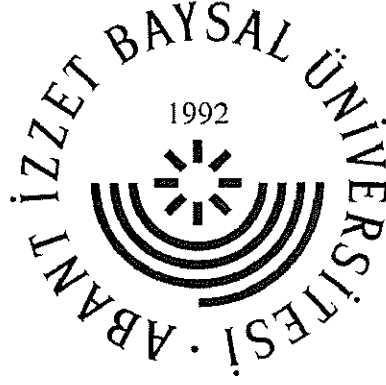




T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

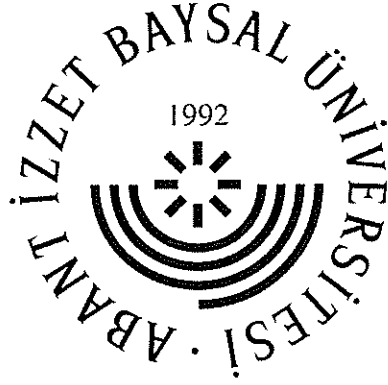
**OOSİT ASPIRASYON GÜNÜ SERUMDA VE FOLİKÜL SIVISINDA
ANTİ MÜLLERİEN HORMON, ÖSTRADIOL VE TOPLANAN OOSİT
SAYISI ARASINDAKİ KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Seda Eymen BOLAT

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEMMUZ, 2014

BOLU



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**OOSİT ASPİRASYON GÜNÜ SERUMDA VE FOLİKÜL SIVISINDA
ANTİ MÜLLERİEN HORMON, ÖSTRADIOL VE TOPLANAN OOSİT
SAYISI ARASINDAKİ KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Seda Eymen BOLAT

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent DURAN

TEMMUZ, 2014

BOLU

ÖZET

İnfertilite, toplumda gittikçe önemi artan bir sorundur. Son yıllarda gelişimi ve yaygınlığı hızla artan yardımcı üreme tekniklerinin doğru hasta populasyonu için kullanılması, toplum üzerindeki maddi ve psikolojik yükü azaltacaktır. Bu nedenledir ki; kontrollü ovaryan sitümülasyona verilebilecek cevabı öngörmek önemlidir.

Bu çalışmanın amacı IVF tedavisi gören hastalarda serum ve folikül sıvısında AMH ve E2 değerlerinin, bunlar arasındaki korelasyonun ve toplanan oosit sayısı ile ilişkilerinin belirlenmesidir.

Çalışmamızda 01.01.2014 ile 01.07.2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezi ' ne başvuran 24-45 yaş arası 44 hastanın verileri değerlendirildi.

FSH ile oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p= 0,056$). Serum AMH değeri arttıkça oosit sayısı da istatistiksel olarak anlamlı artmaktaydı ($p=0,007$). Folikül sıvısından ölçülen AMH miktarı arttıkça oosit sayısı da anlamlı olarak artmaktaydı ($p=0,040$). Serum ve folikül sıvısından alınan E2 ile oosit sayısı arasında korelasyon saptanmadı ($p= 0,108$ ve $p= 0,354$).

Çalışmamızda serum ve folikül sıvısı AMH değerleri arasında bir korelasyon tespit ettik. Bu değerler toplanan oosit sayısı ile de korele bulundu. Serum FSH, serum E2 foliküler sıvı E2 değerleri arasında da ilişki bulunamadı. AMH 'nın tek başına ovaryan sitümülasyona cevabı öngörmede diğer belirteçlerden daha değerli olduğu görüldü.

ABSTRACT

Infertility's importance is increasing gradually in community. ART's progress and generality soar in recent years. ART for the right patient population will decrease substantial and psychological weight in community. Therefore, predicting response of controlled ovarian stimulation is important.

Aim of this study is to determine AMH and E2 levels in blood serum and follicular fluid , correlation among these and relationship between oocyte number on the pick up day.

We evaluate 44 patients ranging in age from 24 to 45 who apply Abant İzzet Baysal University IVF center between the dates 01.01.2014 and 01.07.2014.

There is no meaningful correlation between FSH and oocyte number($p= 0,056$). When the blood serum AMH levels increase, oocyte numbers increase statistically ($p= 0,007$). Also whwn the follicular fluid AMH levels increase, oocyte number increase statistically($p= 0,040$). There is no correlation between E2 in the blood serum and follicular fluid oocyte number ($p=0,108$ and $p= 0,354$).

We determine a correlation between AMH in the blood serum and follicular fluid. These values also correlate with oocyte numbers on the pick up day. There is no correlation between blood serum FSH, E2, follicular fluid E2 levels and oocyte numbers. There is also no relationship between blood serum E2 and follicular fluid E2 levels.

AMH is more valuable than the other markers for predicting response of controlled ovarian stimulation.

ÖNSÖZ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D 'daki ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, hem doktor hem insan olarak örnek aldığım, bölüm başkanımız ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Bülent DURAN 'a,

Ayrıca eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Melahat Emine DÖNMEZ, Doç. Dr. Ata TOPÇUOĞLU, Yrd. Doç.Dr. Tülay ÖZLÜ VE Yrd. Doç.Dr. Ahmet KARATAŞ 'a,

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya A.B.D başkanı Doç.Dr. Güler BUĞDAYCI 'ya,

İhtisas eğitimim boyunca beraber çalışmış olduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca bana hep destek olan anneme, babama, kardeşlerime ve sevgili eşime,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Seda Eymen BOLAT

İÇİNDEKİLER

ÖZET	III
ABSTRACT	IV
ÖNSÖZ	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	4
2.1.1. Anamnez	4
2.1.1.1. Yaş	4
2.1.1.2. İnfertilite süresi	4
2.1.1.3. Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik Anamnezin alınması	5
2.1.1.4. Menstrüasyon düzeni ve son adet tarihi	5
2.1.1.5. Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması	5
2.1.1.6. Geçirilmiş enfeksiyon varlığı	5
2.1.1.7. Geçirilmiş operasyon öyküsü	5
2.1.1.8. Daha önce infertilite tedavisi uygulanıp uygulanmadığı	5
2.1.2. Fizik muayene	5
2.1.3. Ultrasonografi	6
2.1.4. Laboratuvar incelemeleri	6
2.1.4.1. Hormonal testler	6
2.1.4.2. Serolojik testler	6
2.1.4.3. Hematolojik testler	6
2.1.5. Endometrial biyopsi	6
2.1.6. Histerosalpingografi	6
2.1.7. Laparoskopi ve Histeroskopi	7
2.2. Over Rezervi	7
2.3. Over Rezervini Değerlendirme	9
2.3.1. Pasif over rezerv testleri	9

2.3.1.1. FSH ve LH ölçümü	9
2.3.1.2. Östradiol ölçümü	11
2.3.1.3. Progesteron ölçümü	12
2.3.1.4. İnhibin- B ölçümü	13
2.3.1.5. Anti müllerien hormon	14
2.3.1.6. Transvajinal Ultrasound	16
2.3.2. Dinamik over rezerv testleri	17
2.3.2.1. Klomifen sitrat challenge test	17
2.3.2.2. Gonadotropin releasing hormon agonist stimülasyon testi	18
2.3.2.3. Eksojen FSH over rezerv testleri	18
2.3.3. Medikal kayıtlar	19
2.4. Kadına Ait Nedenler	19
2.4.1. Ovulatuvar bozukluklar	19
2.4.1.1. Hikaye	19
2.4.1.2. LH monitörizasyonu	20
2.4.1.3. Bazal vücut ısısı ölçümü	20
2.4.1.4. Midluteal serum progesteron ölçümü	20
2.4.1.5. Endometrial biyopsi	21
2.4.1.6. Ultrasonografik monitörizasyon	21
2.4.2. Tubal peritoneal faktör	22
2.4.3. Servikal ve immünolojik faktörler	23
2.4.4. Uterin faktörler	25
2.5. Erkeğe Ait Nedenler	26
2.6. Açıklanamayan İnfertilite	28
2.7. Yardımcı Üreme Teknikleri	29
2.7.1. Kısa protokol	32
2.7.2. Ultrakısa protokol	32
2.7.3. Mikrodoz protokol	32
2.7.4. Antagonist protokol	32
2.7.5. Uzun protokol	33
2.8. Folikül Aspirasyonu	35

2.9. Oosit Kùltürü	36
2.10. Embriyo Transveri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
4. BULGULAR	40
4.1. İstatistiksel Analiz	48
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	

SİMGE VE KISALTMALAR

1. A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri
2. AFS: Antral folikül sayısı
3. AMH: Anti müllerien hormon
4. CV : Coefficient variation)
5. °C : Santigrad derece
6. CCCT : Klomifen sitrat challenge test
7. DHEA-S : Dehidroepiandrosteron sülfat
8. E2: Estradiol
9. ET : Embriyo transferi
10. EFORT : Eksojen FSH over rezerv testi
11. FSH : Folikül stimulan hormon
12. GnRH : Gonadotropin releasing hormon
13. GnRH- a : Gonadotropin releasing hormon agonisti
14. GAST : Gonadotropin releasing hormon agonisti stimülasyon testi
15. GIFT : Gamet intrafallopian transfer
16. HSG : Histerosalpingografi
17. hmG : Human menapozal gonadotropin
18. Hcg : Human chorionic gonadotropin
19. ICSI : İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu
20. IUI : İntra uterin inseminasyon
21. IVF : İn vitro fertilizasyon
22. IVF-ET : İn vitro fertilizasyon- embriyo transferi
23. KOH : Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
24. LH : Lüteinizan hormon
25. mIU : Mili international unite
26. ml: Mililitre
27. MIS : Müllerien inhibiting substance
28. mcg : Mikrogram
29. ng : Nanogram
30. OHSS : Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
- 31. PKT : Post koital test**
32. PZD : Partial zone dissection
33. PCOS : Polikistik over sendromu
34. pg : Pikogram
35. P4: Progesteron
36. SUZI : Subzonal insertion
37. TGF- β : Transforming growth faktör β
38. TET : Tubal embriyo transferi
39. TVUSG : Transvajinal ultrasonografi
40. USG : Ultrasonografi
41. WHO : Dünya Sağlık Örgütü
42. YÜT : Yardımcı üreme teknikleri
43. ZIFT : Zigot intrafallopian tranferi

1. GİRİŞ

İnfertilite fertil dönemdeki toplumun %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (1). infertil hastaların tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertilite tedavisindeki başarı oranları artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır.

A.B.D (Amerika Birleşik Devletleri) ' deki reproduktif çağıdaki kadınların %2 ' si bir yıl içinde infertilite ilişkili tıbbi nedenlerle başvurmaktadır. Ayrıca reproduktif çağıdaki kadınların % 11,9 ' u hayatlarının bir döneminde infertilite tedavileri aldıklarını bildirmektedir. Kadının reproduktif yaşlarda olduğu çiftlerin % 7 ' si, bir yıl süre ile kontrasepsiyon uygulamadıklarını ve gebelik başarmadıklarını bildirmektedir. İnfertilite servislerine son yıllarda başvuruların artma nedenleri ; Evlilik yaşının ileri yaşlara ertelenmesi ve kadınların kariyere devam etmek istemeleri nedeni ile gebeliği ertelemeleri, IVF (in vitro fertilizasyon) de dahil olmak üzere , yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde çeşitlilik ve etkinliğin artması ve bu tedavilerle ilgili farkındalığın artması, cinsel yoldan bulaşan hastalıkların sonucu olarak tubal faktör infertilitesinin artması olarak sıralanabilir (2).

Halen yardımcı üreme tekniklerinin başarısını arttırmak için çalışmalar sürmektedir. Tedavinin başarısı, hastaların uygun olarak değerlendirilmesine, uygun tedavinin planlanmasına, uygun tekniklerin kullanılmasına ve hasta uyumuna bağlıdır. Tüm bu aşamalarda hastaların bazal olarak doğru değerlendirilmesi, semen kalitesi ve over rezervinin saptanması çok önemlidir. Çünkü yardımcı üreme teknikleri infertil çiftler için pahalı, düzenli zaman gerektiren, stresli bir tedavidir, hastalarla başarı oranları tartışılarak klinisyenle ortak karar vermeleri sağlanmalıdır.

Düşük ovaryan rezerv, düşük oosit kalitesi, kantitesi veya reproduktif potansiyeli ifade eder. Serum AMH(anti müllerien hormon) konsantrasyonunun antral folikül sayısı ile korele olarak oosit havuzu boyutu hakkında fikir verdiği düşünülür. Dolaşımdaki AMH ve gonadotropin sitümülasyonuna ovaryan cevap

arasındaki ilişki ilk 2002 yılında rapor edilmiş ve o zamandan bu yana pek çok çalışma tarafından doğrulanmıştır (3).

Foliküler sıvı AMH 'nın klinik önemi henüz net değildir. Bir rapor foliküler sıvı AMH 'nın IVF tedavisi ve embriyo transferi uygulanan hastalarda klinik gebelik için güvenilir bir prediktör olduğunu tanımlamıştır (4). Bu bulgu tam olarak doğrulanmamakla beraber adı geçen çalışmada serum ve foliküler sıvı AMH arasındaki korelasyonun varlığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı serum ve foliküler sıvı AMH ve E2 (östradiol) değerleri arasındaki korelasyonu, IVF tedavisinde elde edilen oosit sayısını öngörmedeki klinik performanslarını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite; çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın , düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen, çocuk sahibi olamamalarıdır. Öncesinde hiç gebelik oluşmamışsa, primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın yada sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa, sekonder infertilite denir. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir. Genç sağlıklı çiftlerde, her ovulatuar siklus başına gebe kalabilme şansı, yani fekundabilite %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite de düşer. Birinci yılın sonunda çiftlerin %85-90' nın da gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15' inde görülür. Ancak 30 lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25' e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilite azalma hızı artar (3).

Günümüzde infertilite kliniklerine başvuran hasta sayısında, önemli ölçüde artış bulunmaktadır. Bu durumun en belirgin nedenleri, toplumlarda fertilitenin her geçen gün azalması ve infertilite tedavisindeki yeniliklerin, iletişim araçlarıyla iletilmesi sonucu toplumun bu konuda bilgilendirilmesidir.

80' li yıllardan itibaren infertilite, ciddi bir üreme sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir. Kadınların çalışma hayatında daha fazla yer almaya başlamaları, kontrasepsiyon yöntemlerinin gelişmesi ve toplum genelinde yaygın kullanımı sonucu, çocuk sahibi olma yaşı giderek artmaktadır. Doğal ya da üremeye yardımcı tekniklerin kullanıldığı tedavi sikluslarında, başarının en önemli belirteci, kadın yaşıdır. Yapılan çalışmalarda, fertilitenin 25 yaşında en yüksek değere ulaştığı, 35 yaşından sonra giderek azaldığı ve 40 yaşına doğru ise her 3 kadından birinin infertil olduğu tespit edilmiştir (5). İleri yaş kadınlarda over rezervinde azalmayla birlikte, cinsel ilişki ve cinsel istek sıklığının azalması, fertiliteyi etkileyen pelvik enfeksiyon, myoma uteri, endometriozis gibi hastalıkların görülme olasılığının yaşla orantılı olarak artması da kadın fertilitesinde azalmaya neden olmaktadır.

