



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**OVERİAN REZERVİ BELİRLEMEDE FSH, TSH,
PROLAKTİN, ANTİ-MÜLLERİAN HORMON,
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI VE TİROİD
OTO-ANTİKORLARININ PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İhsan KARA

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**OVERİAN REZERVİ BELİRLEMEDE FSH, TSH,
PROLAKTİN, ANTİ-MÜLLERİAN HORMON,
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI VE TİROİD
OTO-ANTİKORLARININ PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İhsan KARA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 2012.04.0103.013 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalıandaki Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımnda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta danışman hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR olmak üzere tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. İ.Inanç MENDİLCİOĞLU'na, Sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK'e, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN'a, Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, Sayın Yrd.Doç.Dr. Murat ÖZEKİNCİ'ye ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Emekli olana kadar engin tecrübelerinden yararlandığı Sayın Prof.Dr. Mine ÜNER'e teşekkürü borç bilirim. Kendisiyle çalışma şansına sahip olduğum Prof.Dr. Bilal TIRAK'a Allah'tan rahmet diliyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma ve kliniğin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmam sırasında benden yardımlarını hiç esirgemeyen Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM ve Dr. Gülbahar Hanıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitim sürecinde desteklerini esirgemeyen, aldığım kararları sorgulamaksızın yanımda olan aileme; anneme, babama, kardeşime ve hep yanımda olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. İnfertil çiftlerde değerlendirme	4
2.1.3. İnfertilite nedenleri	4
2.2. Over Rezervi	5
2.2.1. Yaş	8
2.2.2. FSH	9
2.2.3. Östradiol (E2)	9
2.2.4. Over volümü ve antral folikül sayısı	9
2.2.5. Anti-Mülerion Horman (AMH)	10
2.3. Prolaktin	11
2.4. Tiroid	12
3. MATERYAL VE METOD	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇLAR	28
7. ÖZET	29
8. ABSTRACT	31
9. KAYNAKLAR	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFS	Antral Folikül Sayısı
AMH	Anti-Mülleryan Hormon
Anti-hTG	Anti Human Tiroglobulin
Anti-TPO	Anti Tiroid Peroksidaz
BMI	Vücut Kitle İndeksi
E2	Östradiol
EGF	Endotelyal Büyüme Faktörü
FSH	Folikül Sitümulan Hormon
GnRH	Gonadotropin Salıverici Hormon
IGF -2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -2
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	Lüteinizan Hormon
OR	Ods'Ratio
PID	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PIF	Prolaktin İnhibe Edici Faktör
PKOS	Polikistik Over Sendromu
RER	Retiküler Endoplazmik Retikulum
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TGF 2	Transforming Büyüme Faktörü 2
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH Rb Ab	TSH Reseptör Antikoru
TSH	Tiroid Sitümulan Hormon

TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptid

BİRİMLER

AMH	(ng/ml)
Anti-hTG	(IU/ml)
Anti-TPO	(IU/ml)
E2	(pg/ml)
FSH	(mIU/ml)
Prolaktin	(ng/ml)
TSH	(uIU/ml)
TSH Rb Ab	(U/L)

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnfertilite etyolojilerin rölatif prevelans	5
2.2. Kadına bağılı infertilitenin rölatif prevalansı	5
4.1. Çalışmaya katılan hastaların sonuçları	15
4.2. Çalışmaya katılan 88 hastanın verilerinin birbiri ile olan ilişkisi	16
4.3. AMH'nın gruplar arası dağılımı	17
4.4. İnfertil hastaların verilerinin birbirileri ile olan ilişkileri	18
4.5. Fertil hastaların verilerinin birebirleri ile olan ilişkisi	19
4.6. İnfertil hastalarda tiroid oto-antikorları ile biyokimyasal markerların ilişkisi	20
4.7. Fertil hastalarda tiroid oto-antikorları ile biyokimyasal markerların ilişkisi	20

1. GİRİŞ

İnfertilite fertil dönemdeki toplumun %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (1). Günümüzde 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. Böylece infertil çiftlerin tedaviye yönelik umutları artmış ve bunun sonucunda da hastaneye başvuru sayısında önemli artışlar olmuştur. Evlilik yaşının ilerlemesinin, geç anne olma isteğinin, toplumda kadınların rolünün değişmesinin ve yetersiz sosyo- kültürel koşullarının da infertil artışına katkısı olabilir.

Halen yardımcı üreme tekniklerinin başarısını artırmak için çalışmalar devam etmektedir. 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 rezervenin saptanması çok önemlidir. Çünkü yardımcı üreme teknikleri tedavisi infertil çiftler için pahalı, düzenli zaman gerektiren, aynı zamanda stresli bir tedavidir. Ayrıca tedavinin başlangıcında hastalarla başarı oranları tartışılarak, klinisyenle ortak karar vermeleri sağlanmalıdır.

Over rezervi oosit sayısı ve kalitesiyle ilgilidir ve kadın reproduktif potansiyelini gösterir. Over rezervinin gösterilmesi, klinisyenin başarı şansı konusunda hastayı gerçekçi olarak bilgilendirmesini sağlar. Böylece over rezervinin kötü olduğu hastaların başarısız bir tedavi siklusu yaşanmasından kaynaklanan emosyonel stres, maddi kaynakların boşa harcanması ve zaman kaybı önlenmiş olur. Bunun yanı sıra tedaviden fayda görebilecek hastaların da tedavi programında tutulması sağlanır.

Günümüze kadar gelen yayınlarda belirtilen ve over rezervini değerlendirmede kullanılan geleneksel parametreler yaş, bazal FSH ve E2 düzeyleri , antral folikül sayısıdır(2). Bunların yanı sıra over volümü, overyan ve uterin arterlerin vasküler rezistansı üzerinde de çalışılmıştır. Fakat tüm endokrin sistemlerde, örneğin Cushing sendromunda olduğu gibi normal bazal hormon düzeyleri normal fonksiyonu göstermeyebilir. Bu nedenle bazı provakatif ve dinamik testler geliştirilmiştir. Scott

ve Hoffmann GnRH agonist testi ile ilk kez Novat ve arkadaşlarının tanımladığı klomifen sitrat testi üzerinde çalışmışlardır (3).

Son yıllarda müllerian inhibiting faktör olarak bilinen anti-müllerian hormonun (AMH) over rezervi ile doğru ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. AMH ile over rezervi koreledir ve yüksek AMH düzeyi over rezervinin iyi olduğu hakkında fikir vermektedir. Çünkü AMH erken foliküler evrede salgılanmakta ve bunun yüksek olması bayanın folikül sayısının yüksek olduğunu göstermektedir (4).

