi	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>[Signature]</i>

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