2.1 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

- 1 yıl veya daha uzun süreli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftler,
 - Kadın yaşı (özellikle 35 yaş ve üstü),
 - Yaştan bağımsız olarak uzun süredir infertil olan çiftler,
 - Adet sıklığı düzensiz ya da az olan kadınlar,
 - Pelvik infeksiyon ya da endometriozis öyküsü olan kadınlar,
 - Semen analizi bozukluğu bilinen ya da muhtemel olan erkek hastalar
- infertilite değerlendirmesine alınmalıdır.

2.1. 1. Anamnez

2.1.1.1. Yaş: Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve anöploidi oranı artar.

Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyesindedir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesi 32 yaşından sonra ivme kazanır. 40 yaşından sonra bu azalma iyice hızlanmıştır.

- 25-29 yaşlarında fertilitede azalma: %4-8
- 30-34 yaşlarında fertilitede azalma :%15-19
- 35-39 yaşlarında fertilitede azalma :%26-46
- 40-45 yaşlarında fertilitede azalma :%95 'dir.

Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (6).

2.1.1.2. İnfertilite süresi: Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi majör bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun bulunabilir.

2.1.1.3. Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması: Öncesinde termde gebeliği olanlarda genital organların intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini gösterebilir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın fertilitasını etkileyebilir.

2.1.1.4. Menstruasyon düzeni ve son adet tarihi: Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında fikir verir.

Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikayetlerin sorgulanması gerekir.

2.1.1.5. Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması: Kadın ve erkek partnerin sigara içiciliği fekundabiliteyi olumsuz yönde etkilemektedir (6).

2.1.1.6. Geçirilmiş enfeksiyon varlığı: Sık geçirilen alt genital sistem enfeksiyonları , üst genital sistemi etkileyen komplike enfeksiyonların varlığını düşündürmelidir.

2.1.1.7. Geçirilmiş operasyon varlığı: Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlar ve enfeksiyonlar tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir.

2.1.1.8. Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı: Eğer uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması tedavi şekline karar verilmesinde kullanılır.

2.1.2 Fizik muayene

- Tiroid muayenesi, galaktore ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemlerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olabilir.

- Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların tespit edilmesini sağlar.

- Servikal kateterizasyon: Servikal os açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin saptanmasını sağlar.

- Pap smear incelemesi

- Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidyä antijeni araştırılması

2.1.3. Ultrasonografi

Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu, myometriumun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi, endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı, overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı ile ilgili bilgi verir.

2.1.4. Laboratuvar incelemeleri

2.1.4.1. Hormonal testler: Folikül stimulan hormon (FSH) , Luteinizan hormon (LH), Östradiol (E2),Anti müllerien hormon(AMH), Prolaktin, İnhibin-B, Serbest testosteron, 17-OH- progesteron (17- hidroksi progesteron), DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat), Androstenedion

2.1.4.2. Serolojik testler: HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, VDRL

2.1.4.3. Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı

2.1.5. Endometrial biyopsi

Luteal faz yetmezliği düşünülen hastalarda kullanılır.

2.1.6. Histerosalpingografi

Konjenital anomaliler, intrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler ve tubal pasaj değerlendirmesinde faydalanılır.

2.1.7. Laparoskopi ve histeroskopi

Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak, infertilite kliniği ekibi üyesi Ürologlar tarafından yapılmalıdır. Erkek faktörünün varlığını saptamak için gerekli değerlendirme anamnez, fizik muayene, başlangıçtaki laboratuvar inceleme (kan grubu, HBs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y delesyonu ve kistik fibrozis varlığının araştırılması) ve diğer invaziv girişimleri kapsar (6).

2.2. Over Rezervi

Kadının yaşlanması ile başlayan ovum sayısı ve kalitesindeki azalma menopozda tamamen yok olmasıyla son bulur. Bu kural over yaşlanması olarak açıklanmaya çalışılsa da genç yaşlarda da görülebilmesi nedeniyle ovarian rezervin araştırılması, infertilite değerlendirilmesinde temel kısmı oluşturmaktadır.

Over rezervi terimi kadının mevcut yumurta depolarının ifade eder ve reproduktif potansiyelle yakından ilişkilidir. Genel olarak yüksek miktardaki yumurta konsepsiyon için daha iyi bir şans, düşük over rezervi ise büyük ölçüde azalmış konsepsiyon şansını gösterir.

Kadının kronolojik yaşı reproduktif potansiyeli belirleyen önemli bir faktör olduğu için yaş, infertilitede tedavi seçiminde yol göstericidir. Yaş her zaman belirleyici olmadığından araştırmacılar infertil çiftlerin tedaviye cevabını belirleyecek daha rafine metodlar araştırmaktadırlar. Bunlardan bazıları FSH, LH , AMH, östradiol, ve inhibin-B ölçümü olarak gösterilebilir. Pek çok sofistike over rezervi değerlendirme yöntemi olsa da sınırlı sensivite ve spesifiteleri dolayısıyla hangi testin ideal olduğu halen tartışmalıdır. Sonuçta infertilite hastalarında ileri fertilite tedavisi planlamadan önce periyodik olarak over rezervinin değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Intrauterin dönemde ovum sayısı artmaya başlar. 20. gebelik haftasında yaklaşık yedi milyon yumurta mevcut olup doğumda bu sayı 200 000 civarına kadar düşer. Yumurta sayısı kadın yaşı ile menopoza kadar azalır. Bu fazla miktardaki yumurta ömür boyu menstrüel siklus sayısından oldukça fazladır. Bu nedenledir ki; infertil hastalarda indüklenmiş yumurta üretimi dolayısıyla erken menopoz riskinde bir artış görülmemiştir (7).

Overlerin yaşam sürelerinin sonuna doğru oluşan menstrüel sikluslarda yaşlı ve düşük kaliteli yumurtalar elde edilir (8). Genel olarak over yaşı kronolojik yaşla paraleldir. Fakat bu durum her zaman geçerli olmadığından infertil hastalarda over rezervini değerlendirmek çok önemlidir. İleri yaşlarda gebelik ve doğum oldukça nadirdir. Bu gerçek yazılı insan tarihinin başlangıcından itibaren tanımlanmıştır. Daha sonraları yerleşik toplumları araştıran çalışmalarda yaşlı kadınlarda azalmış fertilite ile ilgili güçlü deliller bulmuşlardır. Daha sonraki çalışmalar bu bulguları desteklemiştir (9). Bununla beraber baba yaşı fertiliteyi sınırlı olarak etkilemektedir (10).

Anne yaşının fertilite üzerindeki etkisi hatırı sayılır bir biçimde araştırma konusu olmaktadır. Anne yaşının intrauterin inseminasyonda gebelik başarısına etkisini inceleyen başka bir çalışmada 36 yaş ve üzeri hastalarda daha kötü sonuçlar bildirilmiştir . Bu bulgular IVF uygulanan hastalarda yapılan bir çalışma ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada 37 yaş ve üzeri kadınlarda %9 devam eden gebelik oranı elde edilmişken 30 yaş ve altı kadınlarda bu oran %26 olarak kaydedilmiştir (11).

40 yaş ve üstü IVF olguları 32 yaş ve altı IVF olguları ile karşılaştırıldığında siklus başına sağlanan oosit miktarının daha az olması, hCG(human chorionic gonadotropin) günü düşük E2 düzeyleri ve düşük embriyo implantasyon oranları saptanmıştır (12). 40 yaş ve üstü olgularda gebelik oluşması halinde ek olarak kötü gebelik sonuçları elde edilmektedir. Anne yaşı artıkça gebelik kayıpları daha fazla olmakta, fetal kromozom anomali riski artmaktadır (13).

Ovum donasyonu sikluslarındaki bulgular da infertilite ve canlı doğum oranlarının ileri ovum yaşı ile sıkı ilişkili olduğu bulgusunu desteklemektedir. Ovum donasyonu sikluslarında ovumlar tipik olarak 35 yaş altı donörlerden alınmaktadır ve genç ovumlar reproduktif sonuçları büyük ölçüde iyileştirmektedir (14). Alıcının yaşının implantasyon üzerinde bazı negatif etkileri olsa da bu etkiler sınırlı gözükmemektedir. Alıcının yaşı 40 üzeri olsa bile, donör oositleri kullanıldığında klinik gebelik oranları %59'u bulmaktadır (15).

2.3. OVER REZERVİNİ DEĞERLENDİRME

2.3.1. Pasif Over Rezerv Testleri:

2.3.1.1. FSH ve LH ölçümü

Over rezervi değerlendirme testleri pasif testler ve dinamik testler olarak iki gruba ayrılabilir. Her iki yaklaşımda da amaç, oosit kalite ve kantitesi ile ilgili bilgi sağlamaktır. Bu bölümde pasif testleri açıklamaya çalışacağız.

1980' lerde klinisyenlerin IVF siklusları ile ilgili tecrübeleri artmaya başladıkça erken foliküler faz FSH seviyelerinin gebelik sonuçlarında önemli rol oynadığını gözlemlediler. 3. gün FSH düzeyinin ovulasyon indüksiyonuna cevabı ve IVF sonuçlarını tahmin edebileceği keşfedildi. İlerleyen yaşlarda, FSH yaşlanmış overleri uyarmak amacıyla yükselir. Bununla beraber kesin mekanizma henüz aydınlanmış değildir. Erken foliküler faz FSH aynı zamanda azalmış oosit kalitesiyle ilişkili bulunmuş olup, bazı araştırmacılar fetal anomali ile FSH elevasyonu bağlantısını işaret etmişlerdir (16). Gerçekten de, çok çok küçük fakat ölçülebilen FSH yükselmelerinin bazı kadınlarda, menopoza yaklaşık 5 yıl önceden öngörebilineceğine dair teori mevcuttur (17).

Madem FSH bu kadar yüksek prediktif değere sahip, her zaman ölçülmeli midir? Peki hangi değerler daha önemlidir? Laboratuvar değerlerindeki varyasyonlar ve tedavi metodlarının farklılıkları nedeniyle gebeliğe izin veren en yüksek FSH değerini tespit etmek oldukça zordur. Bu net olmayan duruma ek olarak fertil kadınlardaki FSH paternini de tanımlayan veri bulunmamaktadır (18). Gönüllü olarak infertilite öyküsü olan olmayan tüm kadınlarda yapılan 3. gün FSH ölçümleri tartışmalı olup kafa karıştırıcı sonuçlara yol açabilir. Bazı araştırmacılar bu sebeple FSH taramasının yararlı olup olmadığını sorgulamaktadır (19). Bazı araştırmacılara göre de over rezervi taramasında FSH , her infertil hastanın değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir testtir.

Her ne kadar tek testle over rezervini tam olarak değerlendirmek makul gözükme de; bazı genel kılavuzlarda hangi FSH değerinin daha anlamlı olduğuna dair oldukça hatırı sayılır miktarda veri mevcuttur. Bir merkezde, IVF'e hazırlanan kadınlarda 3.gün FSH'ı 15 mIU/ml' den az olan olguların, FSH değeri 15-24.9 mIU/ml olanlardan 2 kat fazla gebelik oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (20). Başka bir araştırmacı bu bulguları doğrulamıştır ve FSH değerinin IVF sikluslarında reproduktif sonuçları tahmin etmede anne yaşına oranla daha etkili bir test olduğunu ortaya koymuştur (21). Gerçekten de 3.gün FSH 20 mIU/ml olduğunda konsepsiyon oranının ciddi bir biçimde azaldığı rapor edilmiştir . Geleneksel olarak over fonksiyonu değerlendirilmesinde klinisyenler siklusun 3 günü FSH ölçümüne güvenmektedir. Bununla birlikte siklusun 2 ila 5. günleri arasında FSH fluktuasyonu çok hafif olduğundan testin bu günler arasında da yapılmasında mahsur yoktur (22).

Siklusun 2 ila 5. günleri arasında FSH değerinde fazla bir değişiklik olmasa da, siklustan siklusa 3. gün FSH fluktuasyonu tespit etmek önemlidir. FSH fluktuasyon yaptığında müteakip menstrüel siklus değişken kalitede oosit üretecektir. Bu ilke, insan reproduktif fizyolojisinin temel inanışlarından birine ışık tutmaktadır (23). Düşük FSH değeri olan hastalarda (bu yeterli over rezervini gösterir) genel olarak az bir fluktuasyon gösterirken, yükselmiş olanlar daha geniş değerlerde fluktuasyon gösterir. Aydan aya geniş FSH fluktuasyonları laboatuvar

değerlendirmesinde oldukça zorluk oluşturan adeta hareketli hedeftir. Bu tür vakalarda over rezervini değerlendirmek gerçekten de zordur.

Tek bir 3. gün FSH değeri aslında tam olarak over rezervini göstermeyebilir. Test yüksek FSH değeri gösterdiğinde, bu sonuç sonraki siklulardaki ölçümlerle kontrol edilmelidir. Bununla beraber çoklu siklus fluktuasyonlarının yorumu halen tartışmalıdır. Seri 3. gün FSH ölçümlerinin araştırıldığı bir çalışmada, en az 1 yükselmiş FSH değeri saptanması halinde ovülasyon indüksiyonuna azalmış cevap gözlenmiştir (24). Başka bir seride çoklu siklus 3. gün FSH ölçümlerinde hem yüksek hem de düşük değerleri olan olgularının IVF'e zayıf cevaplı oldukları saptanmıştır (25). Bununla beraber, diğer araştırmacılar değişken FSH sonuçlarına farklı bir açıdan bakmaktadır. Bazıları nispeten düşük 3. gün FSH değerlerinin olduğu siklusların IVF yada diğer infertilite tedavi metodları için yeterli olduğunu düşünmektedirler. Bir araştırmada, 40 yaş altı olgularda yüksek FSH değerli bir siklusu takiben normal FSH değerli siklusta yapılan IVF'de konsepsiyon oranı yaklaşık %35 olarak bulunmuştur (26).

LH ölçümleri de over rezervi açısından prediktif değere sahip olsa da FSH tıpkı menopozdaki gibi daha iyi bir markerdir, çünkü FSH, LH'a göre daha erken ve dramatik olarak yükselir (27). Over rezervini tahmin etmek için belki FSH+LH kombine testler geliştirilebilir, ya da bazı araştırmacıların önermekte olduğu gibi artmış bir FSH:LH oranı over rezervini belirlemede sadece FSH elevasyonundan daha iyi bir prediktör olabilir (28).

2.3.1.2. Östradiol ölçümü

Başlangıçta östradiolün (E2) over rezervini değerlendirmede FSH ya da LH'a göre daha spesifik bir marker olduğu düşünülmekte idi. Maalesef takip eden araştırmalarda E2 ile fertilite tedavisine cevap arasındaki ilişkinin zayıf olduğu gösterildi. IVF hastalarında siklusun 3.günü E2 ölçümü değerlendirmesinde E2 ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki net değildi (19).

Tedavi öncesi GnRH süpresyonu uygulanmayan IVF popülasyonunda, 3.gün E2 ve FSH değerleri reproduktif sonuçlar ile karşılaştırıldığında, FSH değeri 20 mIU/ml altında olsa bile 3. gün E2 değeri 75 pg/ml'in üstünde ise gebelik oluşmadığı gözlemlenmiştir (29). Benzer şekilde, 38-42 yaşlarındaki IVF olgularını kapsayan bir çalışmayla E2'nin 80 pg/ml' den daha az olan ve normal FSH değerlerine sahip olgularda daha iyi gebelik oranları tespit edildiği rapor edildi (30).