Halen tüm dünyada over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılamamıştır. En güvenilir parametrenin de ne olduğu konusunda tartışmalar ve karşıt tartışmalar mevcuttur(2). Bizim bu çalışmamızda amacımız, kişinin anti-müllerian hormon, tiroid oto-antikorları, TSH, FSH, E2, prolaktin ve antral foliküllerine bakarak kişideki overyen rezerv hakkında gerçeğe daha yakın bir sonuca ulaşmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, bir yıl boyunca hiçbir korunma yöntemi kullanmayan ve düzenli ilişkide (haftada en az iki gün) bulunan çiftlerde gebelik oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Genç çiftlerde bilinen her hangi bir neden yoksa bu süre iki yıla kadar uzatılabilir. Toplumlar arasında farklılık olmakla birlikte doğurganlık çağındaki çiftlerin yaklaşık olarak %10-15'inde infertilite sorunu görünmektedir (5). İnfertilite primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite daha önce doğumla sonuçlansın ve ya sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denilir. Ayrıca infertilite verilerinin terminolojik kavramlar üzerinde değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Siklus fekundabilitesi, bir siklusta gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde %20-25 olarak bildirilmiştir (6). Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır. Normalde her ovulatuvar siklusta yalnızca %20-25 gebelik şansı (fekundabilite) vardır: Bu şans 3 ayda %57,6 ayda %72, 12 ayda %85, 24 ayda %93 olarak kabul edilmektedir (6). Buradaki önemli sonuç çiftlerin gebelik için belli bir süreye ihtiyaç olduğunu bilmeleri gerektiğidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ulusal aile büyümesi verileri cerrahi olarak kısırlaştırılmayan çiftlerde infertilite prevalansının 1965'te %13,3, 1982'de %13,9 ve 1988'de %13,7 olduğunu göstermiştir (7). Yaş ve sosyoekonomik düzey infertilite oranlarını etkilemektedir: ABD'de genel olarak popülasyonda çocuk doğuma yaşının ertelenmesi, ileri yaşta gebe kalmaya çalışan kadınların oranında artışa yol açtı. Bunun sonucunda infertilite prevalansında 1965'ten beri değişiklik olmamasına karşılık, primer infertil hasta yüzdesinde önemli bir artışa neden oldu. 1965'te infertil kadınların altıda biri nullipar iken, 1988'de yarıdan fazlası daha önce hiç gebe kalmamıştı (8). İnfertilite prevalansını ırk ve etnik yapı önemli oranda etkilememektedir. İnfertilite tedavisine başvuran çiftlerin çoğu yüksek sosyoekonomik düzeyde olmalarına karşılık, infertilite oranı düşük sosyoekonomik grupta daha yüksektir (8). Yüksek sosyoekonomik durumdakilerin daha fazla

infertilite kliniklerine başvuru nedenleri, bu konuda daha bilinçli olması, tedavi giderlerini daha kolay karşılayabilmeleri ve tıbbi servisleri kullanma konusunda daha tecrübeli olmalarıdır.

2.1.2. İnfertil çiftlerde değerlendirme

İnfertil çifte yaklaşımda hedef, öncelikli olarak infertilite nedeni veya nedenlerinin ortaya konması olmalıdır. Bu yaklaşımda ilk görüşme çok önemlidir. İlk görüşmede erkeğin de mutlaka bulunması gereklidir. İnfertilitenin sadece kadının değil, çiftlerin sorunu olduğu benimsenmelidir.

Hastadan detaylı olarak anemnez alınmalıdır. Bazı infertil çiftlerde iyi alınan bir anemnezle dahi, infertilite nedenini ortaya koymakta önemli fikir sahibi olunabilir. Anemnezde özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar: kadının ilk menarş yaşı, menstrüel siklus düzeni, obstetrik öyküsü pelvik cerrahi öyküsü, pelvik enflamatuvar hastalık (PID) dismenore, disparoni varlığı, ilaç, sigara ve alkol kullanımı, önceden korunma yöntemi kullanıp kullanmadığı, seksüel disfonksiyon, koitus sıklığı, mevcut evlilikten veya başka bir evlilikten daha önce gebelik olup olmadığı, sistemik hastalık varlığı sorgulanmalıdır: Erkek partnerden de alınacak bazı bilgiler, hastayı sonraki yönlendirmelerde yardımcı olabilir. Erkek partnerden genital cerrahi, travma, kabakulak gibi bazı enfeksiyonların hikayesi, mesleği, toksik madde maruziyeti sorgulanabilir.

Hastaya dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede özellikle BMI, tiroid, galaktore, akne, hirsutizm bulguları değerlendirilmelidir. Pelvik muayene bulguları da dikkatle incelenmelidir. Pelvik muayenede dış ve iç genital organlar incelenmelidir:

İnfertil çift ilk görüşme sırasında infertilite nedenleri tanı ve tedavi planı hakkında da bilgilendirilmelidir.

2.1.3. İnfertilite nedenleri

İnfertilitenin başlıca nedenleri aşağıda sıralanmıştır (9).

- 1) Erkek faktörü
- 2) Over rezervinde azalma
- 3) Ovulasyon bozuklukları (ovulatuar faktör)

- 4) Tubal hasar, tıkanıklık veya paratubal adezyonlar (tubal ve peritoneal adezyonla beraber olan endometriozis dahil)
- 5) Servikal ve immünolojik faktörler
- 6) Uterin faktörleri
- 7) İmmun sistem hastalıkları, enfeksiyonlar ve ağır sistemik hastalıklar
- 8) Açıklanamayan infertilite (tubal ve peritoneal adezyonların olmadığı endometriozis olguları dahil).

Görüldüğü üzere overyan rezerve azalma infertilitenin önemli nedenlerinden biridir. Aşağıdaki tabloda infertilitenin rölatif prevelansı gösterilmiştir (9).

Tablo 2.1. İnfertilite etyolojilerin rölatif prevelans.

Erkek faktörü	%25-40
Kadın bağlı faktörler	%40-55
Her ikisi	%10-15
Açıklanamayan infertilite	%10

Tablo 2.2. Kadına bağlı infertilitenin rölatif prevalansı.

Ovulatuvar disfonksiyon	%30-40
Tubal / peritoneal faktör	%30-40
Açıklanamayan infertilite	%10-15
Diğer nedenler	%10-50

2.2. Over Rezervi

İnfertilite tedavisi yapılacak hastalarda tedavi şeklinin belirlenmesi ve elde edilecek başarı şansının tahmini için over ve testislerin değerlendirilmesi gereklidir. Bu bilgi erkeklerde spermiogramla sağlanır. Kadınlarda ise over rezervi araştırılıp over rezervenin tayini: Gebelik olasılığı hakkında bilgi verir, tedavinin gecikmemesi, doğru planlanması ve gerekiyorsa iptal edilerek maddi ve manevi zararların önlenmesini sağlar. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon uygulamalarında amaçlanan sayıda folikül gelişiminin sağlanması

ve overyan hipersitümülasyon gelişmesinin önlenmesi için uygun tedavi şeklinin, ilaç dozunun belirlenmesinde kullanılır.

Oosit fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dir. Bunlar, sitokinler (interlökin A), inhibin, aktivin, büyüme faktörleri, steroidler, oosit matürasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörü olduğu gösterilememiştir. Oositler üzerine olan etki daha büyük olasılıkla granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler ile sağlanmaktadır. EGF, VEGF, IGF2 bu mediatörler arasında sayılabilir. Over fonksiyonları steroidojenik ortamdan da ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler androjen ve östrojen oranı özellikle önemlidir. Örneğin androjen / östrojen oranı düşük olduğundan germinal vezikül yıkımı olur. Oran yüksek ise de folikül dejenerasyonu meydana gelir.