Bu çalışmalardan elde edilen verilerle E2 ve FSH'nın beraberce değerlendirilmesinin, FSH ve LH'ın tek ölçümlerinden daha iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır. Normal FSH düzeyi ile kombine düşük 3. gün E2 düzeyleri artmış stimülasyon cevabı, yüksek gebelik oranı ve azalmış siklus iptal oranları (31) ile ilişkilidir. İlginç olarak, bir gün erken (2.gün) E2 ölçümü over cevabını tahmin etmede değerli bir parametre değildir (32). Menstrüel siklusun başlangıcındaki yüksek E2 seviyeleri foliküler gelişimin ileri evresindeki uygunsuzluğu gösterir. Bu yaşlı overler veya bir önceki siklustan kalma bir kist nedeniyle olabilir. Folikül kistleri tedavi siklusundaki yumurtalar ile etkileşip fertilite tedavisinde zayıf yanıtı neden olabilir.

2.3.1.3. Progesteron ölçümü

Over rezervinde azalma aynı zamanda kısa bir foliküler faz, erken LH piki ve prematür progesteron (P4) yükselmesi ile ilişkilidir (33). Önceleri progesteronun over taraması için uygun bir araç olacağı düşünülüyordu. Fakat ovulatuar sikluslu gönüllülerde yapılan günlük E2 ve P4 ölçümlerinde E2 veya P4'ün bu tarama açısından farkı bulunamamıştır (25). Araştırmacılar bu defa dikkatlerini statik P4'ten dinamik P4 çalışmalarına çevirdiler. Bazı araştırmacılar kısa foliküler faz, azalmış over rezervi, gebelik potansiyelinde azalma ile ilişkili olarak klomifen sitrat challenge testin 10. gün P4 düzeyinin yüksekliğini (1.1 ng/ml) saptamışlardır (34).

2.3.1.4. İnhibin-B ölçümü

İnhibinler dimerik peptidlerdir. Bir a-subunit ile beraber bA-subunitten inhibin A' yı, bB-subunit ile inhibin B'yi oluşturur. İnhibin-B, FSH salınımını engelleyen over kaynaklı bir hormondur . Ovulasyon varlığında mevcuttur, normalde postmenopozal kadınlarda bulunmaz. Araştırmacılar 1930' ların başında FSH sekresyonunun non-steroidal bir regülasyonu olacağından şüphe etmişler , fakat 1976 yılına kadar bu hipotez doğrulanmamıştır . 3. gün İnhibin B seviyeleri over rezervini değerlendirmede kullanılan testlerden biridir, çünkü gonadotropinlere cevap olarak ovaryan foliküllerin granüloza hücrelerinden sentezlenir. İnhibinler gonadotropin sekresyonun süpresyonu aktivitelerine ithafen bu ismi almışlardır. Böylece İnhibin B ve FSH konsantrasyonları ters orantılıdır ve serum inhibin B konsantrasyonu düştükçe FSH yükselir . Menstrüel siklus esnasında İnhibin B seviyesi foliküler faz boyunca gittikçe artarak LH pikinden önce 7 günlük geniş bir pik yapar ve inter- siklus FSH yükselmesini sınırlayıcı faktör olarak görev yapar.

Diğer bir yükselme ise LH pikinden hemen sonraki günde olur. Serum İnhibin B konsantrasyonunun çoğunluğunun kaynağı normal siklustaki dominant foliküldür, büyük foliküller (dominant folikül) küçük foliküllerin (=4 mm) 10 katı yüksek konsantrasyonda inhibin salgılar. İnhibin B konsantrasyonu lüteal fazda oldukça aşağıya düşer, gebelikte ölçülemez düzeye iner (35).

Serum 3. gün İnhibin B düzeyleri normal ve düşük olan kadınlarda IVF ilişkili parametreleri inceleyen bir çalışmaya göre, 45 pg/ml altındaki İnhibin B düzeylerinde %50 daha fazla gonadotropin, ve ortalama 1 gün hCG uygulamasında gecikme saptandı. Bu hastalarda aynı zamanda hCG günü düşük E2 düzeylerine ve ovum sayısında %33 azalma ve siklus başına daha az transfer tespit edildi. Bu azalmış cevap aynı zamanda gebelik oranında %70 azalma, 4 kat artmış siklus iptal oranı ve klinik gebeliklerde de 11 kat artmış abortus oranı ile ilişkili bulundu (36).

Klinik Kullanımı

- ☐ Klomifen sitrat challenge test için başvuran kadınlar
- ☐ İleri yaş (>35)
- ☐ Açıklanamayan infertilite
- ☐ Ovülasyon indüksiyonuna zayıf cevaplı kadınlar

2.3.1.5. Anti müllerian hormon (AMH; MIS)

Anti-Müllerian hormon (AMH), aynı zamanda Müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da bilinir, aktivinler ve inhibitörler gibi transforming growth faktör- β (TGF- β) ailesine ait olan homodimerik glikoprotein bir hormondur. Genetik lokusu 19 p13.3 kromozomu üzerinde, AMH reseptörü kromozom 12 üzerindedir. Josh tarafından 1947'de testisten eksprese edildiği erkek fetuste fetal cinsiyet farklılaşmasında müller kanalının regresyonundan sorumlu olduğu gösterildi (37). Kadınlarda ayrıcalıklı olarak AMH overde granüloza hücrelerinde eksprese edilir ve primer folikül formasyonunda rol oynar. AMH sentezi primer folikülde başlar, gittikçe artar ve maximum 4 mm olan preantral ve antral folikülde pik yapar. Bu eşikten sonra sentez azalır, folikül 8 mm çapa ulaştığında da ölçülemez olacak kadar azalır, atreziye uğrayan folikülde ve korpus luteumda AMH ekspresyonu izlenmez (38). AMH folikülogenezin 2 kritik düzenleyici aşamasında sentezlenir: başlangıç aşamasında ve foliküler dominans seçiminde (39). İlk aşama başlangıç seçimi olup; foliküller primordial folikül havuzdan seçilir. İkinci seçim siklik seçim olup; büyümek için seçilen foliküller perovulatar döneme kadar gelişir. İkinci seçim dönemi her reproduktif siklusta FSH düzeylerinin artışının sonucudur. Sadece büyük preantral ve küçük antral foliküller FSH tarafından atreziden kurtulacak kadar duyarlıdır. Farelerde AMH'un başlangıçta foliküler seçimine ve büyüyen foliküllerin FSH'a yanıtız kalmasına da etki ettiği gösterilmiştir (40). FSH tarafından aşırı folikül geliştirilmesini inhibe ederek folikülogenezde kritik rol oynar. AMH bağımlı erken foliküler dönem ve foliküler gelişime olan katkıları AMH'un over rezervi için oldukça spesifik bir marker olduğuna işaret etmektedir. Gerçekten de ultrasonografi ile antral folikül sayısı (AFS) ile erken foliküler faz AMH düzeyleri arasında mükemmel bir korelasyon gözlemlenmiştir [67]. Dahası AMH düzeyi ile yaş negatif

ilişkilidir. Serum AMH düzeyi, bir grup kadında 1.1 ila 7.3 yıl aralıkla iki kez ölçülmüş ve yaşla birlikte azalması FSH, inhibin-B gibi diğer over markerlarına göre daha erken olmuştur (41).

AMH, TGF- β ailesinin bir üyesidir ve küçük preantral (<8 mm) ve erken antral foliküller tarafından salınır. AMH seviyesi primordial havuz boyutunu yansıtır ve bir dizi klinik durumda ovaryan fonksiyonun en iyi biyokimyasal belirteci olabilir (42). Yetişkin kadınlarda yaşla beraber primordial folikül havuzundaki azalmayla beraber AMH seviyeleri de gitgide azalır (43). AMH menapozda tespit edilemez (44).

AMH azalan ovaryan fonksiyonun direk, güvenilir ve erken bir belirteci olarak görülmektedir. Kanseri hastaları ve radyasyon veya cerrahi nedeniyle ovaryan hasar almış hastalar gibi belirli tip hastalarda azalan ovaryan folikül havuzunu tanımlamakta önemli bir rol oynayabilir (45). IVF planlanan hastalarda sitümlasyon sonrası toplanan oosit sayısı ile AMH seviyeleri koreledir (46,47).

Bununla birlikte, fertilité potansiyeli hakkında fikir verecek eşik değeri üstünde konsensus yoktur (44,45,48,49,50). AMH seviye değeri değerlendirilmesi laboratuvar bağımlıdır (51,52). Klinisyenleri yönlendirecek uluslararası standart laboratuvar referans değeri yoktur.

AMH değeri normalin alt sınırının altına düşerse azalmış ovaryan rezerv olasılığı artar, çok düşük değeri hastanın IVF 'e zayıf cevap vereceğini ve gebelik oluşmasının daha az olası olduğu fikrini verir (48,49). Bir derleme aşağıdaki kılavuzu önermiştir (53);

-AMH < 0,5 ng/ml azalmış ovaryan rezervi ve IVF siklusunda üçten az folikülü öngörür.

-AMH <1 ng/ ml normalin alt sınırında ovaryan rezerv ve kısıtlı sayıda yumurta toplamayı öngörür.

-AMH >1 ng/ ml ama <3,5 ng/ ml sitümlasyona iyi cevabı düşündürür.

-AMH > 3,5 g/ ml ovaryan sitümülasyona kuvvetli cevabı öngörür, ovaryan hipersitümülasyon sendromu açısından dikkatli olmak gerekir.

AMH siklus içinde salınımı minimal varyasyon gösterdiğinden menstrüel siklusun herhangi bir gününde bakılabilir.

Güvenilir AMH kitleri pek çok tedarikçi vasıtasıyla kolayca bulunabilir ve büyük klinik referans laboratuvarları tarafından elde edilir. AMH seviyeleri Avrupa ‘da hasta yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (54).

2.3.1.6. Transvaginal Ultrasound

Azalmış over rezervi; stimülasyon veya fertilite ilaçlarına daha az folikül oluşması anlamına gelmektedir. Overleri görmek ve folikül sayısını değerlendirmek için transvaginal ultrasonografi yardımcıdır. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografilerde antral folikül sayılmasının (AFS) over cevabını ön gördüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bir meta analize göre AFS’un over cevabını belirlemede bazal FSH seviyesine göre daha iyi bir prediktördür (55).

Tahmini over rezervini belirlemede over volümünün ölçümü de kullanılmaktadır. <3 ml over volümü olan kadınlarda siklus iptal riski yüksek olarak saptanmıştır. Araştırmacılara göre, kadının doğurganlığına bakılmaksızın over boyutu yaşla birlikte azalır. Başka araştırmacılara göre de düşük over volümünde overleri uyarmak için yüksek dozlarda fertilite ilacına ihtiyaç duyulmaktadır . Over volümü aynı zamanda hiperstimülasyonu öngörmeye de kullanılırdı. Bununla beraber tedavinin başlangıcında ölçülen over volümü tedavi sonrası elde edilecek folikül sayısını predikte etmekten çok tedavi öncesi folikül sayısı ile daha yakından ilişkilidir . Over büyüklüğü ya da folikül sayısının over rezervi için iyi bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır.

Tedavi siklusu öncesi GnRH-a (gonadotropin releasing hormon agonisti) uygulanan hastalarda anormal yüksek E2 düzeyleri sıklıkla geniş over kistleri ile ilişkilidir. Böyle E2 yükseklikleri kısa süreli GnRH-a uygulanması ile düzeltilebilir.

Bu yaklaşım ile, kist genellikle kaybolur ve tedavi siklusu devam ettirilebilir. Yalnız önemli bir not olarak belirtilmelidir ki, bu kısa süredeki GnRH-a uygulaması ne fertilite ilaçlarına cevapta düşüş ne de gebelik sonuçlarına olumsuz bir etki yapar (35).

2.3.2. Dinamik Over Rezerv Testleri:

2.3.2.1. Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT)

Yukarıda bahsedilen statik ölçümlerin aksine Klomifen sitrat challenge test dinamik bir yaklaşımdır. Amaç, overi Klomifen olarak bilinen infertilite ilacı ile uyarıp, yumurta üretimini başlatmaktır. Teorik olarak, CCCT tek bir FSH ve/veya E2 ölçümü ile belirlenemeyen düşük over rezervini saptamak için tasarlanmıştır. CCCT, yeterli over rezervinin gelişen sağlıklı folikül grupları ile ilişkili olduğu düşüncesine dayandırılmıştır. Bu sağlıklı folikül grubu yeterli inhibin ve E2 üretimi ile FSH süpresyonu yapabilmeli ve klomifenin etkilerine direnç göstermelidir. Klomifen etkisini hipotalamus üzerindeki östrojen reseptörlerinin kapatılması ile gösterir, hipotalamus üzerindeki östrojen reseptörleri kapatıldığında yeterli östrojen olamadığını sana hipotalamus, hipofizi daha fazla FSH ve LH üretmesi için indükler böylece foliküler gelişimi başlatır.

CCCT yapılırken;

- 1) 3. gün FSH ve E2 ölçümü
- 2) 5-9. günlerde 100 mg Klomifen sitrat uygulanması
- 3) 10. günde tekrar FSH ve E2 ölçülmesi .

Genel olarak yüksek 10.gün FSH değeri zayıf over rezervini gösterir

CCCT'i tanımlayan ilk raporda 51 hastada 18 anormal sonuç rapor etmiştir. Bu anormal cevaplı hastalarda sadece 1 gebelik rapor edildi (1/18, %6). Normal CCCT'si olan olgular arasında ise gebelik oranı nispeten yüksekti (14/33, %42) . Pekçok araştırmacı tedavi öncesi CCCT'nin iyi prediktif değeri olduğunu doğrulamaktadır . Geniş miktarda infertil hastayı içeren serilerde anormal CCCT

oranı %10 olarak tespit edilmiştir (56). Başka bir çalışmada ise CCCT'in 3.gün FSH'a göre daha iyi bir over rezervi belirteci olduğu bulundu (57).

2.3.2.2. Gonadotropin-releasing Hormon Agonist Stimülasyon Testi

Gonadotropin-releasing hormon agonistleri başlangıçta E2'yi yükseltir, daha sonra hem FSH hem de LH'ı derin bir şekilde baskılar (57). Bu durum "flare-effect" olarak adlandırılır. Bir dekat öncesine kadar, düşük over rezervinin IVF esnasında GnRH-a uygulanmasını takiben LH, FSH ve E2 değerlerinin ölçümü ile saptanabileceği düşülürken , bu yaklaşım daha sonraları GnRH-a stimülasyon testi (GAST) olarak kullanılmaya başlandı. GAST'in amacı leuprolide acetate sonrası 2. ve 3. gün E2 değişimini değerlendirmektir. Daha fazla E2 yüksekliği olan hastalarda uyumlu olarak daha yüksek gebelik oranlarına sahiptir. 4 GAST E2 paterni olabilir:

- ☐1) Hızlı bir E2 elevasyonu sonrasında siklus 4. günü alçalması
- ☐2) Gecikmiş E2 yükselmesi ve 6. gün düşme
- ☐3) Persistan E2 elevasyonu
- ☐4) GnRH-a sonrası E2 cevabı yok

Klinik gebelik oranları bu gruplar için oldukça farklı olarak saptanmıştır: 46%, 38%, 16%, ve 6% olarak saptanmıştır (sırasıyla 1 den 4'e) (58). GnRH'ya iki kat ve fazla E2 artışı yanıtı IVF siklusunun başarısı için prediktif olarak saptanmıştır (58). GAST, aynı zamanda dinamik inhibin-B yanıtını da ölçer. GnRH uygulanması sonrasında inhibin-B' deki yükselmenin, IVF cevabını öngörmeye yaş ve bazal FSH'dan daha iyi olduğu bulunmuştur (59). Sonuçta GAST, FSH ve yaşa göre daha iyi bir mevcut over fonksiyonu belirteçidir. GnRH-a pahalı olup, enjeksiyon ve tekrarlayan kan testleri gerektirdiğinden dolayı GAST klinik pratikte çok fazla kullanılmamaktadır.

2.3.2.3. Eksojen FSH Over Rezerv Testi

Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT) over rezervini değerlendiren alternatif bir testtir. İnhibin –B ile kombine edilmesi ile de kötü yanıtı bazal hormon düzeylerine göre daha iyi öngörmektedir (60).

2.3.3. Medikal Kayıtlar:

Daha önceki ovülasyon indüksiyonu girişimlerine verilen cevapta olası over rezervi ile ilgili kıymetli bilgi verebilir. Hastanın önceki tedavilere cevabının kaydı over durumunu belirleyen dinamik bir test olarak değerlendirilebilir.

Tabii ki daha önce ovülasyon indüksiyonu yapılmayanların hiç bir kaydı olmayacaktır. Ayrıca eski kayıtlara ulaşmak over rezervinin tekrar değerlendirilmemesi anlamına da gelmemektedir. Önceki siklus tedavi planı için uygun tedavi seçimine yardımcı olur İnfertilite nedenleri :

- 1)Kadına ait nedenler (% 40-55)
 - Ovulatuvar Bozukluklar(%30-40)
 - Tubal/Peritoneal Faktör(%30-40)
 - Servikal ve İmmunolojik Faktörler (%3-5)
 - Uterin Faktör (%1-2)
 - Diğer
- 2)Erkeğe ait nedenler (%30-40)
- 3)Açıklanamayan (%10-15)

2.4. Kadına Ait Nedenler

2.4.1. Ovulatuvar bozukluklar

Kadına bağlı infertilitenin %30-40 ını oluşturur. Anovulasyon,amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2.4.1.1. Hikaye: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi moliminal semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.

2.4.1.2. LH Monitorizasyonu :Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir. Günümüzde ELISA yöntemiyle çalışan , idrar LH kitleriyle tespit yapılabilmektedir.LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve birkaç saat sonra idrarda saptanabilir. Bu nedenle testin saat 16-22 arasında yapılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada idrar LH kit sonuçları ile transvaginal ultrasonografide ovulasyonun görülmesi arasında %100 paralellik saptanmıştır (3).

2.4.1.3. Bazal Vücut Isısı Ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısının ölçülerek, bazal vücut ısısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısısı 36.5°C civarında olup, preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2-0,3°C artış izlenir.Luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır. Yani menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusda monofazik bir düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla beraber luteal faz yetersizliğini düşündürür. Basit ve ucuz bir yöntem olmakla birlikte hasta uyumunun gerekmesi, retrospektif olarak değerlendirme yapılması, çevresel etkenler, enfeksiyonlar gibi nedenlerle ölçümlerde yanlışlıklar olması yöntemin değerini azaltır. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, ovulatuvar olguların %10' unda bazal vücut ısısı eğrisinin monofazik olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, bazal vücut ısısı eğrisinin bifazik olması muhtemel ovulasyonu göstermekle birlikte, monofazik eğri ovulasyon olmadığını kesin olarak göstermez, diğer yöntemlerle doğrulanması gerekir.

2.4.1.4. Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrasında korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize granuloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirekt bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır. Serum progesteronunun 3 ng/ml' nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Progesteron pulsatil salındığı için tek progesteron değeri ile

anovulasyon tanısı koymak doğru değildir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. Üç ölçümün toplamı ≥ 30 ng/ml ya da tek ölçümde ≥ 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur (61).

2.4.1.5. Endometrial Biyopsi: Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Novak küret ya da pipel ile alınabilir. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Luteal fazı değerlendirmek için ise histolojik olarak tanımlanan gün, kronolojik gün ile karşılaştırılır. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürür. İnvaziv olması ve patolojiler arasında yorum farklılıklarının bulunması, yöntemin değerini azaltmaktadır.

2.4.1.6. Ultrasonografik Monitorizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant follikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Öncelikle menstruasyonun 3.gününde basal tvusg ile overler değerlendirilmelidir. Spontan siklularda , siklusun 5-7. günlerinde dominant follikül seçilir. Ovulasyona kadar 1-4 mm gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (62).

Ovulasyonun sonografik bulguları:

- Follikül kollabe olur , kenarları belirsizleşir.
- Cul-de-sac' da serbest sıvı gözlenir.
- Follikülün internal ekojenitesinde artma izlenir.

Ovulasyon, hipotalamus-hipofiz-over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı koyulduysa , ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, PCOS(polikistik over sendromu), anoreksiya nervosa, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Anovulasyonun tipine göre , tedavi protokolleri değişmektedir. WHO(Dünya Sağlık Örgütü) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır.

Grup 1: Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik

Östrojen seviyeleri düşüktür, progesteron çekilme kanaması görülmez. Prolaktin seviyeleri normaldir. FSH normal veya düşük olabilir. Kafa içinde hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyon yoktur.

Grup 2: Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon

Bu grup, normogonadotropik normoöstrojenik gruptur. Progesteron çekilme kanaması vardır. Bu grubun tipik örneği PCOS' dur.

Grup 3: Ovaryen Yetmezlik

Hipergonadotropik hipogonadizm vardır. Östrojen seviyeleri düşük , FSH seviyeleri yüksektir. Prematür over yetmezliği, Turner sendromu gibi hastalıklar bu gruba girer.

Grup 4: Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları

Endometriumun olduğu halde östrojen verilmesi ile çekilme kanaması sağlanamayan amenoreik kadınlar bu gruba girerler.

Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.

Grup 6: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar

Grup 7: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

2.4.2. Tubal Peritoneal Faktör

Kadına bağlı infertilite olgularının %30-40' ını oluşturur. Tubal faktör, geçirilmiş PID ve pelvik ya da tubal cerrahi sonrası, fallop tüplerinde oluşan zedelenme ve oklüzyondur. Salpingitis istmica nodosa, tubal endometriozis, tubal lümendeki polipler, mukoza artıkları ve tubal spazm tubal tıkanıklığın diğer nedenleridir. Peritoneal faktörler ise genellikle PID, endometriozis ya da cerrahi sonrası oluşan peritubal ve periovarian adhezyonlardır. Ancak tubal hasar gösterilmiş kadınlarda yapılan bir incelemede, olguların yarısında herhangi bir risk faktörü

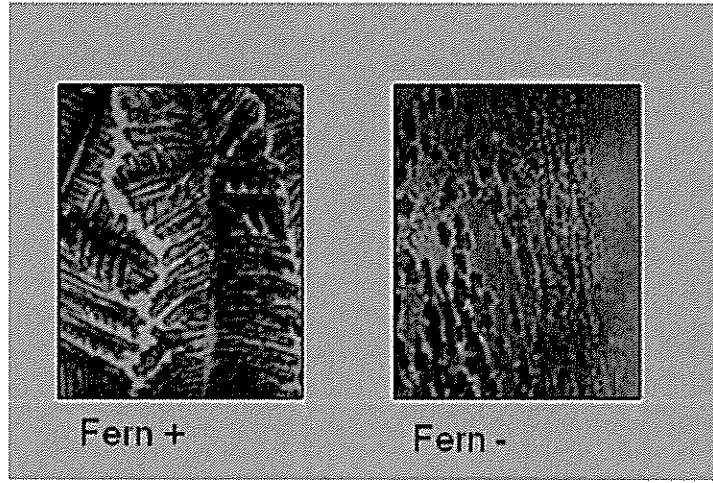
saptanamamıştır (63). Tek bir PID atağı sonrası infertilite insidansı , %12 iken 2 kez atak geçirenlerde bu oran %23 ,3 kez atak geçirenlerde ise %54 bulunmuştur (64).

Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem, histerosalpingografi (HSG)' dir. HSG siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80 lerde iken spesifitesi %90 a yakındır (65). HSG de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi teknik laparaskopidir.

Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT (yardımcı üreme tekniği)'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım, endikasyonları giderek azalmaktadır.

2.4.3.Servikal ve İmmünolojik Faktörler

Çiftlerin %3-5 'inde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini arttırırken, progesteron baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Lam lamel arasına alınan mukus uzatılır, mukusun kopmadan önceki boyu cm olarak ölçülerek yapılır. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitifdir. Fern testinde servikal mukus bir lam üzerine yayılarak kurumaya bırakılır. Sonrasında yapılan mikroskopik incelemede, östrojenlerin etkisiyle mukus içinde artan sodyum klorürün kristalleşmesi sonucu eğrelti otu manzarası görülür (Resim -1). Kristalleşmenin miktarına göre 0 ile +4 arasında değerlendirme yapılır.



Resim-1

Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem, postkoital testdir (PKT). Test, 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan koitusdan sonra, servikal kanaldan eksternal os ve posterior fornixsden alınan, servikal mukus ve spermelerin incelenmesidir. Postkoital ilk 24 saat içinde, yeterli bir inceleme yapılabilmeyle birlikte, idealinin 4-6 saat olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Mikroskopta hareketli spermeleri görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir. Yani spermle mukus arasında herhangi bir uyumsuzluk yoktur. Mikroskopta canlı spermın izlenememesi ise testin negatif olduğunu gösterir. Bu durumda, spermelerin ya mukusa penetrasyonu yoktur ya da mukus içinde ölmektedir.

PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca intrauterin inseminasyonla servikal mukus geçilebilmektedir. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve PKT yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (67).

İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için antisperm antikorların tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bu testler, IVF ile fertilizasyon başarısızlığı yüksek olan çiftlerde doğrudan ICSI(intrasitoplazmik sperm injeksiyonu) yapılması için yol gösterici olabilir.

2.4.4. Uterin faktör

Uterin faktörler ; -Uterusun Anomalileri

-Konjenital

-Edinsel

-Endometrial Fonksiyon Bozuklukları ve Luteal Faz Defekti

Uterusun konjenital anomalilerinde ,genellikle ilk ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmekle birlikte, blastokistin implante olduğu bölgede anomali mevcutsa implantasyonda etkileyebilir. En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon, uterin septumdur. Uterin septumu olan, tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (68). İntrauterin DES maruziyetine bağlı da konjenital anomaliler görülmektedir. Bunların %70 inde , HSG de malformasyona rastlanmıştır. En sık T şeklinde uterus görülür (69). DES'e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusda cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınlarda, IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür. İmplantasyon oranları oldukça düşüktür (70).

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte; uterin kontraktilitateye ve komşuluğundaki implantasyon alanının vasküler ve moleküler değişikliklere sebep olarak infertiliteye neden olabilir (71). İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı

kapsıyan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları %57- 67 tespit edilmiştir. Myomların sayısı , boyutu, ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir.

Endometrial polip, prevalansı %3-5 olarak bilinse de infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10' lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (72).

İntrauterin yapışıklıklar (Asherman Sendromu)' ın en önemli nedeni endometrial kavitenin küretajı ve intrauterin enfeksiyonlardır. (tbc, schistosomia, mikobakteriler). Embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Kavitedeki yaygınlığına göre adet düzensizlikleri, amenore ve spontan düşüklere neden olabilir. Tedavide histeroskopik rezeksiyon optimal yaklaşımdır. Cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür. Hafif ve orta derecede intrauterin adhezyonları olan 52 hastada , adhezyolizis sonrası %90 gebelik oranı tespit edilmiş ve bu gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır (73).

İmplantasyon, embryo ve endometrium arasında oluşan etkileşim aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu etkileşimi sağlayan büyüme faktörleri, adezyon ve adhezyonu engelleyici faktörler, prostaglandinler, sitokinler, extrasellüler matrix proteinlerini ve immunulojik faktörleri kapsayan komplike bir sistemdir. Bu sistemde meydana gelen herhangi bir aksaklık, implantasyonu engellemektedir. Transfer edilen iyi kalitede bir blastokist de dahi implantasyon olasılığının, halen %50-70 oranında olması implantasyon konusunda aydınlatılması gereken daha çok şeyin var olduğunu göstermektedir (74).

2.5. Erkeğe Ait Nedenler

İnfertil çiftlerin %30-40' ında sadece erkek faktörü, infertilite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkek infertilitesinin incelenmesinde detaylı anamnez, fizik muayane ve spermioqram temel değerlendirmedir. Hastanın öyküsünde, çocukluk döneminde geçirilen hastalıklar ve inmemiş testis gibi konjenital bozukluklar, testis

torsiyonu ya da travması, kabakulak, tbc gibi orşite neden olabilecek hastalıklar sorgulanmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar, obstrüktif azospermiye neden olabilir, sorgulanmalıdır. Pelvik ve retroperitoneal cerrahi operasyonlar, ereksiyon ve ejakulasyonu etkileyebilir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası spermatogenez kalıcı olarak bozulabilmekte ya da ancak yaklaşık 5 senede normal fonksiyonuna dönmektedir. Çok çeşitli ilaçlar, spermatogeneze etki etmektedir. Bu nedenle kullanılan ilaçlar muhakkak sorgulanmalıdır. Seksüel alışkanlıkları öğrenmekte önem taşır. Örneğin, sık koitus sperm konsantrasyonunu azaltırken, uzun aralıklarla yapılan koitusta ise spermelerde spontan akrozom reaksiyonu gelişmektedir. Fizik muayenede, testislerin skrotumda olup olmadıkları kontrol edilir, testis boyutları değerlendirilir. Penis boyutları normal mi, üretral meatusda kızarıklık, akıntı var mı , lokalizasyonu normal mi bakılır. Epididim ve vas-deferens muayene edilir. Varikosel olup olmadığına bakılır. Genital muayene yanında hormonal bir patoloji açısından tiroid bezi ve jinekomasti varlığını değerlendirmek için meme muayenesi yapılmalıdır.

Erkek infertilitesinde , ilk ve temel tetkik spermiogramdır (75). Semen örneği, 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası alınmalı ve verildikten sonra 2 saat içinde değerlendirilme yapılmalıdır. 10 günü aşan cinsel perhiz, motiliteyi değiştirmektedir (76). İnsanda spermatogenez , yaklaşık 70 gün içinde olmaktadır. Epididimde spermin maturasyonu ve transportu içinde 12-21 gün geçmektedir. Yakın zamanda geçirilen ateşli bir hastalık, semen kalitesinde 3 aya kadar süren bozukluğa neden olabilir. Bu nedenle tek bir spermiogram ile tanı konmamalıdır. 2-3 haftalık aralarla 2 veya 3 spermiogram ile tanı konulmalıdır. Bazal semen analizinde, spermelerin volüm, konsantrasyon, hareket ve morfolojisine bakılır. Bunların yanında genellikle lökosit, fruktoz ve pH da bakılmaktadır. Semen analizindeki normal değerler tablo-1'de gösterilmiştir.