Suprafizyolojik E2 düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. LH hipersekresyonu, artmış androjen üretimini, mayozun erken tamamlanması gibi patolojik durumlarda oosit fonksiyonları negatif yönde etkilenecektir (10).

Foliküler gelişim yaklaşık 3 aylık dönemi kapsar. Ovulasyondan 3 ay öncesinde, overlerde yaklaşık 300 civarında folikül büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsızdır. Bu 300 folikülün %90 kadarı dejenere olurken kalan 30 kadarı siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında FSH etkisine hazır olur. Bunlardan da bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır. Böylece yeni folikül günde 1 mm'lik takip edilen siklustan bir önceki luteal fazdan 4-6 mm'lik ve foliküler fazında sonunda da 20 mm'lik boyuta ulaşır. Primer oosit, ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan E2 düzeyi, LH salgısını tetikler. LH uyarısı ile 1. mayoz bölünme tamamlanır ve ovulasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık 2. mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Folikül içeriği 1-45 dakikada tamamen boşalır. Ovulasyondan 2-3 dakika sonra ovumun tubaya geçtiği gösterilmiştir. Yaklaşık 30 saat içinde ampullaya ulaşmakta, 30 saat kadar da burada kalmaktadır. Fertilizasyon

gerçekleşirse oosit 2. mayoz bölünmesini de tamamlar. Fertilizasyonu takiben yaklaşık 3. günde gelişen embriyo tubadan uterus içine girer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidasından kurtularak endometriumuna implante olur (11).

Normal siklularda gelişen foliküller ilk olarak 5-7. günlerde ultrasonografi ile görülmeye başlanır, dominant folikül 8-10. günlerde belirlenir. Preovulatuvar folikülün çapı 14-28 mm, ortalama 20-24 mm'dir. Siklusların %5-11'inde 2 dominant folikül gelişir. Dominant olmayan foliküller 14 mm den fazla büyüklükte çapa ulaşamazlar. Ovulasyondan önce son 5 günde folikül çapında günlük 2-3 mm'lik artış olur (1).

Over rezervi bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla azalmaktadır. Bir bayan en fazla over rezervine intrauterin 20. haftada sahiptir. İntrauterin 20. haftada 4-5 milyon olan oosit sayısı doğumda 1-2 milyona düşmekte doğumdan sonra da folikül sayısı düşmeye devam etmekte ve kişi puberteye geldiğinde folikül sayısı ortalama 300.000'e kadar düşmektedir (12). 35 yaşından sonra da oosit kalitesi de bozulmaktadır: İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Bu da genişlemiş perivitellin aralık, debri, ince zona pellusidadır. Rezervin azalmasının mekanizması tam bilinmemektedir: Fakat çevresel faktörlerin etkisiyle oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklusu bozulur, mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaisizm, gebelik kayıpları meydana gelmektedir. Preimplantasyon genetiği çalışmalarında 35-45 yaş arasında embriyolarda %40 oranında kromozomal anomali izlenmiş, bunların %76'sında anöploidi bulunmuştur (11). Prematür over yetmezliği etyolojisinde birçok teori öne sürülmüştür. Granüloza hücrelerine karşı oluşan oto-antikorlar, bozulmuş anjiogenesis, patolojik apoptotik aktivite, otokrin ve parankim faktörlerin etkisi bunlardan bazılarıdır: Ayrıca ailesel yatkınlık önemlidir ve genetik temeli de olabilir. Gerçekten de yapısal kromozom anomalisi görülme sıklığı artmış olarak bulunur (11).

Özet olarak over rezervini etkileyen başlıca parametreler şunlardır.

- 1) Yaş
- 2) Geçirilmiş over cerrahisi
- 3) Şiddetli endometriozis
- 4) Obesite
- 5) Sigara içimi
- 6) Oto-immun hastalıklar
- 7) Ailesel yakınlık
- 8) Genetik hastalıklar
- 9) Anotomik bozukluklar (adezyon gibi)
- 10) Latent veya prematür over yetmezliği
- 11) Daha önce yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt

Over rezervinin prognostik olarak değerlendirilmesi için yaş, klomifen sitrat testi, bazal FSH, FSH/ LH oranı, bazal E2, over volümü gibi over fonksiyonlarını indirekt olarak gösteren çeşitli parametrelerle birçok çalışma yapılmıştır.

Over Rezervinin Değerlendirilmesi

- Yaş
- Bazal FSH, LH, E2, İnhibin B
- Klomifen sitrat testi
- GnRH analoğu stimülasyon testi
- Gonadotropin stimülasyona cevap
- Ultrasonografik olarak saptanan over volümü ve antral folikül sayısı
- Anti-müllerian hormon bakılması
- Önceki tedavilere verilen yanıt

2.2.1. Yaş

Over rezervi, yaşla direkt ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki < 25 yaşta gebe kalamayan hastaların oranı %6 iken, 36-40 yaşında bu oran %43'e çıkmaktadır. Yaş ile reproduktif potansiyel azalmasına rağmen sınırlı bir prediktif değeri vardır (1).

2.2.2. FSH

FSH, over foliküllerinin gelişimini uyaran gonadotropik bir hormondur. Over rezervinin azalması sonucu foliküller gelişim bozulur buna yanıt olarak kan FSH düzeyi yükselir. İlk kez 13 yıl önce fertilitenin değerlendirilmesinde kullanılmış, daha sonra da IVF sikluslarında yaştan daha önemli bir belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır (13). Toner ve arkadaşları 1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmada gebelik ve siklus iptal oranlarını belirlemede bazal FSH değerinin yaştan daha değerli bir prediktör olduğunu bulmuşlardır: (14) Siklusun 2 veya 3.günü bakılan FSH değeri 12 mIU/ml ve üzerinde ise overin ovulasyon induksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyona cevabı zayıf olacaktır. Bu üst sınır merkezlere göre değişebilmekle beraber en yüksek değer 25 mIU/ml kabul edilebilir. FSH değeri siklüsler arasında dalgalanmaktadır. Bununla beraber en az bir kez yüksek bulunması, zayıf over rezervi yönünden anlamlıdır ve siklüsler arası farklarla over cevabında değişiklik olmamaktadır (15). Tedavi öncesi değerlendirmede 3. gün FSH düzeyi 15 IU/l'den az olanlarda %13.6, 25 IU/l veya daha yüksek olanlarda over cevabı %10'dur. İkinci grupta devam eden gebelik oranı sadece %3.6'dır (1).

2.2.3. Östradiol (E2)

Siklusun 2 veya 3. günü bakılan E2 değerleri ek yararlı bilgi sağlayabilir. 75-80 pg/mL'nin üzerindeki değerler azalmış over kapasiteli kadınlarda tipiktir ve tıpkı artmış FSH seviyesi gibi azalmış başarı oranını gösterir. Erken dönemde yükselmiş östrodiol düzeyleri FSH'yı baskılayabileceğinden dolayı hem FSH hem de östrodiolün aynı anda bakılması daha bilgi vericidir (1).