Volüm	>1,5 ml
pH	7.2
Sperm konsantrasyonu	> 15 milyon / ml
Hareketlilik	> %40
Progresif hareket	> %32
Total sperm sayısı	> 39 milyon / ml
Morfoloji (WHO)	>%4 normal
(Kruger)	>%14 normal
Sperm aglütinasyonu	yok
viskosite	< 2 cm ipliksi

yapı likefaksiyon sonrası

Standart semen analizinde normal parametreler

2.6. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilite süresi 2 yılı geçmiş, düzenli ovulasyonun tespit edildiği, sperm parametrelerinin normal olduğu, uterin kavitenin normal yapıda olduğu ve bilateral tubal geçişin izlendiği, herhangi bir hormonal bozukluğun saptanmadığı yani yapılan incelemelerde infertilite nedenine yönelik herhangi bir patoloji saptanamayan olgulara açıklanamayan infertilite adı verilir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %10-15' in de görülür (değişik serilerde %5-30 arasında oranlar bildirilmiştir). Bu çiftlerde aylık fekundite hızı %2-4 arasındadır.

İnfertiliteye yönelik incelemelerde normal bulguların saptandığı 100 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, bu hastalara laparoskopi yaptıktan sonra 68' inde infertiliteye yönelik neden saptanmıştır. Bunların 43' ünde endometriozis, 24 'ünde intrensek tubal hastalık, 34' ünde peritubal adheziv hastalık (bazı hastalarda her iki neden birlikte izlenmiş) saptanmıştır (77).

İleri evre endometriozis, pelvik anatomiye bozarak, tubal motilite ve ovulasyonu etkileyerek infertilite sebebi olur. Ancak erken evre endometriozisle, infertilite arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. Erken evre endometrioziste, pelvik peritonda bozulmuş mikroçevre peritoneal, intratubal ve intrauterin çevreyi değiştirerek infertiliteye sebep olabilir. Bu durumda, açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalara laparaskopi yapılmalı mı konusu tartışmalıdır. Erken evre endometrioziste, cerrahi tedavinin fertilitiyi arttırdığını bildiren yayınların yanında, cerrahi tedavinin fertilitiyi anlamlı olarak değiştirmediğini iddia eden yayınlarda vardır (3).

Açıklanamayan infertilite tedavisinde amaç, aylık fekundite hızını arttırmaktır. Açıklanamayan infertilite tanısı almış, 2 yıldan uzun süredir takip edilen hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, IVF siklusuna alınan 119 hastanın 45' i gebe kalırken (siklus başına gebelik oranı %17), herhangi bir tedavi verilmeyen 131 hastadan sadece 17 tanesi gebe kalmış (siklus başına gebelik oranı %0.9)(78). Bu bulguların ışığında açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalarda direk olarak ampirik tedaviye başlanmalıdır. Laparoskopinin cerrahi riskleri ve ampirik tedavinin bilinen etkinliği bu yaklaşımın daha mantıklı olduğunu desteklemektedir. İlk tedavide başarı elde edilemezse laparaskopi uygulanabilir. Laparaskopi yapılacaksa görülen endometriotik odakların yakılması ve rezeke edilmesi önerilir. Açıklanamayan infertilite tedavisinde ilk seçenek, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon(IUI)'dur. Başarılı olmazsa, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılır. 3-4 kez ovulasyon indüksiyonu ve IUI' a rağmen gebelik elde edilemezse yardımcı üreme tekniklerine başvurulmalıdır

2.7. Yardımcı Üreme Teknikleri

Overden oosit alımını takiben yapılan işlemlere, yardımcı üreme teknikleri(YÜT) adı verilir. 25 Haziran 1978 yılında, fizyolog Robert Edwards ve jinekolog Patrick Steptoe ilk IVF bebeği olan Louise Brown un doğumunu bildirdi. Bu olayın ardından, üreme tıbbında çok hızlı gelişmeler kaydedildi. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişip yaygınlaşmasıyla, çocuk sahibi olması olanaksız

görünen pek çok çift, kendi çocuklarına sahip olma şansını yakalamıştır. Tarihsel gelişim süreci içinde, bir çok yardımcı üreme tekniği tanımlanmış ve uygulanmıştır. IVF-ET, GIFT , ZIFT , TET ,PZD, SUZI, ICSI. GIFT, ZIFT, TET gibi gamet veya embryonun tubaya transferinin yapıldığı yöntemlerin, invazif olması ve uygulama zorluğu nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. Oositin mikromanipülasyonu temeline dayanan PZD,SUZI ve ICSI asiste fertilizasyon teknikleri olarak adlandırılmaktadır. PZD ve SUZI artık kullanılmamaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan yardımcı üreme teknikleri IVF-ET ve ICSI' dir.

YÜT' de başarıyı etkileyen en önemli faktör hasta seçimidir. Başlangıçta tubal faktör için kullanılan IVF, zamanla yaygınlaşarak günümüzde geleneksel tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamamış tüm infertil çiftlerde kullanılır hale gelmiştir. YÜT' nin uygulanmasında , temel kısıtlayıcı etken kadın yaşı ve buna bağlı azalan over rezervidir. Over rezervini azaltan diğer nedenler ise; geçirilmiş over cerrahisi, şiddetli endometriozis, obezite, pelvisde anatomik bozukluklara yol açan adhezyonlar ve prematür ovaryen yetmezliktir.

Over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla bir çok test tanımlanmıştır. Bunlar ; bazal FSH, E2 , İnhibin ,USG (ultrasonografi) ile over volümü ve antral follikül sayısının ölçümü, CCCT(Klomifen sitrat challenge test, GAST(GnRH Analogu Stimülasyon Testi), EFORT(Eksojen Gonadotropin Stimülasyonu Over Rezerv Testi)'dir. Tanı kriterleri açısından ise konsensüs sağlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda, sadece bazal FSH değerleriyle bazal USG ile değerlendirilen antral follükül sayılarının, elde edilen metafaz II ve toplam oosit sayısı ile gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bu nedenle infertilite tedavisi için başvuran çiftlerde over rezervini değerlendirmek için rutin olarak adet 3. gününde bazal FSH ölçümü ve TVUSG ile overlerin içerdiği antral follikül sayılarına göre ovaryen derecelendirme yapılmaktadır.

Tipik bir YÜT siklusu şu aşamalardan oluşur:

- GnRH agonistleri ile downregulasyon
- Ekzojen gonadotropinlerle KOH(kontrollü ovaryen hiperstimülasyon) uygulanması ve bunun TVUSG (transvajinal ultrasonografi) ve E2 düzeyleriyle takibi
- hCG ile oosit matürasyonu
- Oositlerin toplanması
- IVF veya ICSI ile fertilizasyonun sağlanması
- İn vitro embriyo kültürü
- Luteal destek ve endometriumun hazırlanması için progesteron kullanılması
- Embriyo transferi(ET) ve fazla embriyoların dondurulması
- ET'den 12 - 14 gün sonra kanda hCG tayini. Gebelik varsa, gebeliğin takibi ve gestasyonel 8-10. hf 'ya kadar progesteron kullanılması.

IVF' de ilk hedef yeterli sayıda fertilizasyon yeteneğine sahip oosit elde edebilmektir. Doğal siklularda bir oosit elde edilir ve siklus iptal oranları yüksektir (79,80). Bu nedenle IVF sikluslarında, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yapılmaktadır. Optimal sayıda ve kalitede oosit elde etmek için, her hastanın kendi özelliklerine uygun KOH protokolü düzenlenmelidir. Klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyonunda en sık kullanılan ajan olmakla birlikte, yetersiz sayıda follikül gelişimi sağlaması ve prematür ovulasyon oranlarının %30 'lara kadar çıkması nedeniyle YÜT de tercih edilen bir ajan değildir. IVF uygulamalarının ilk yıllarında, prematür LH piki nedeniyle siklusların yaklaşık 5' te biri iptal olmaktadır (81). Protokollere GnRH agonistlerinin eklenmesiyle, prematür luteinizasyon engellenerek, follikül senkronizasyonu sağlanarak siklus iptal oranlarında azalma ve gebelik oranlarında artış sağlanmıştır (82,83). GnRH agonistleri (GnRH-a), spontan ovulasyonu önlemekte, ovulasyonu kontrol altına alarak gonadotropinlerle overleri uyarmamıza olanak sağlamaktadır. GnRH agonistleriyle tedavinin başlangıcında, hipofizdeki reseptörlerin upregülasyonuna bağlı olarak agonistik etki gösterirler. Bu etki sonucunda, gonadotropinlerin etkisinde artma oluşur. Bu duruma flare etki adı verilir.

Ancak GnRH agonistlerinin sürekli kullanımını takiben , bu etki ortadan kalkar. GnRH reseptörlerinde downregulasyon olur. FSH ve LH salınımı minimize olur, follikül gelişimi durur, östradiol düzeyleri düşer.

Günümüzde en yaygın kullanılan KOH protokolleri, GnRH analogları ve gonadotropinlerin kombinasyonu ile oluşturulan protokollerdir. GnRH tedavisinin başlama zamanı ve uygulama süresine göre protokoller isimlendirilir. En çok uzun protokol kullanılmakla birlikte, poor responder denilen stimülasyona kötü yanıt veren hastalarda kısa protokoller veya mikrod doz protokolü tercih edilir (84).

2.7.1. Kısa Protokol: Siklusun 1.gününden itibaren, GnRH-a verilmeye başlanır. Siklusun 3. gününden itibaren, tedaviye hMG/FSH eklenir. Bu protokolda amaç, siklusun başında GnRH-a ‘ ların flare-up etkisiyle endojen FSH ve LH salınımını arttırmak ve agonist uygulamasına devam edip hipofizi baskılayarak prematür luteinizasyonu önlemektir.

2.7.2. Ultrakısa Protokol: Siklusun ilk 3 gününde GnRH-a kullanılır.Amaç GnRH-a ‘ ların flare-up etkisinden faydalanmaktır.

2.7.3. Mikrod doz Protokol: Bir önceki adet döneminin ilk gününden itibaren, oral kontraseptif kullanmaya başlanır. 21 gün süreyle kullanılmasını takiben, 3 gün ara verilir. Serum E2 düzeyi ölçülerek, hipofiz supresyonu olup olmadığı değerlendirilir. Supresyon sağlanmışsa, 2 gün süreyle GnRH-a (düşük doz verilir, leuprolid asetat 240 mikrogram/gün) tek başına verilir. 3. günden itibaren yüksek doz (300-450IU/mg) gonadotropin tedaviye eklenir.

2.7.4. Antagonist Protokol: GnRH antagonistleri etkilerini ,GnRH reseptörleri üzerinde kompetitif inhibisyon yaparak gösterirler. Bu nedenle flare etki yaratmazlar. Etkileri doza bağımlıdır. GnRH antagonistleri tek veya multipl dozlar biçiminde uygulanabilir. Tek doz uygulamasında , siklusun 2-3.gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanır. Dominant follikül 14 mm olduğunda ya da E2 200 pg/ml’ ye ulaştığında (genellikle siklusun 7-9. günlerine denk gelir) bir kez

yüksek doz (3mg) antagonist verilir (85). Multipl doz uygulamasında (Lubeck Protokolü) ise, siklusun 2. gününde gonadotropinler başlanır. Siklusun 7.günüden itibaren tedaviye antagonist eklenir ve hCG gününe kadar antagonist verilir. Multipl doz uygulamasında optimal günlük doz 0,25 mg/gündür (86). Antagonistler prematür luteinizasyon riskini azaltarak %2' nin altına indirirler (87).

Ayrıca tedavi süresini kısaltırlar ve yeterli sayıda matür follikül oluşturmak için gereken, günlük gonadotropin dozlarını azaltırlar (88). KOH' a aşırı cevap verme riski yüksek olan olgularda, yeterli sayıda follikül gelişmesini sağlarken , OHSS (ovaryan hiperstimülasyon sendromu) riskini azaltmaktadır (89). Kullanılan antagonistler :

-Cetrorelix Cetrotide®

-Ganirelix Orgalutran®

2.7.5. Uzun Protokol: En çok tercih edilen KOH protokolüdür. 26 randomize çalışmanın metaanalizinde, IVF ve GIFT sikluslarında, siklus başına düşen gebelik oranları açısından kısa ve ultrakısa protokollere göre daha üstün bulunmuştur (90). GnRH' a ya bir önceki siklusun midluteal döneminde (genellikle 21.gün) başlanır. Baskılanma sonucu oluşacak kanamanın 3. gününde ya da 14 gün kullanıldıktan sonra hipofizer-ovaryen baskılanmanın kontrolü için, serum östradiol düzeylerine bakılır ve TVUSG yapılır. USG de 10 mm 'den büyük follikül yoksa östradiolün 50 pg/ml' den düşük ise supresyon sağlanmış demektir (serum progesteron düzeyinin 1 ng/ml' den düşük olması, endometriumun 6 mm den ince olması ve kanamanın başlaması da supresyonu doğrulayan bulgulardır) ve gonadotropinler tedaviye eklenir. hCG gününe kadar, ikisi beraber kullanılır. Ovaryan supresyon, genellikle 10 günlük agonist kullanımı sonrası olmaktadır. Ancak 14 gün GnRH -a kullanılmasına rağmen hormonal supresyon sağlanamamışsa, GnRH-a kullanım süresi 5-7 günlük aralarla östradiol düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye kadar uzatılır. FSH ve hMG preparatları polikistik overli olgular dışında genellikle kombine olarak kullanılır. Gonadotropin başlangıç dozları belirlemek için bakılması gereken faktörler; hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, daha önce geçirilmiş overlere yönelik operasyonlar, daha önce yapılan tedavilere cevap,

bazal FSH, LH ve İnhibin B düzeyleri ve USG ile belirlenen over rezervidir. Bu faktörlerin hepsi gözönüne alınarak dozlar belirlenir. Over cevabının iyi olacağı düşünülen ve VKİ normal olan hastalarda gonadotropinlerin başlangıç dozu, 225-300 IU/gün' dür. Ovaryan cevabın kötü olacağı düşünülen hastalarda doz, 600 IU/gün' e kadar yükseltilebilir.

Kullanılan gonadotropinler:

1.Üriner FSH(ürofollitropin)

-Saflaştırılmış ürofollitropin(pFSH) Metrodin®

Ampül başına 75 IU FSH, 1 IU den az LH içerirler.

-İleri derecede saflaştırılmış ürofollitropin(hpFSH) Fertinex®

Ampül başına 75 IU FSH, 0.1 IU den az LH içerirler

2.Rekombinant FSH

-Follitropin alfa Gonal-F®

Ampül başına 75 IU FSH içerirler. LH içermezler.

-Follitropin beta Puregon®

Ampül başına 75 IU FSH içerirler. LH içermezler.

3.Rekombinant LH

-Lutropin alfa Luveris®

Flakon başına 75 IU LH içerirler. FSH içermezler.

4.Ekstrakte üriner HMG

-Menotropin Humegon®

Ampül başına 75 IU FSH, 75IU LH içerirler. Pergonal ®

Menogon®

GnRH agonistlerinin dozuna göre de standart, minidoz ve ultraminidoz şemaları kullanılmaktadır. Minidoz ile genellikle supresyon sağlanabildiğinden, klasik olarak tanımlanan analog dozlarını ifade eden standart doz şeması kullanılmamaktadır.

Kullanılan GnRH agonistleri:

Leuprolid asetat (Lucrin ®,Lupron®) sc

Triptorelin asetat (Decapeptyl®) sc

Nafarelin asetat(Synarel®) intranasal

Buserelin asetat(Suprefact®/Suprecur®) sc/ intranasal

Goserelin asetat (Zoladex ®) sc

Gonadotropinlerle indüksiyona başlandıktan 3-6 gün sonra ilk değerlendirme yapılır. Takip 1-3 gün arayla TVUSG ve serum östradiol ölçümleriyle yapılır. Normal olarak ilerleyen bir siklusta, folliküllerin 1-3 mm/gün büyümeleri beklenir. Gonadotropin dozunda değişiklik yapılmadıysa, östradiol düzeyinin 24 saatte 2 katına çıkması beklenir. Östradiol düzeylerine göre doz ayarlaması yapılabilir. Takiplerde serum östradiol düzeyinde düşme olması, spontan ovulasyonu düşündürür. hCG günü östradiol düzeyinin 3000 pg/ml' nin üstünde olması, OHSS yönünden uyarıcıdır. KOH 'un en ciddi komplikasyonu bulantı ve kusma, karın şişliği, karında hassasiyet ve ağrı, ishal, hızlı kilo artışı oligüri/anüri (idrar miktarında azalma veya hiç idrar yapmama), nefes darlığı kliniği oluşturan OHSS(Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu)'dir. OHSS infertilite tedavisine özgü, iyatrojenik, hayati tehlikesi olan bir komplikasyondur. Ciddi OHSS' nin dünya genelindeki insidansı tüm YÜT siklusları için %0.2-1 arasındadır (91). OHSS, follikül sayısı ve elde edilen oosit sayısı,PCOS olması, ve yüksek serum E2 düzeyleriyle ilişkilidir (92). Vücutta yaygın olarak, kapiller geçirgenlikte artış meydana gelir. Fiziopatolojisinde hiperöstrojenemi ve vasküler endotelyal growth faktör üzerinde durulmaktadır (93).

2.8. Folikül Aspirasyonu

HCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonra vaginal USG transdüseri üzerine yerleştirilmiş 16-17 numaralı 25-35 cm lik iğne ile genel veya lokal anestezi altında folikül aspirasyonu yapılır. Genellikle her overe tek bir ponksiyon yeterli olur. Fentanil ve midazolam ile yapılan anestezi ile hafif veya orta şiddette ağrı duyulabilir. Nadiren intraabdominal ve ovarian kanama veya pelvik enfeksiyon komplikasyonu olabilir. İşleme başlamadan önce aspirasyon pompasının basıncı

kontrol edilmeli, sistemden flush mediumu geçirilerek test yapılmalıdır. İşlem sırasında ısı, osmolarite, pH değişimleri en aza indirilmeli, standart koşullar sağlanmalıdır. Aspirasyonla alınan folikül sıvısı laminar flow kabini içerisindeki petri kabına dökülür, stereomikroskop altında oositler aranır. Bulunan oositler 145 mm boyunda 0,5 mm kalınlığında pastuer pipet ile önceden hazırlanmış olan kültür mediumu içinde 37 C' de %5 'lik CO2 ortamında beklemeye alınır. 1-6 saat sonra IVF için matür oositler tek tek kültür droplitine alınır, her oosit başına 50000-250000 sperm/ml mikropipetöre oositlerin yanına bırakılır. ICSI için ise farklı olarak korona, kumulus hücrelerinin temizlenmesi amacıyla hyalüronidaz kullanılır. Mikroenjeksiyon işlemi 400 büyük büyütme mikroskop altında yapılır (94).

2.9. Oosit Kültürü

Oositler çevre ısı ve oda havasına en az maruz kalmalıdır. Kültür ortamında oosit elde edilmesinden 4-6 saat sonra sperm eklenmesi fertilizasyon şansını artırır. Hatta oositler immatürse 12-30 saat inkübasyon yapılabilir. Embriyo kültürü için kullanılan medium maternal serum veya fetal kord serumu kaynaklı proteinle zenginleştirilir (94).

2.10. Embriyo Transveri

Pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar olan dönemlerde transfer yapılabilmesine rağmen en yaygın olarak 4-10 hücreli morula safhasında yapılmaktadır. Bu da oosit elde edilmesinden sonraki 48-80 saate rastlamaktadır. Transfer edilecek embriyo sayısı genellikle çoğul gebelikten kaçınmak amacıyla 1 ile sınırlı tutulur. Diğer embriyolar dondurulabilir veya donör inseminasyonunda kullanılabilir veya blastokist aşamasına kadar kültür ortamında bırakılabilir. Blastokist aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilir. Transfer steril kullanımlık transfer kateteri ile yapılır. ½ -2 saat istirahat önerilir. Standart IVF sikluslerinde doğum oranı ortalama %22,3, ektopik gebelik oranı %3, heterotopik

gebelik oranı ise % 1' dir. Klinik gebeliklerin %20' si abortusla sonuçlanır. Çoğul gebelik oranı %35' dir. Bu oranlar merkezlere göre değişiklik göstermektedir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği' ne Ocak 2014- Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran ve IVF ,programına alınan 25-43 yaşları arasındaki 44 olgu dahil edilmiştir.

Çalışmamızda hastalarla ön görüşme yapılarak anamnezleri alındı ve önceki tedavi bilgileri öğrenildi. Hastaların genel fizik ve jinekolojik muayenelri yapıldıktan sonra bazal değerlendirme için gerekli spermiogram, menstrüasyonun 3. günü yapılan USG ve hormonal değerlendirme, HSG (histerosalpingografi), serolojik testler (HBsAg, antiHBs, anti- HIV, anti- HCV), servikovajinal smear, servikal kültür, kan grubu ve tam kan sayımı tetkikleri istendi.

Bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstrüel siklusun 3. günü immunoenzimatik yöntemle kan FSH, E2, LH düzeyleri ölçüldü. Aynı gün yapılan ultrasonografik değerlendirme sırasında over boyutları ve antral folikül sayısı ölçümü yapıldı (General Elektrik Alfa Logic 200 marka 5 mHz ultrason probu).

Hastalara multipl doz antagonist protokolü uygulandı. Menstrüasyonun 2. gününde hastanın yaşı, bazal FSH değeri, vücut kitle indeksi, antral folikül sayısı dikkate alınarak 150-450 IU/ gün arasında değişen dozlarda follitropin alfa başlandı. Siklusun 7. gününden itibaren tedaviye antagonist (Cetorelix) 0,25 mg/ gün eklendi ve hCG gününe kadar devam edildi. Hastalar tedavi başlangıcından hCG gününe kadar günlük veya gün aşırı TVUSG kontrolüne çağrıldı.

2 adet >18 mm ' lik folikül oluşumu sağlandıktan sonra 500 mcg (mikrogram) koryogonadotropin alfa (Ovitrelle) subkütan uygulandı. Bundan 36 saat sonra genel anestezi altında steril şartlarda litotomi pozisyonunda, üzerine çift lümenli 17 mm. ve 30 cm. boyutlarında oosit aspirasyon iğnesi yerleştirilmiş transvajinal USG probu vaginaya uygulanarak folikül aspirasyonu gerçekleştirildi. Folikül aspirasyonunda 125 mmHg' lik negatif basınç uygulandı. Elde edilen folikül

sıvısından matür ve immatür oositler tespit edilip matür oositler ayrıştırılarak IVF-G1 ve G2 kültür mediumuna alındı.

Çalışmamızda amacımız oosit aspirasyon günü serum ve folikül sıvısında AMH ve E2 değerleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek, serum FSH, serum ve follikül sıvısı AMH ve E2 değerlerinin toplanan oosit sayısını predikte edip etmeyeceğini saptamaktır. Bu amaçla oosit aspirasyon günü çalışmaya katılanların oniki saatlik gece açlığını takiben, saat 9:00'da oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru tüpler (Vacuette, Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Avusturya) kullanılarak 8 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşması için oda ısısında 30 dakika bekletildi. Follikül sıvısı örneği katkısız, boş tüpe alındı. Hem kan hem follikül sıvısı +4 °C'de 1250 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri ve elde edilen follikül sıvısı supernatant kısmı analiz yapılacak güne kadar -80 °C'de saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler aşamalı olarak çözülürdü. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

Antimüllerien hormon düzeyi AMH Gen II ELISA ticari kiti (Katalog numarası; A79765, Beckman Coulter, Inc, California, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Test prensibi enzimatik olarak indüklenen iki yönlü immunassay yöntemiyle ölçülmüştür. Kalibrasyon eğrisi 0,16-0,4-1,2-4-10-22,5 ng/ ml konsantrasyonlarda kalibratör kullanılarak çizilmiştir. Saptama limiti en düşük değer 0,08 ng/ml' dir. 4,42 ng/ml konsantrasyonda deney içi % CV (coefficient variation) % 5,4; deneyler arası % CV % 5,6, 14,03 ng/ml için deney içi % CV % 3,6 ve deneyler arası %CV % 4,5 olarak bildirilmiştir.Ölçümler Biokit (ELX800, Barselona, İspanya) cihazında 450 nm 'de ölçülmüştür. Sonuçlar ng/ml olarak elde edilmiştir.

Serum ve follikül sıvısı Estradiol (E2) düzeyi, Roche olan ticari kit (Katalog no : 04745922001) ile Roche E-601 (Roche Diagnostics, Indianapolis, ABD) immünanalizör cihazında ölçülmüştür.

4. BULGULAR

Çalışmada, yaşları 24 ile 45 arasında değişen 44 olgunun verileri değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması $33,2 \pm 5,54$ (yıl) olarak saptandı. Tablo 1’de yaşla beraber diğer klinik ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Yaş	33,2	5,54	32,5	24,0	45,0
AMH serum	1,16	0,88	0,95	0,03	3,74
E2 serum	5061,65	5817,68	1358,00	320,70	16366,00
AMH folikül	4,31	6,16	1,96	0,21	29,35
E2 folikül	487029,07	255669,90	389906,50	134360,00	994568,00
FSH	7,0	2,37	6,7	3,4	17,1
Oosit sayısı	7,5	5,30	6,5	0,0	22,0

Serum AMH ile folikül AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,727$ ve $p<0,001$).

Serum E2 ile folikül E2 ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,099$ ve $p=0,523$).

Tablo 2’de serum ve folikül sıvısından alınan ölçümlerin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Serum ve Folikül Sıvısından Alınan Ölçümlerin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	AMH serum-folikül	E2 serum-folikül
Korelasyon Katsayısı	0,727	0,099
p-değeri	<0,001	0,523

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre serum AMH düzeylerindeki her bir birimlik artış folikül sıvısından alınan AMH ölçümlerinin 3,684 birim (%95 güven aralığı: 1,828-5,541) artırmaktaydı ($p<0,001$). Şekil 1’de serum ve folikül sıvısından alınan AMH ölçümlerine göre gözlemlerin saçılımı gösterilmiştir.

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre serum E2 düzeylerinin folikül sıvısından alınan E2 ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p=0,744$).

Tablo 3’te tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre folikül sıvısından alınan AMH ve E2 ölçümlerini tahmin etmede serum AMH ve E2 düzeylerinin etkisi incelenmiştir.

Tablo 3. Folikül Sıvısından Alınan AMH ve E2 Ölçümlerini Tahmin Etmede Serum AMH ve E2 Düzeylerinin Etkisinin İncelenmesi

	Regresyon	%95 Güven Aralığı		p-değeri
	Katsayısı (B)	Alt Sınır	Üst Sınır	
AMH folikül				
Sabit Terim	0,039	-2,649	2,728	0,977
AMH serum	3,684	1,828	5,541	<0,001
E2 folikül				
Sabit Terim	498295,501	393584,522	603006,479	<0,001
E2 serum	-2,226	-15,893	11,442	0,744

FSH ile oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,290$ ve $p=0,056$).

Serum AMH arttıkça oosit sayısı da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,401$ ve $p=0,007$). Şekil 2’de serum AMH ile oosit sayısı arasındaki gözlemlerin saçılımı gösterilmiştir.

Folikül sıvısından ölçülen AMH miktarı arttıkça oosit sayısı da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,311$ ve $p=0,040$). Şekil 3’te folikül AMH ile oosit sayısı arasındaki gözlemlerin saçılımı gösterilmiştir.

Serum E2 ile oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,245$ ve $p=0,108$).

Folikülden alınan E2 ölçümleri ile oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,143$ ve $p=0,354$).

Tablo 4’te diğer klinik ölçümlerle oosit sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Serum ve Folikül Sıvısından Alınan Ölçümlerin Toplam Oosit Sayısı ile Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	FSH	AMH serum	AMH folikül	E2 serum	E2 folikül
Oosit sayısı					
Korelasyon	-0,290	0,401	0,311	0,245	-0,143
Katsayısı					
p-değeri	0,056	0,007	0,040	0,108	0,354

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre serum AMH düzeylerindeki her bir birimlik artış toplanan oosit sayısında 2,4 adet (%95 güven aralığı: 0,7-4,1) artışa neden olmaktaydı ($p=0,008$).

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre folikül sıvısından alınan AMH miktarının toplanan oosit sayısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p=0,351$).

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre FSH miktarının toplanan oosit sayısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p=0,065$).

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre serum E2 miktarının toplanan oosit sayısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p=0,458$).

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre folikül sıvısından alınan E2 miktarının toplanan oosit sayısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p=0,391$).

Tablo 5'te tek değişkenli doğrusal regresyon analizine göre toplanan oosit sayısını tahmin etmede klinik ölçümlerinin etkisi incelenmiştir.

Tablo 5. Oosit Sayısını Tahmin Etmede Serum ve Folikül Sıvısından Alınan AMH ve E2 Ölçümlerinin ve FSH Düzeylerinin Etkisinin İncelenmesi

	Regresyon	%95 Güven Aralığı		p-değeri
	Katsayısı (B)	Alt Sınır	Üst Sınır	
Model 1				
Sabit Terim	4,767	2,269	7,265	<0,001
AMH serum	2,398	0,673	4,123	0,008
Model 2				
Sabit Terim	7,011	5,032	8,990	<0,001
AMH folikül	0,124	-0,141	0,389	0,351
Model 3				
Sabit Terim	11,936	7,000	16,871	<0,001
FSH	-0,628	-1,297	0,041	0,065
Model 4				
Sabit Terim	7,016	4,856	9,176	<0,001
E2 serum	0,000	0,000	0,000	0,458
Model 5				
Sabit Terim	8,886	5,373	12,398	<0,001
E2 folikül	0,000	0,000	0,000	0,391

Yaş ilerledikçe serum AMH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı ($r=-0,422$ ve $p=0,004$). Yaş ilerledikçe folikül sıvısından alınan AMH düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı ($r=-0,461$ ve $p=0,002$). Yaş ile FSH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=0,275$ ve $p=0,071$). Tablo 6'da serum ve folikül sıvısından alınan AMH ölçümleri ve FSH ile yaş arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Serum ve Folikül Sıvısından Alınan AMH Ölçümleri ve FSH ile Yaş Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	AMH serum	AMH folikül	FSH
Yaş			
Korelasyon Katsayısı	-0,422	-0,461	0,275
p-değeri	0,004	0,002	0,071

Serum AMH düzeyi 1'den küçük olan grup ile serum AMH 1 ve üzerinde olan grup arasında medyan oosit sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,132$). Serum AMH düzeyi 3,5'in üzerinde olan sadece bir olgu olduğu için söz konusu olgu serum AMH düzeyi 1-3,5 arasında yer alan gözlemlerin olduğu gruba dahil edilerek değerlendirildi. Tablo 7'de serum AMH düzeylerine göre oosit sayılarına ait istatistikler verilmiştir.