2.2.4. Over volümü ve antral folikül sayısı

Halen over rezervinin belirlenmesinde güvenilirliği yüksek testler bulunmaya çalışılmaktadır. Bu konu araştırılırken overlerin ultrasonografik görünüm ile induksiyona verdikleri cevap arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Ultrasonografik olarak ölçülen foliküllerden çapı 2-10 mm arasında olanlara antral folikül denmektedir. Adetin 2. günü bakılan ultrasonografide 4-10 arası antral folikülü olanlarda overyan rezervin, iyi olduğu yönünde yorum yapılabilir over hacmi ve antral folikül sayısı arttıkça over rezervinin de arttığı öne sürülmektedir. Caos ve arkadaşlarının 140 İVF hastasında yaptıkları çalışmada ortalama over hacmi 3

ml'den küçük olan hastalarda 3 ml'den büyük olanlara göre yaş, bazal FSH düzeyleri siklüs toplam oranı, kullanılan ilaç dozu anlamlı olarak artmış, toplam grup arasında fertilizasyon ve gebelik oranları açısından fark bulunmamıştır (16). Chang ve arkadaşları 130 hastayla 149 tedavi siklusunda yaptıkları çalışmada antral folikül sayısına göre ($<3,4-10$ ve > 11) hastaları 3 gruba ayırmışlar ve çalışmanın sonucunda antral folikül sayısının yaş, 3. gün FSH düzeyi, kullanılan gonadotropin dozu, serum E2 konsantrasyonu, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (17).

2.2.5. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Anti-müllerian hormon (müllerian inhibing faktör), dimerik bir glikoproteindir. 72 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşur (18). AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör-B ailesindendir (19).

Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (20). AMH erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetüsü gelişiminde mülerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (21). Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan sekresyonu yaşam boyu devam eder (19). Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası menstrüel siklüs başladığında sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopoza tespit edilemez (19).

Temel çalışmalar AMH'nın foliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir: Hayvanlardaki çalışmalar AMH'nın aromataz aktivitesini arttırdığı, granuloza hücrelerinde FSH'nın stimüle ettiği LH reseptör sayısını azalttığı görülmüştür: Teka hücrelerinde testesteron yapımını azaltır. AMH primordial folikül havuzunu gösterir foliküler büyüme sırasında < 8 mm preantral ve erken antral folikülerden salındığı gösterilmiştir: Overyan aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır (22). Yaşla birlikte primordial folikül sayısının azalmasına paralel olarak AMH düzeyi de azalmakta ve menopoza beraber saptanamaz seviyelere düşmektedir.

Anti-müllerian hormon overyan rezervin değerlendirilmesinde önemlidir: AMH düzeyi tekrarlayan ölçümlerde ısrarlı bir şekilde 0,5 ng/ml ise bu bize overyan rezervin iyi olduğu hakkında bilgi verir. Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiştir ki AMH düzeyi < 0,15 ng/ml olanlar IVF tedavisine zayıf yanıt vermişlerdir: AMH aynı zamanda granüloza hücreli tümörlerin saptanması ve takibinde, puberte prekoks ve gecikmiş pubertenin tanınmasında, kriptorsit ve anorşit tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (19,23).

2.3. Prolaktin

Prolaktinin ilk olarak hipofiz bezinde bugün somatotrop ve somatomammotrop hücreler olarak bilinen asidofilik hücre zincirleri tarafından salgılandığı tespit edilmiştir (24).

Prolaktin 23000 dalton büyüklüğünde 199 aminoasitten oluşur. Asıl görevi laktasyonun sağlanması ve idamesi olan prolaktinin hem üreme sistemi hem de üreme sistemi dışında önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar prolaktinin üreme sistemi dışında özellikle lenfoid istemde lenfositlerin olgunlaşmasında önemli rolü olduğu üzerine yoğunlaşmıştır. Bilindiği üzere lenfoid sistem aksaklıkları oto-immün hastalıkların oluşmasıyla doğrudan ilişkilidir: Hipotalamik releasing (salıverici) faktörler ile kontrol edilen diğer ön hipofiz hormonlarının aksine, prolaktin sekresyonu en önemlisi dopamin olan prolaktin inhibe edici faktörlerin (PIF) tonik inhibisyonu altındadır. Prolaktin salınımı vazoaktif intestinal peptid (VIP), thyroid releasing hormon, (TRH) ve gonadotropin releasing hormon (GnRH)'u da içeren bazı faktörlerin stimülasyonu ile olur.

Hormonal dengesizliklerde, prolaktin yükselmesine neden olabilmektedir: Bunlar arasından özellikle tiroid bezinde salgılanan hormonların yetersiz olması (hipotiroidi) prolaktin yükselmesine neden olan ve nispeten sık görülen bir durumdur. Burada mekanizma şöyle açıklanabilir. Tiroid hormonların yetersizliği, hipotalamustan TRH salgısının artmasına neden olur. TRH salgısı, aynı zamanda prolaktin için de bir stimulator olduğu için artan TRH salgısı hiperprolaktinemiye yol açacaktır. Hiperprolaktinemi, amenore galaktore, infertilite, azalmış libido ve

habitüel abortuslarla kendini gösterir (25). Bunun mekanizması ise artan prolaktin salgısı hipotalamusta GnRH salımını baskılamasıyla açıklanır. Görüldüğü üzere prolaktin, tiroid hormonları ve gonad hormonları birbirlerinin patolojilerinden etkilenmektedir. Onun için, bunları tek tek ayrı bir şekilde değil, patolojiyi anlamak için topluca değerlendirmek gerekir.

2.4. Tiroid

Tiroid tarafından salgılan başlıca hormonlar tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)'dir. T3 periferik dokulardan T4'ün deiyodinasyonu ile de oluşur. Her ikisi de iyot içeren aminoasitlerdir: T3, T4'den daha aktiftir ve bu aminoasitler tiroglobuline peptid bağıyla bağlı tiroizin moleküllerinin iyodinasyonu ve kondensasyonu ile sentezlenir. Bir glikoprotein olan tiroglobulin tiroid hücrelerinde sentezlenir ve tiroid peroksidazı da içeren granüllerin ekzositozu ile kolloide salgılanır. Hormon salgılanıncaya kadar tiroglobuline bağlı kalır: Salgılanacakları zaman kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır peptid bağları hidrolize edilir. Serbest T3 ve T4 kapsüllere atılır (26). Bu hormonlar vücuttaki etkilerden sorumludur.

Tiroid Hormonlarının Etkileri

1. Vücutta, hemen bütün dokularda protein sentezini artırır, T3 ve T4 hücrelere girer burada dolaşımdan ve hücre içinde T4'ün T3'e dönüştürülmesinden elde edilen T3 belirli çekirdek reseptörlerine bağlanır ve mRNA oluşumunu etkiler (26).

2. T3 öncelikle bazal O₂ tüketiminden sorumlu dokularda (karaciğer, böbrek, kalp kası ve iskelet kası) Na-K-ATPaz'ın (Na pompası) aktivitesini arttırarak O₂ tüketimini arttırır (27).

Na-K-ATPaz aktivitesinin artışı bu enzimin sentezinin artışına bağlıdır. Bu nedenle O₂ tüketiminin artışı muhtemelen tiroid hormonlarının çekirdeğe bağlanmasıyla da ilişkilidir: Ancak T3'ün mitokondri üzerindeki doğrudan etkisi dışlanmamıştır. T3'ün aktif tiroid hormonu olduğu düşünülürse de, T4'ün kendisi biyolojik olarak aktif olabilmektedir (27). Hedef hücreye gelen tiroid hormonları genellikle pasif difüzyonla membrandan geçer, ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığı ile aktif transportla da geçişi gösterilmiştir (28,29). Sitoplazmaya girdikten sonra, nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Tiroid reseptörleri steroid hormon reseptörleri ile büyük

oranda homoloji gösterdiğinden bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir (28,29).

Tiroid hormonları, tiroid reseptörlerine bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir, mRNA ribozomlarda kodladığı protein yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman RER ve golgide çeşitli izlemlerden geçerek (glikolizasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (28,29).

Görüldüğü gibi tiroid hormonları vücuttaki tüm hücrelere etki ettiği gibi gonad hücrelerine de etki etmektedir. Bu hücrelerin gerekli besin maddelerini, aminoasitleri hücre içine almasından ve bunlardan mRNA , nükleik asit sentezlenmesinde gereklidir ki bu mRNA ve nükleik asitler olmadan folikül gelişmesini sağlayamaz. Ayrıca granüloza ve teka hücrelerine gerekli besin maddeleri (özellikle de LDL) alımı ve bunlardan da östrojen ve progesteron sentezlenmesi için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır. Onun içindir ki tiroid hastalıkları ile infertilite çok yakın ilişkilidir.

Tiroid bezinin disfonksiyonuna yol açan en önemli hastalıkların başında oto-immün tiroid hastalıkları gelir. Burada oluşan oto-antikorlar tiroid bezine hasarlayarak veya agonist gibi davranıp stimüle ederek bezin normal fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu oto-antikorların çapraz reaksiyon yaparak over dokusunu hasarladığı ve folikül hasarına neden olduğuna dair yayınlar vardır: En son yapılan bir çalışmada prematür overyan yetmezlikleri hastaların %20'sinde etyolojide bu oto-antikorlar saptanmıştır (30). Tiroid oto-antikorları ise tiroid peraksidoza karşı oluşan anti-TPO, tiroglobulin ve TSH reseptör antikorları olarak sınıflandırılabilir. Bunlardan oto-immün tiroid hastalığının teşhisinde ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede en önemlisi anti-TPO'dur.

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma Haziran 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran toplamda 88 hastayı içeren minimal invaziv, tanımlayıcı, randomize, prospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya 44'ü olgu, 44'ü kontrol olmak üzere toplamda 88 hasta dahil edilmiştir. Olgu grubunu 20-39 yaş arası infertil bayanlar, kontrol grubunu 20-39 yaş arası fertil bayanlar oluşturdu. Bir yıldır korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan ve hastanemize tedavi için başvuran hastalar olgu grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna dahil olma kriteri ise daha önce 20 hafta ve üzerinde doğum yapmış ve infertilite sorunu yaşamamış kişilerdi.

Çalışma veya kontrol grubundan çıkarılma kriterleri

- Kesin veya şüpheli kanser tanısı
- Gebelik
- Menapoz
- Çalışmayı reddetme

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinden ayrıntılı bir anamnez alındı ve genel jinekolojik muayenesi yapıldı. Son 1 yıl içinde smear tetkiki yapılmamış olanlardan smear alındı. Ayrıca her hastadan aydınlatılmış onam da alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü adet 3. günü tekrar görüşmeye çağrıldı. Hastalara transvaginal USG yapıp uterus ve adneksler değerlendirildi ve 3. gündeki antral folikül sayısı belirlendi. Ayrıca aynı gün hastalardan 5 cc kan alınarak kanda FSH, TSH, prolaktin, AMH, TSH, anti- hTG, anti-TPO ve TSH reseptör antikoru markırlarına bakıldı.

Veriler toplanarak bilgisayar ortamından SPSS 18.0 for windows yazılım programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Çalışma verilerini değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, ortanca, sekonder sapma) yanında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.05$) olduğu durumlarda kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Haziran 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş 44 fertil ve 44 infertil olmak üzere toplam 88 hasta ile yapılmıştır. Tüm hastalara adetinin 2. günü TVUSG yapıp, antral folikülleri sayıldı ve aynı gün alınan kanda biyokimyasal markerlara bakıldı.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların sonuçları.

	İnfertil			Fertil		
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.
Folikül sayısı	8,5	0	20	15	7	20
Yaş	32	22	38	35	21	38
E2 (pg/ml)	38	5	351	40	17	322
Prolaktin (ng/ml)	16	6	85	10	1	29
FSH (mIU/ml)	6	1	35	7	2	13
Anti-hTG (IU/ml)	16	10	3466	15	10	1659
Anti-TPO (IU/ml)	9,8	5	306	11	5	600
TSH Rb Ab (U/L)	4	2	9	4,5	2	14
AMH (ng/ml)	1,2	0,1	8,01	1,15	0,1	9,98
TSH (uIU/ml)	1,77	0,63	37	1,6	0,44	7,88

Max; maksimum, Min; minimum

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerinde minimum ve maximum değerler arasında çok fazla fark olduğu için ortalama yerine median değeri kullanıldı. İnfertil hastaların median yaşı 32 iken, fertil hastalarinki 35 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnfertil hastalarda median antral folikül sayısı 8,5 iken fertil hastalarda ise 15 idi. Aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnfertil ve fertil hastaların median ve maximum E2 değerleri benzer izlendi. İnfertil hastaların median prolaktin değeri 16 ng/ml, maximum değeri ise 85 ng/ml iken, fertil hastaların median prolaktin değeri 10 ng/ml, maksimum ise 29 ng/ml idi. İnfertilite ile prolaktin yüksekliği arasında pozitif bir bağlantı izlendi (p:0.000).

FSH değeri infertil hastalarda median 6 mIU/ml, maximum ise 35 mIU/ml iken, fertil hastaların median değeri 7 mIU/ml, maximum değeri ise 13 mIU/ml izlendi. AMH'nın infertil hastalardaki median değeri 1,2 ng/ml, maximum değeri 8,01 ng/ml

iken, fertil hastalardaki median AMH değeri 1,15 ng/ml maximum değeri ise 9,98 ng/ml olarak izlendi. Benzer olan bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tiroid oto-antikoru olarak Anti-hTG, Anti-TPO ve TSH Rb bakıldı. Anti-hTG'nin infertil hastalarda median değeri 16 IU/ml, maximum 3466 IU/ml iken, fertil hastalarda ise median 15 IU/ml, maximum ise 1659 IU/ml idi. Benzer median değerlerine sahip olan iki grup arasında istatistiksel fark izlenmedi. Anti-TPO için infertil hastaların median değeri 9,8 IU/ml iken fertil hastaların ise 5 IU/ml idi. Bu fark da anlamlı değildi. Diğer bir tiroid oto-antikoru olan TSH Rb Ant için infertil hastaların median değeri 1,6 U/L iken, maximum değeri ise 7,88 U/L idi. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.000). İnfertil hastalarda daha yüksek TSH Rb Ant izlendi. Tablo 4.2'de 88 hastanın verilerinin birbiriyle ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan 88 hastanın verilerinin birbiri ile olan ilişkisi.