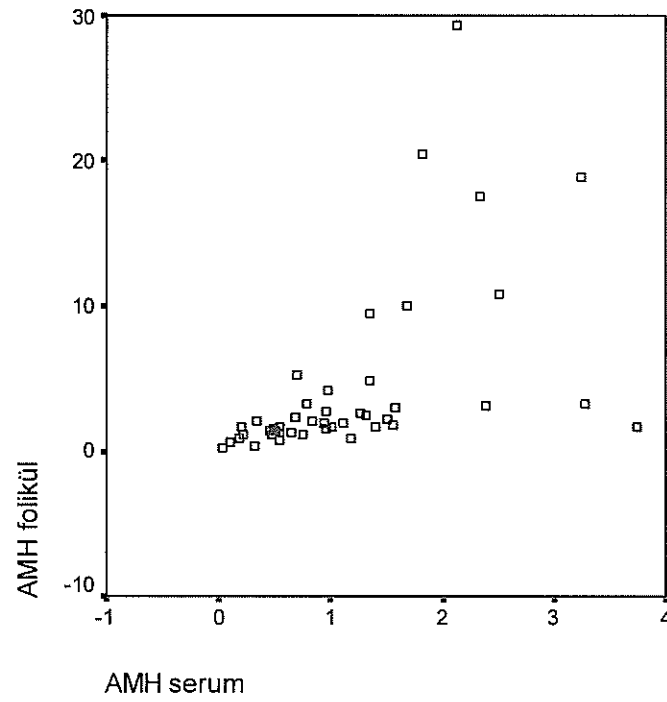
Tablo 7. Serum AMH Düzeylerine Göre Oosit Sayıları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri
AMH						0,132
serum						
<1 (n=24)	6,4	3,80	6,0	0,0	18,0	
≥1 (n=20)	8,9	6,51	7,5	0,0	22,0	

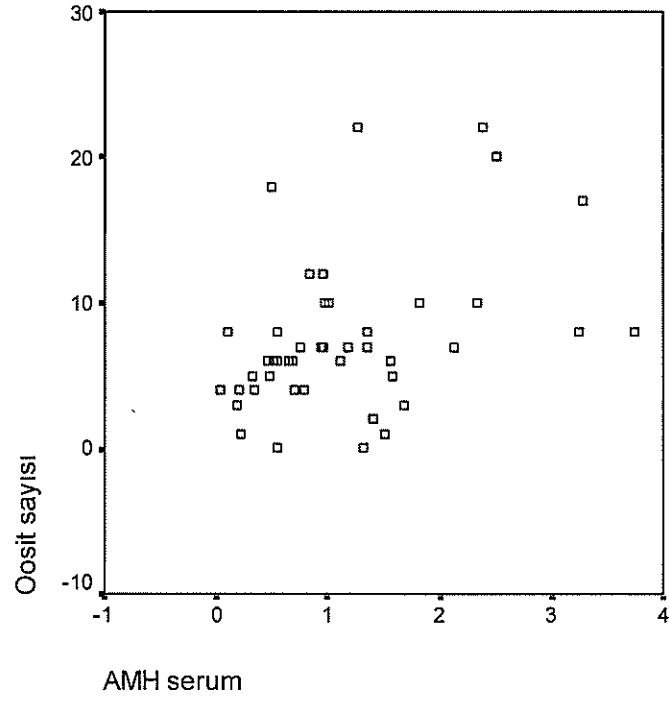
Folikül sıvısından alınan AMH düzeyi 1'den küçük olan, 1 ile 3,5 arasında olan grup ile folikül AMH 3,5'in üzerinde olan grup arasında medyan oosit sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,140$). Tablo 8'de folikül sıvısından alınan AMH düzeylerine göre oosit sayılarına ait istatistikler verilmiştir.

Tablo 8. Folikül AMH Düzeylerine Göre Oosit Sayıları

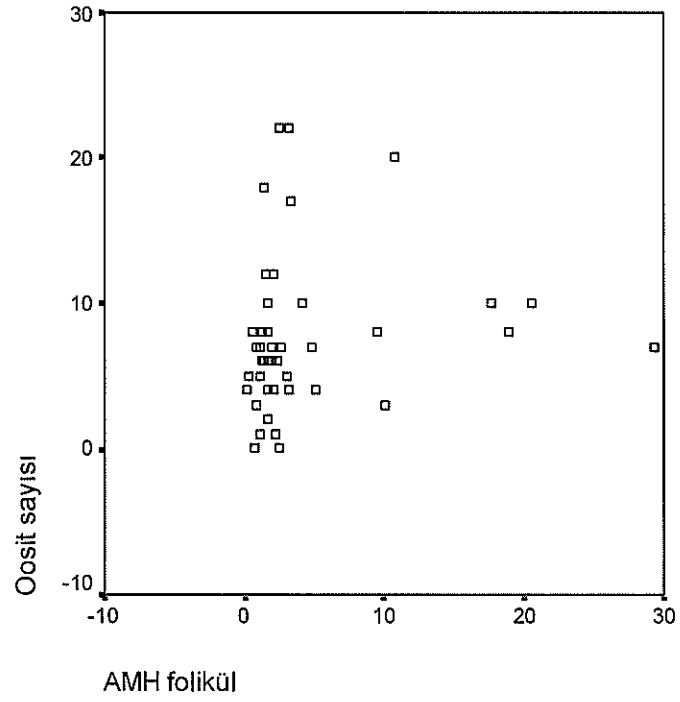
	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri
AMH						0,140
folikül						
<1 (n=6)	4,5	2,88	4,5	0,0	8,0	
1-3.5 (n=28)	7,8	5,78	6,0	0,0	22,0	
>3.5 (n=10)	8,7	4,64	8,0	3,0	20,0	



Şekil 1. Olguların Serum AMH ve Folikül AMH Ölçümlerine Göre Saçılımı



Şekil 2. Olguların Serum AMH ve Toplanan Oosit Sayısına Göre Saçılımı



Şekil 3. Olguların Folikül AMH ve Toplanan Oosit Sayısına Göre Saçılımı

4.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında medyan oosit sayısı yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Folikül sıvısından alınan ölçümleri öngörmede serum ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı, aynı zamanda toplanan oosit sayısı üzerinde diğer klinik ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı bir etkilerinin olup olmadığı Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

AMH, TGF-B süperailesinin bir üyesi olup, primerden büyük antral folikül evresine kadar büyüyen foliküllerin granüloza hücrelerinden salındığı bilinmektedir. Diğer TGF-B ailesi üyeleri olan inhibin A, inhibin B ve aktivin de AMH gibi ovaryan folikül gelişimiyle bağlantılıdır ve özellikle folikül seçimi ve gelişiminde ovaryan fonksiyonun önemli bir regülatörü gibi görünmektedir (95).

Serum bazal AMH seviyeleri antral folikül sayısı ve yaşla koreledir (96). Diğer ovaryan yaş belirteçleri zamanla değişmezken AMH seviyeleri normoovulatuvar genç kadınlarda zamanla önemli ölçüde azalır (97). Dişi farelerde AMH ‘nın FSH tarafından indüklenen folikül büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (98). AMH üretimin periyodu, oosit mayotik duraklama periyoduyla örtüşmektedir (99). İnsan overinde AMH, FSH bağımlı folikül seçimini olduğu kadar folikül gelişimini de inhibe etmektedir (95) ve primordial folikül havuzunun boşalmasını önlemektedir (100).

IVF tedavisi boyunca, FSH etkisiyle AMH ‘nın bu erken foliküler gelişimdeki inhibitör faaliyetlerinin üstesinden gelinir. IVF ‘de gonadotropin tedavisi sonrası, küçük ve büyük antral foliküllerdeki AMH konsantrasyonu, granüloza hücrelerinin FSH ‘ya cevap verebilirliğiyle koreledir. IVF tedavisi gören kadınlarda ovaryan cevabı öngörmeye serum bazal AMH konsantrasyonları faydalıdır (101); bununla beraber yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde serum AMH seviyeleriyle gebelik hızları arasındaki ilişki hakkında literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Bazı araştırmacılar gebelik hızlarıyla AMH arasında ilişki bulamazken (102), diğerleri klinik gebelik için AMH ‘nın diğer belirteçlerden daha iyi bir prognostik değerinin olduğunu gözlemlemişlerdir (103).

IVF öncesi ovaryan rezervi değerlendirmek hem zayıf hem güçlü cevaplı hastaları tanımlamada önemlidir. Düşük ovaryan rezerv ile düşük fertilitite hızı arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamasına rağmen, düşük ovaryan rezerv düşük

fertilite hızını öngörür(104). Bazal FSH, klomifen sitrat sitümlasyonu sonrası FSH, foliküler faz inhibin B, ovaryan volüm, antral folikül sayısı ve ovaryan stromal kan akımını da içeren pek çok ovaryan rezerv tespit parametresi bulunmaktadır.

Gnoth ve ark. AMH ‘nın azalmış ovaryan rezervi taramada önemli bir test olduğunu göstermiştir. AMH < 1,26 ng/ ml olduğu değerleri, düşük ovaryan rezervli kadınları tanımlamada % 97; birbirine yakın yaşlardaki kadınlarda gonadotropinlere zayıf cevabı öngörmede % 88 başarılı bulunmuştur (105).

Wunder ve ark. tarafından yapılan çalışmada serum AMH seviyeleriyle toplanan oosit sayısı arasında korelasyon saptanmıştır (106).

Elgindy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IVF tedavisi alan hastalarda menstrüel siklus boyunca AMH seviyelerindeki değişiklik araştırılmış. Siklusun 3. günü, ovulasyon günü ve ovulasyondan 7-8 gün sonra (midluteal faz) serum AMH seviyelerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Toplanan oosit sayısı 3. gün AMH, midluteal AMH ve ovulatuar AMH ile önemli ölçüde korele bulunmuştur (107). Ek olarak Fanchin ve ark. siklusun 3. günü ve oosit aspirasyon günü AMH seviyelerinde dikkate değer bir varyasyon yokluğunu gözlemlemiştir. Bu da AMH ‘nın siklus boyunca FSH ‘ dan bağımsız olarak stabil kaldığını göstermektedir (108).

Çapkın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada literatürdeki diğer çalışmalarla birlikte, AMH ‘nın toplanan oosit sayısını öngörmede ve IVF sikluslarında kullanımının faydalı olacağını desteklemektedir. Aynı zamanda serum AMH ve serum E2 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Dolayısıyla serum E2 konsantrasyonu toplanan oosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları serum ve foliküler sıvı AMH seviyelerinin implantasyon ve klinik gebelik için iyi prediktörler olduğunu göstermiştir. Yüksek foliküler sıvı AMH seviyeleri implantasyon için değerli bir belirteç olup granüloza hücrelerinin fonksiyonunu yansıtmaktadır. Granüloza hücre metabolizması ve oosit kalitesi birbiriyle ilişkili kabul edilmiştir (108). Serum ve foliküler sıvı AMH konsantrasyonları, implantasyon ve gebelik hızıyla korele bulunmuştur (109).

Takahashi ve ark. (110) fertilize hastalarda foliküler sıvı AMH 'nın fertilize olmayan hastalardakinden 3,42 kez daha yüksek olduğunu raporladı. Bununla beraber serum AMH ile yüksek kaliteli embriyolar arasında korelasyon bulamadılar. Bu çalışmalar gösteriyor ki; serum AMH kaliteli fertilizasyonu yansıtmamaktadır.

Silberstein ve ark. tarafından yapılan 250 hastayı içeren bir çalışmada (111) hCG uygulama günü AMH seviyelerinin hem ovaryan rezervi hem de daha iyi embriyo morfolojisini yansıttığı bulundu. Bununla beraber Fanchin ve ark. ve Wunder ve ark. (108) serum veya foliküler sıvı AMH konsantrasyonlarına bakılmaksızın benzer fertilizasyon hızları buldular. Literatürde fertilizasyon, oosit kalitesi ve embriyo morfolojisi hususunda çelişkili raporlar olması dolayısıyla bu konular daha fazla çalışma gerektirmektedir.

Fanchin ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek klinik gebelik ve implantasyon foliküler sıvı AMH ile korele bulunmuş ve foliküler sıvı AMH seviyelerinin implante olabilecek embriyoları tanımlamada faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (108).

Nelson ve ark. tarafından yapılan canlı doğum ve sitümülasyona ovaryan cevabı öngörmede serum AMH değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, serum AMH değerinin canlı doğum için kesin bir prediktör olduğu ve ovaryan sitümülasyona aşırı cevap riskiyle kuvvetli korele olduğu bulunmuş (112).

AMH 'nın 3 mm. 'den 7 mm.' ye kadar olan foliküllerde sabit şekilde azalmasına zıt olarak E2 konsantrasyonları sabit kalmış sadece daha büyük foliküllerde önemli artış izlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda AMH ve E2 'nin intrafoliküler konsantrasyonları arasında kuvvetli negatif ilişki gösterilmiştir (113).

Daniel A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intrafoliküler AMH seviyeleri, folikül sıvısındaki E2 ile pozitif, FSH ile negatif koreledir. Böylece FSH 'ya foliküler sensitivitenin ölçüsü olarak foliküler sıvı AMH seviyeleri ile E2/ FSH oranı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (114).

Annemarie de Vet ve ark. yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşla birlikte küçük-gelişen folikül sayısının azaldığını, azalmış primordial folikül stoğu ile küçük -gelişen folikül sayısı arasında bir ilişki olduğunu gösterdiler. AMH sadece küçük -gelişen foliküllerde sentezlenir ve sirkülasyona katılır. Over yaşlanması ile ilişkili olarak FSH, İnhibin-B düzeyleri ve antral folikül sayısında bir değişiklik bulmadılar. Ancak ilerleyen yaşla AMH yapımında azalma olduğunu tespit ettiler. Böylece AMH'nın primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini sağladığını ortaya koydular. Bu çalışma sonucunda AMH ile antral folikül sayısı arasında ilişki olduğu ve AMH'nın over yaşlanmasını gösteren iyi bir belirteç olduğu bulundu (115).

Rooij ve ark. yaptıkları çalışmada IVF tedavisi sırasındaki ovaryan cevap ve AMH düzeylerini araştırdılar. Over cevabı, dolayısıyla elde edilen oosit sayısı ile AMH arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu buldular. Over cevabını, yüksek düzeyde gonadotropin seviyeleri olduğunda önceden tespit edilmiş antral folikül sayısı gösterir. Antral folikül sayısı primordial folikül hacmi ile ilişkilidir, bunun da over rezervini yansıttığı kabul edilir. İVF tedavisinde başlangıçtaki AMH düzeyleri ve sonuçtaki over cevabı arasında güçlü bir ilişki vardır. AMH over rezervini gösteren ümit verici bir prediktördür (116).