		E2	PRL	FSH	Anti-hTG	Anti-TPO	TSH	AMH	TSH Rb Ab
E2	Cor. Coef	1000	0,07	-0,096	-0,129	0,018	0,071	0,003	-0,015
	p değeri		0,519	0,374	0,232	0,868	0,51	0,51	0,89
PRL	Cor. coef.	0,07	1000	-0,05	0,043	0,04	0,216	0,012	-0,148
	p değeri	0,519		0,645	0,694	0,714	0,044	0,912	0,168
FSH	Cor. coef.	-0,096	-0,05	1000	0,031	0,041	0,119	-0,442	-0,008
	p değeri	0,374	0,645		0,773	0,708	0,271	0	0,943
Anti-hTG	Cor. coef.	-0,129	0,043	0,031	1000	0,614	0,151	-0,004	-0,069
	p değeri	0,232	0,694	0,773		0,000	0,16	0,972	0,566
Anti-TPO	Cor. coef.	0,018	0,04	0,041	0,614	1000	0,92	0,071	-0,003
	p değeri	0,868	0,714	0,708	0,000		0,393	0,509	0,976
TSH	Cor. coef.	0,071	0,216	0,119	0,151	0,092		0,035	0,022
	p değeri	0,51	0,044	0,274	0,16	0,393		0,748	0,842
AMH	Cor. coef.	0,003	0,012	-0,442	-0,004	-0,071	0,035	1000	-0,163
	p değeri	0,975	0,912	0,000	0,972	0,509	0,748		0,128
TSH Rb Ab	Cor. coef.	-0,015	-0,148	-0,008	-0,062	-0,003	0,022	-0,163	1000
	p değeri	0,890	0,168	0,943	0,566	0,976	0,842	0,128	

PRL; Prolaktin, Cor Coef; Correlation coefficient.

E2 ile FSH, AMH, antral folikül sayısı ve diğer veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. TSH Rb Ab ile diğer tiroid oto-antikorları, TSH ve diğer veriler arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. FSH ile AMH arasında istatistiksel açıdan anlamlı fakat ters yönde bir ilişki vardı (p:0.000). Yüksek FSH değerleri, düşük AMH değerlerine eşlik etmektedir. Bu ilişki istatistiksel açıdan zayıf derecede kuvvetli bir ilişkiydi. Ayrıca FSH ile yaş, E2, folikül sayısı ve diğer markerlar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anti-hTG ile Anti-TPO arasında pozitif yönde bir ilişki vardı(p:0.000). Bu durum istatistiksel açıdan orta derecede kuvvetli bir ilişkidir. TSH ile prolaktin arasında da pozitif yönde bir ilişki vardı (p:0.044). Artan TSH değeri ile birlikte prolaktin düzeyi de artmaktaydı. Bu ilişki istatistiksel olarak orta derecede kuvvetli bir ilişkiydi. TSH ile FSH, AMH ve folikül sayısı arasında da istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Tablo 4.3'te AMH'nın gruplar arası dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. AMH'nın gruplar arası dağılımı.

		AMH		Toplam
		≤ 1	≥ 1	
İnfertil	N	21	23	44
	%	47.7	52.3	100
Fertil	N	18	26	44
	%	40.9	59.1	100
Toplam	N	39	49	88
	%	44.3	55	100

Çalışmaya dahil edilen 88 hasta için AMH'nın cut off değeri 1 alındığında 39 hastada (%44,3) düzey 1'in altındaydı. Hastaları infertil ve fertil diye ayırdığımızda infertil hastaların 21'inde (%47,7) AMH ≤ 1 iken, 23'ünde (%52,3) AMH ≥ 1 izlenmiştir. Fertil hastaların ise 18'inde (%40,9) AMH ≤ 1 iken, 26'sında (%59,1) AMH ≥ 1 'dir. Fertil hasta grubunda AMH ≥ 1 olanların yüzdesi infertil hasta grubuna göre yüksek olsa da bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Tablo 4.4. İnfertil hastaların verilerinin birbirileri ile olan ilişkileri.

		Yaş	TSH	FSH	AMH	PRL	Folikül sayısı
Yaş	Cor. coef.	1.000	-0,091	0,38	-0,485	0,12	-0,195
	P değeri		0,557	0,03	0,002	0,438	0,205
TSH	Cor. coef.	-0,091	1.000	-0,002	0,255	0,375	-0,023
	P değeri	0,557		0,989	0,095	0,012	0,883
FSH	Cor. coef.	0,328	-0,002	1.000	-0,438	0,055	-0,291
	P değeri	0,03	0,989		0,003	0,721	0,055
AMH	Cor. coef.	-0,485	0,255	-0,438	1.000	-0,12	0,568
	P değeri	0,001	0,095	0,003		0,438	0,000
PRL	Cor. coef.	0,12	0,375	0,055	-0,129	1.000	0,017
	P değeri	0,438	0,012	0,721	0,439		0,912
Folikül Sayısı	Cor. coef.	-0,195	-0,023	-0,291	0,568	0,017	1.000
	P değeri	0,205	0,883	0,155	0,000	0,912	

PRL; Prolaktin, Cor Coef; Correlation coefficient.

Çalışmaya katılan 44 infertil hastanın elde edilen verilere göre yaş ile FSH arasında pozitif bir bağıntı saptandı (p:0.030). Ayrıca yaş ile AMH arasında da negatif yönde bir ilişki saptandı (p:0.002). Serum TSH düzeyleri ile prolaktin arasında pozitif bir bağıntı saptandı (p:0.012). Artan TSH düzeyi ile doğru orantılı olarak prolaktin düzeyi de artmaktadır. FSH ile AMH arasında ise negatif yönde bir ilişki saptandı (p:0.003). Yüksek FSH değerlerine, onunla orantılı ama ters yönde düşük AMH değerleri eşlik etmekteydi. AMH değerleri ile folikül sayısı arasında pozitif bir bağlantı bulunmaktaydı (p:0.000). Folikül sayısı arttıkça onunla doğru orantılı olarak AMH düzeyi de artmaktaydı. Troid oto-antikorları ile TSH arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tiroid oto-antikorları ile folikül sayısı ve bununla ilişkili olarak AMH düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmaya katılan 44 fertil hastanın verilerine göre FSH ile AMH arasında negatif yönde bir ilişki saptandı. Yüksek FSH değerlerine düşük AMH değerleri eşlik etti. Bu ilişki istatistiksel açıdan zayıf derecede kuvvetli bir ilişki idi (p:0.001). Folikül sayısı ile AMH arasında pozitif bir ilişki saptandı (p:0.012). Artan folikül sayısı ile AMH düzeyi de artıyordu. Bu ilişki istatistiksel olarak zayıf derecede

kuvvetli bir ilişkiydi. Yaş ile FSH ve AMH arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı saptanmadı. TSH ile AMH, FSH ve prolaktin arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tiroid oto-antikorları ile TSH ve folikül sayısı ve bununla ilişkili olarak AMH arasında da istatistiksel açıdan önemli bir ilişkiye ulaşılamadı.

Tablo 4.5. Fertil hastaların verilerinin birebirleri ile olan ilişkisi.

		Yaş	TSH	FSH	AMH	PRL	Folikül sayısı
Yaş	Cor. coef.	1.000	-0,052	0,101	0,152	-0,011	-0,142
	P değeri		0,741	0,518	0,332	0,943	0,363
TSH	Cor. coef.	-0,052	1.000	0,252	0,205	0,02	0,065
	P değeri	0,741		0,099	0,182	0,898	0,674
FSH	Cor. coef.	0,101	0,252	1.000	-0,468	-0,138	-0,207
	P değeri	0,518	0,099		0,001	0,371	0,178
AMH	Cor. coef.	-0,152	-0,205	-0,468	1.000	0,174	0,374
	P değeri	0,332	0,182	0,001		0,258	0,012
PRL	Cor. coef.	-0,011	0,02	-0,138	174	1.000	-0,015
	P değeri	0,943	0,898	0,371	0,258		0,924
Folikül Sayısı	Cor. coef.	-0,142	0,065	-0,207	0,374	-0,015	1.000
	P değeri	0,363	0,674	0,178	0,012	0,924	

PRL; Prolaktin, Cor Coef; Correlation coefficient.

Çalışmaya katılan hastalarda tiroid oto-antikorlarını (Anti-hTG, Anti-TPO, TSH Rb Ab) tek bir değişken olarak aldık, herhangi birinde olan pozitifliği üçü içinde pozitif saydık ve bunu ilişkili biyokimyasal markerlarla karşılaştırdık ve infertil ve fertil hastalar için ayrı ayrı inceledik.

Çalışmaya katılan 44 infertil hastanın 17'sinde tiroid oto-antikorlarından herhangi birine (Anti TG, Anti-TPO, TSH Rb Ab) rastlanmadı. Geriye kalan 27 hastada ise bu antikorlardan herhangi biri pozitif saptandı. Negatif saptanan grupta median TSH değeri 2,23 uIU/ml idi. Pozitif grupta median TSH değeri 1.76 uIU/ml idi. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. FSH için değerler karşılaştırıldığında negatif grupta median FSH 6.51 mIU/ml iken, pozitif grup için bu değer median 6.17 mIU/ml idi. Birbirine yakın olan bu değerler arasında da istatistiksel fark izlenmedi.

Tablo 4.6. İnfertil hastalarda tiroid oto-antikorları ile biyokimyasal markerların ilişkisi.

	Tiroid oto-antikorları Negatif n=17			Tiroid oto-antikorları Pozitif n=27		
	Median	Min.	Max	Median	Min.	Max
TSH	2,23	0,63	37	1,76	0,86	6,54
AMH	0,95	0,1	6,24	1,27	0,1	8,01
FSH	6,51	1,19	26,8	6,17	1,98	35,19
Folikül	9	2	18	8	0	20

Max; maksimum, Min; minimum

Tiroid oto-antikorları negatif ve pozitif grubun serum AMH düzeyleri benzer izlendi. Negatif grup için median AMH 0.55 ng/ml iken pozitif grupta median 1.27 ng/ml idi. Bu benzer olan değerler için istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadı. Negatif olan grupta bakılan folikül sayısı için median değer 9, maximum 18 idi, pozitif grupta da benzer olarak median değer 8, maximum 20 izlendi. İstatistiksel fark izlenmedi.

Tablo 4.7. Fertil hastalarda tiroid oto-antikorları ile biyokimyasal markerların ilişkisi.

	Tiroid oto-antikorları Negatif n=17			Tiroid oto-antikorları Pozitif n=27		
	Median	Min.	Max	Median	Min.	Max
TSH	1,43	0,44	4,06	1,73	0,54	7,88
AMH	1,15	0,1	9,98	1,16	0,1	9,17
FSH	5,94	2,94	12,67	7,15	3,23	13,56
Folikül	18	10	20	14	7	20

Max; maksimum, Min; minimum

Çalışmaya katılan 44 fertil hastanın 19’unda tiroid oto-antikoru negatif saptanmış, 25’inde ise tiroid oto-antikoru pozitif saptanmıştır. Negatif saptanan hastalar için serum TSH median değeri 1,43 uIU/ml iken pozitif hastalar için median değer 1.73 uIU/ml idi. Aradaki fark anlamlı değildi. Negatif hastalar için median AMH değeri 1.15 ng/ml iken, pozitif grupta median AMH 1.16 ng/ml idi. Bu farklılık da anlamlı değildi. Negatif hasta grubunda median FSH 5.94 mIU/ml iken pozitif grubun median FSH 7.15 mIU/ml idi. Yine anlamlı bir farklılık bulunmadı. Negatif hasta grubunda median folikül sayısı 18 iken, pozitif saptanan grupta median folikül sayısı 14 olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuçtu. Tiroid oto-antikoru negatif olan grupta daha fazla folikül sayısı izlendi (p:0.002). Bu tiroid oto-antikorlarının overyan folikülleri hasarladığı hipotezini desteklemektedir.

5. TARTIŞMA

Günümüzde eğitim, kariyer, iş hayatı gibi nedenlerle doğum kontrol yöntemlerinin kullanım sıklığının artması, doğum yapma yaşının daha ileri yaşlara ertelenmesine neden olmuştur. İlerleyen yaşla birlikte oosit sayı ve kalitesinin azalması, subfertiliteye yol açmaktadır (8). Subfertil olgular potansiyel infertil hasta grubunu yansıtmaktadır. İnfertil hasta popülasyonunda düşük over rezervi insidansı %10 olarak bildirilmiştir (9). Dolayısıyla over rezervindeki azalmanın zamanında doğru olarak tanınması, bu olguların tedavisinde kritik öneme sahiptir. Uygun hastaların tedavi programına alınması ve bireysel özelliklere göre uygun tedavinin seçilmesi önemlidir. Her ne kadar yardımcı üreme tekniklerinde, son yıllarda büyük aşamalar kaydedilmiş ve başarı oranları yükselmişse de uygun olmayan hasta ve tedavi seçimi, zaman ve enerji kayıplarının yanı sıra maddi yük ve psikolojik çöküşü de beraberinde getirmektedir.