Phelps ve ark. yaptıkları çalışmada dinamik bir test olarak gonadotropin tedavisine başladıktan 4 gün sonra ölçülen E2 düzeyinin over cevabının direkt göstergesi olduğunu savunmuşlardır. Fanchin ve ark. EFORT testi ile eksojen FSH uygulamasından 24 saat sonra E2 artışının >30 pg/ml olduğu hastaların, < 30 pg/ml olanlara göre IVF tedavisine daha iyi cevap verdiklerini göstermişlerdir (116).

Dayal M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum AMH seviyesi, adet 3. günündeki FSH, LH, E2 ve inhibin B 'den çok daha güçlü bir şekilde antral folikül sayısı ile korele bulunmuş. Bu da AMH 'nın ovaryan rezervi belirlemede tek test olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (117).

Singh N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum AMH değeri IVF tedavisi alan hastalarda toplanan oosit sayısı ile önemli korelasyon gösterirken; serum FSH, LH ve inhibin B ile oosit sayısı arasında korelasyon izlenmemiştir. Serum AMH seviyesi % 80 sensitivite ve spesifite ile zayıf ovaryan cevabı belirlemiştir (118).

Günümüzde infertil çiftlerin çocuk sahibi olma ümidini arttıran yardımcı üreme teknikleri, mutlu sonuçları ile beraber maddi ve manevi olarak hastalara ve topluma yük getirmekte, zaman ve enerji istemektedir. Bu nedenle uygun hastaların tedavi programına alınması ve bireysel özelliklere uygun tedavinin belirlenmesi çok önemlidir. Over rezervinin doğru tayini ile başarı oranı artırılabilir.

Over rezervi iki faktöre bağlıdır; primordial folikül havuzu ve oosit kalitesi. Primordial folikül havuzunda primer foliküller gelişerek sekonder (preantral) folikülleri oluşturur. Bunlar antral folikül havuzunu meydana getirir. Her ay ovulasyon için bir folikül seçilir. AMH folikülde granüloza hücrelerinde üretilir. Primordial folikülün primer foliküle dönüşümünden sonra yapılmaya başlanır, ovulasyon olduktan sonra veya folikül atreziye uğradığında sentezi durur. Bu şekilde, serum AMH düzeylerinin menstrual siklus boyunca değiştiği görülür (119).

Çalışmamızda değerlendirmemimize rağmen, son yıllarda over rezervini tespit etmede İnhibin-B sık çalışılan bir parametre olmuştur. Rooij, Laszio, Fanchin, Penarrubia ve arkadaşlarının çalışmalarında over cevabı ile inhibin-B düzeyinin yüksek derecede anlamlı olduğu göstermişlerdir. Creus ve arkadaşları, Corson ve ark. çalışmalarında inhibin-B'nin over rezervini tespit etmede önemli olmadığı sonucuna varmıştır (119).

Over rezervini belirlemede kullanılan pek çok parametre ile ilgili çeşitli sonuçlar elde edilmişken, AMH ile yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle paralellik göstermektedir. Çalışmaların hepsinde AMH ile elde edilen oosit sayısı arasında kuvvetli bir korelasyon tespit edilmiştir (115).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel olarak literatürde AMH ‘nın toplanan oosit sayısı ile uyumlu olduğu tespit edilirken, gebelik hızı ve implantasyon oranlarıyla ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu da muhtemelen IVF sonuçlarının pek çok faktöre birden bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Yine aynı şekilde AMH ‘nın oosit kalitesini öngörmekteki başarısı da tartışmalıdır. Dolayısıyla bu konuda daha çok ve geniş kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda serum ve folikül sıvısı AMH değerleri arasında bir korelasyon tespit ettik. Yine bu değerler ayrı ayrı, toplanan oosit sayısı ile korele bulundu. Serum FSH değerleriyle toplanan oosit sayısı arasında ilişki bulunamadı. Serum AMH değerinin yaşla beraber azaldığı görüldü. Ancak FSH ile yaş arasında böyle bir ilişki izlenemedi. Bu sonuçla AMH ‘nın oosit havuzunu belirlemede FSH ‘dan daha kıymetli olduğu düşünülebilir ancak çalışma popülasyonunun kısıtlı olması daha fazla çalışmayı gerektirmektedir. Çoğu araştırmacı FSH değerini IVF tedavisine yön vermede temel test olarak kullanırken bizim aldığımız bu sonuç AMH ‘yı da rutin over rezerv testleri içine almamız gerektiğini düşündürmüştür. Yine literatürde tartışmalı bir konu olan serum ve folikül sıvısı E2 değerleri ve toplanan oosit sayısı arasında da bir korelasyon bulunamadı. Bu sonuç da, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6th edition. 1999;84,171,213,236,1013,1075,1097,1133
2. John Hopkins jinekoloji ve obstetrik el kitabı 421-422
- 3.Selin Özaltın IVF ünitemizde TVUSG eşliğinde oosit toplama işlemi esnasında ve sonrasında gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi.Uzmanlık tezi, İstanbul, Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,2008: 15
- 4.Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhauser MH, Bersinger NA. Anti-Mullerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2008;90:2203–10.
- 5.Garenne ML and Frisch RE. Natural Fertility. Infertility Reproductive Med. Clin North Am. 1994;5:259-282
- 6.Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial HastanesiYardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- 7.Zorn JR. Maternal risks of medical assistance with procreation. Bull Acad Natl Med 1995;179:1743-50.
- 8.Lim SAT, Tsakok MFH. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes. Fertil Steril 1997;68:265-71.
- 9.Larsen U, Vaupel JW. Hutterite fecundability by age and parity: strategies for frailty modeling of event histories. Demography 1993;30:81-102.
10. Guerin JF, de Mouzon J. Paternal age and fertility. Contracept Fertil Sex 1997;25:515-8
11. 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.
- 12.French national IVF registry: analysis of 1986-1990 data. FIVNAT (French in vitro national). Fertil Steril 1993;59:587-95.
13. Smith KE, Buyalos RP. The profound effect of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. Fertil Steril 1996;65:35-40
14. Navot D, Bergh PA, Williams M et al. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:408-14.
15. Moomjy M, Cholst I, Mangieri R, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights into implantation. Fertil Steril 1999;71:15-21.

16. Nasseri A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 1999;71:715-8.
17. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas* 1988;10:35-43.
18. Jain T, Lee DM, Klein NA, Soules MR. Intercycle variability of day 3 serum FSH levels in normal eumenorrheic young and older women. [abstract P-300]. *Fertil Steril* 1999;72(Suppl 1):S186.
19. Barnhart K, Osheroff J. We are overinterpreting the predictive value of serum follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1999;72:8-9.
20. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.
21. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784-91.
22. Hansen LM, Batzer FR, Gutmann JN, et al. Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle days 2-5. *Hum Reprod* 1997;12:486-9.
23. Brown JR, Liu H-C, Sewitch KF, Rosenwaks Z, Berkeley AS. Variability of day 3 follicle stimulating hormone levels in eumenorrheic women. *J Reprod Med* 1995;40:620-4.
24. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1996;65:1238-40.
25. Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, et al. Intercycle variability of day 3 follicle stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:297-302.
26. Lass A, Gerrard A, Brinsden P. IVF treatment in women with 'normal' day 2 FSH levels (<12miu/ml) who had previously high basal FSH levels [abstract P-167]. *Fertil Steril* 1999;72(Suppl 1):S142.
27. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988;3:851-5.

28. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R et al. An elevated day 3 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.
29. Licciardi FL, Liu H-C, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticator of ovarian response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991-4.
30. 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.
31. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol 17- β predict poor response in patients with normal basal levels of follicle stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010-14.
32. Ranieri DM, Quinn F, Makhoul A et al. Simultaneous evaluation of basal follicle stimulating hormone and 17- β estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70:227-33.
33. Thatcher SS 3rd, Naftolin F. The aging and aged ovary. *Semin Reprod Endocrinol* 1991;9:189-99.
34. 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.
35. Nurettin İ. İnfertil hastalarda AMH ve inhibin- B düzeyi ile over rezervinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2008: 10
36. Seifer, D.B., Lambert-Messerlian, G., Hogan, J.W., Gardiner, A.C., Blazar A.S and Berk, C.A. Day 3 serum inhibin-b is predictive of assisted reproductive technologies outcome *Fertility and Sterility*, 1997; 67 (1): 110.
37. Jost, A. Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon delapin. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.*, 1947; 36: 271-315.
38. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.
39. Mc Gee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000;21:200-214.

40. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, De Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140:5789–5796.
41. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–362
42. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20:370.
43. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95:747.
44. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357.
45. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 96:1808.
46. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92:1586.
47. Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, et al. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Hum Reprod* 2012; 27:1829.
48. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
49. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17:46.
50. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet Gynecol* 2011; 117:798.
51. Almog B, Shehata F, Suissa S, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011; 95:2359.
52. Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod* 2011; 26:1905.
53. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014; 101:523.

54. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod* 2012; 27:3085.
55. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER and Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after invitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal folliclestimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83:291–301.
56. Kahraman S, Vicdan K, Isik AZ et al. Clomiphene citrate challenge test in the assessment of ovarian reserve before controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:177-82.
57. Garcia JE. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues: applications in gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:719-26.
58. 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.
59. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G and Winston R Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod* 2000; 15:2297–2301.
60. Eldar-Geva T, Robertson DM, Cahir N, Groome N, Gabbe MP, Maclachlan V and Healy DL. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:607–613
61. Jordan J, Craig K, Clifton DK and Soules MR. Luteal phase defect: The sensitivity and spesificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994;62:54
62. O’Herlihy C, de Crespigny LC and Lopata A, et al. Preovulatory follicle size:comparision of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980;34:24-26.
63. Rosenfeld DL, Seidman SM and Bronson RA,et al. Unsuspected chronic pelvic inflammatory disease in the infertile female. *Fertil Steril* 1983;39:44-48
64. Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am. J. of Obstet Gynecol* 1980;138:880-892
65. Krynicki E, Kaminski P and Szymanski R , et al. Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am. Assoc. Gynec. Laparoscop* 1996;3(4supp):22-23
66. Jette NT, Glass RH . Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972;23:29-32

- 67.Oei SG, Helmerhost FM and Bloemenkamp KWM et al. Effectiveness of the postcoital test:randomized controlled trial. *BMJ* 1988;317:502-505
- 68.Homer HA, Li TC and Cooke ID .The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14
- 69.Kaufman RH, Adam E and Binder GL, et al. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am. J. Obstet Gynecol* 1980;137:299-308
- 70.Pal L,Shifren JL and Isaacson KB,et al.Outcome of IVF in DES-exposed daughters:experience in the 90's.*J Assis. Repro Gen* 1997;14:513-517
- 71.Richards PA , Richards PD and Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update* 1998;4:520-525
- 72.Vercellini P, Maddelena S and De Giorgi O. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review.*Hum Reprod* 1998;13:873-879
- 73.Shalev J and Meizner I, et al. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412-417
- 74.Ismajovich B, Lidor A,Confino E and David MP.Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* 1985;30(10):769-72.
75. Gardner DK, Surrey E ,Minjarez D, Leitz A Stevens J and Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004;81(3): 551-5
- 76.Burrows PJ, Schrepferman CG and Lipshultz LI: Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am* 2002;29: 873-894
77. Comhoire F and Vermeulen L . Human semen analysis. *Hum Reprod Update* 1995;4: 343-362.
78. Parazzini F . Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1332-4.
79. Donderwinkel PF, van der Vaart H, Wolters VM, Simons AH, Kroon G and Heineman MJ. Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;73(2):334-7.
- 80.Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S and Rosenwaks Z,Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651.
- 81.Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS and Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles, *J Reprod Med* 2001; 46:95

82. Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG and Hull MG . In-vitro fertilization in completely natural cycles Hum Reprod 1995;10:572

83. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT and Schoemaker J . Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF : a prospective randomized, double blind, placebo-controlled study. Hum Reprod 15-2333,2000

84. Edwards RG, Lobo R and Bouchard P . Time to revolutinize ovarian stimulation. Hum Reprod 1996;11:917

85. Ron-El R, Herman A, Golan A, Nachum H, Soffer Y and Caspi E . Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropins protocols in a randomized prospective study. Fertil Steril 1991;55(3):574-8.

86. Olivennes F et al. The single or dual administration of the gonadotropin releasing hormone antagonist cetrorelix in an in vitro fertilization embryo transfer program. Fertil Steril 1994;62:468-476.

87. The Ganirelix Dose Finding Study Group. A doubleblind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®). Hum Reprod 1998;13:3023–3031.

88. Oberye JL et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. Fertil and Steril 1999;72:1006–1012.

89. Felberbaum RE et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with hMG and concomitant midcycle administration of the antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. Hum Reprod 2000;15:1015–1020

90. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonists and antagonists. Hum Reprod 1999;14 Suppl 1:207-21.

91. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, Bouchard P and Frydman R. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. Hum Reprod 1999;14(3):683-8

92. Itskovitz-Eldor J, Kol S and Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. Hum Reprod 2000;15(9):1965-8.

93. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, Englert Y, Delbeke L, Darcis L and Gordts S, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993;8(9):1353-60
94. Işık A. Z, Vicdan K. In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanuplasyon Uygulamalarında Laboratuvar. 1999;79,129,151
95. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006; 132: 191-206.
96. Göksedef BP, İdiş N, Görgen H, Rüstemoğlu AY, Api M, Çetin A. The correlation of the antral follicle count and serum anti-mullerian hormone. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2010; 11: 212-5.
97. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357-62.
98. 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.
99. Ueno S, Kuroda T, Maclaughlin DT, Ragin RC, Manganaro TF, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance in the adult rat ovary during various stages of the estrous cycle. *Endocrinology* 1989; 125: 1060-6.
100. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance in an ovarian growth factor emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; 88: 539-46.
101. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 2022-6.
102. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 602-10.
103. Kini S, Li HW, Morrell D, Pickering S, Thong KJ. Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 449-56.
104. 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.
105. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23: 1359-65.

106. Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA. Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008; 90: 2203-10.
107. Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 2008; 89: 1670-6.
108. 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.
109. Turkish-German Gynecol Assoc 2012; 13: 21-6
110. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 89: 586-91.
111. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer Bet al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* 2006; 21: 159-63.
112. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2414-21.
113. Yding Andersen and Byskov, 2006; Yding Andersen et al., 2008
114. Daniel A. Dumesic, M.D.a,c,d, Timothy G. Lesnick, M.S.b, Jacques P. Stassart, M.D.a, G. David Ball, Ph.D.a, Ashley Wong, M.S.a, and David H. Abbott, Ph.D.c,d *Fertil Steril*. Author manuscript; available in PMC 2010 July 1.
115. Annemarie de Vet, Joop S. E. Laven, Frank H. de Jong. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility And Sterility*. 2002;77(2):357-362.
116. I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3065-3071.
117. *J Obstet Gynaecol India*. 2014 Apr;64(2):130-3. doi: 10.1007/s13224-013-0482-3. Epub 2013 Dec 3.)
118. *J Obstet Gynaecol India*. 2013 Aug;63(4):268-72. doi: 10.1007/s13224-012-0318-6. Epub 2013 Feb 22.)
119. Renato Fanchin, Luca Maria Schonauer, Claudia Righini, Jean Guibourdenche. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum. Reprod*. 2003;18(2):323-327.