Ovulatuvar disfonksiyon en kolay tanınabilen ve en sık tedavi edilen kadın infertilitesi nedenidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'i ve infertil kadınların yaklaşık %40'ında ovulatuvar disfonksiyon mevcuttur. Ovulatuvar disfonksiyonlu olguların büyük çoğunluğunu, özellikle genç olgularda PKOS'lu kadınlar oluştururken ileri yaş olgularda sıklıkla azalmış ovaryan rezervli olgularla karşılaşmaktadır. Over rezervi bir kadının reproduktif potansiyelini gösterir, primordial folikül sayısı ve oosit kalitesini yansıtır. Bozulmuş over rezervi gebelik oranlarında azalma ile birlikte gebelik kayıplarında ve doğum maliyetlerinde artış ile ilişkilidir (37,38). Rezervin azalması, yaşla ilişkili olmasına karşın azalmanın başlangıç zamanı çok değişken olabilmektedir. Ovaryan rezerv kaybı açısından riskli olguların saptanmasına yönelik birçok tarama ve tanı testleri önerilmiş ancak hiçbirisi üzerinde tam bir uzlaşma sağlanamamıştır.

Ovaryan rezerv testleri; siklus iptali, düşük sayı ve kalitede oosit veya embriyo eldesinin tahmini, düşük implantasyon veya gebelik olasılığı olan hastaların tahmini, IVF tedavisi nedeniyle oluşacak psikolojik, fiziksel ve finansal zararların azaltılması, gerekirse tedavi seçeneklerinin değiştirilmesi, ilk IVF denemesinden önce yaşına göre düşük over rezervine sahip olan hastanın saptanması, yaşına göre oldukça iyi over rezervine sahip hastanın tespit edilmesi ve 40 yaşını geçmesine rağmen

tedaviden yarar görmesi beklenen hasta grubunun saptanmasında önemlidir. Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal test ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invaziv ve prediktif değeri iyi bir test olmalıdır.

Over rezervini değerlendiren mevcut testler direkt veya indirekt olarak antral folikül havuzunu göstermektedir (39). Primordial folikül sayısının direkt değerlendirilmesi zor olup, büyüyen folikül yani antral folikül sayısı primordial folikül sayısı ile koreledir (40,41). Primordial folikül havuzundan, primer folikül matürasyon sürecine girecek ve antral folikül havuzundan aylık olarak ovulasyon sürecine geçecek olan folikül seçilecektir. AFS direkt olarak bu havuzun ultrasonografik olarak ölçülmesidir. Son zamanlarda AFS'nin IVF sikluslarında over cevabını belirlemede en iyi prediktör olduğu bildirilmiştir (42,46). Erken foliküler fazdaki 2-10 mm'lik folikül sayısı, yaş ile korelasyon göstermektedir (pearson's katsayısı -0.67 $p < 0.01$) (41). 35 yaş üstü olgularda AFS anlamlı olarak düşüktür (47). Annemarie de Vet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaşla birlikte gelişen folikül sayısının azaldığını ve azalmış primordial folikül stoğu ile birlikte gelişen folikül sayısı arasında bir ilişki olduğunu buldular (53). Çalışmamızda hem infertil hem de fertil hasta gruplarında yaş ile AFS arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Bu durum örneklem sayısının azlığı ya da etnik farklılıklar nedeniyle olabilir.

Adetin 3. günü bakılan FSH ve E2 değerleri over rezervini indirekt olarak gösterirler. Overden salınan inhibin B'nin feedback inhibisyonu ile erken foliküler fazda FSH seviyesi düşüktür. Normal seviyesi değişebilir, ≥ 10 İÜ/L sıklıkla anormal sınır değer (cut-off) olarak kullanılır. IVF prediksiyonunda sıklıkla kullanılır. ≥ 10 İÜ/L olduğunda gebelik olasılığı OR 0.58'dir. Spesifik bir test olup (gebe kalan hastaların %98'inde test normal), 40 yaşın üzerindeki kadınlarda pozitif prediktif değeri yüksektir (%98) (infertilite prevalansı yüksek, ancak sensitivitesi düşüktür (%8) (73). Yaş ve 3. gün FSH seviyesi gebelik oranını etkilemektedir. FSH seviyesi siklus iptallerini ve elde edilen oosit sayısını (oosit üretim kapasitesini) belirlerken, yaş daha çok oosit kalitesini (dolayısıyla gebelik oluşumunu) belirlemektedir (58). Yaşı genç ancak FSH değeri yüksek olgularda gebelik sonuçları, ileri yaştaki ancak normal FSH değerleri olan olgulardan daha başarılıdır (74). Siklusları düzenli, subfertil kadınlarda FSH yüksekliği, her zaman kısıtlı over rezervi olarak değerlendirilmemelidir. Altında değişik FSH izoformları çıkabilir (75). Üçüncü gün

E2 düzeyi ucuz bir testtir, yüksekliğinde siklus iptal oranı ve canlı doğum oranı düşük olmakla birlikte IVF başarısını göstermedeki başarısı tartışmalıdır. İleri yaşla birlikte E2, hipofizer FSH sekresyonu ile korelasyon göstermemektedir. Bu durumdan dolayı araştırmacılar klomifen sitrat challenge test ve GnRH agonist stimülasyon testi gibi provakatif testleri geliştirmişlerdir. Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; aktivin, follistatin, inhibin B ve özellikle son yıllarda AMH sayılabilir.

AMH infant dönem boyunca artmakta, adölesan çağda plato çizmekte, 25 yaşından sonra ise yaşla orantılı olarak azalmaktadır (67). Broer ve ark, AMH düzeyinin kadının menopoz yaşını tahmin etmede yüksek prediktif bir değere sahip olduğunu bildirmişlerdir (68). Yine Freeman ve ark, AMH'nın ortalama menopoz yaşını tahmin etmede kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (71). La Marca ve ark. ovaryan rezervi yorumlamada AMH'yi ilk adım olarak kullanmayı önermişlerdir (72). AMH, inhibin B ve E2 seviyeleri erken menstrüel günlerde antral folikül sayısı ile oldukça ilişkilidir. Folikülogenezde etkili olan AMH ile erken folikül sayısı ve diğer hormonlar (FSH, LH, E2, İnhibin-B) arasında direkt veya indirekt bir ilişki vardır ve özellikle AMH'nın foliküllerle arasındaki ilişki, foliküler fonksiyonda etkili olan diğer hormonlardan daha fazladır (36). Cook ve ark, PKOS'lu hastalarda daha yüksek AMH düzeyine rastlamışlar ve bunun nedenini PKOS'lu hastalarda daha fazla AFS olmasıyla açıklamışlardır (52).

AMH ve AFS ovaryan yaşlanma ve over rezervini tahmin etmede yüksek doğrulukla sonuç vermektedir (66,70). Over yaşlanması ile ilişkili olarak AMH yapımında görülen azalma, FSH, inhibin-B ve AFS'de görülene göre daha belirgindir. Bundan dolayı AMH'nın primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrede folikül gelişimini sağladığı düşünülmektedir (53). AMH, büyüyen foliküllerde üretildiğinden over rezervinin göstergesi olarak iyi bir marker gibi gözükmektedir (48). AMH düzeyleri aynı zamanda tedavi öncesi AFS ile oldukça koreledir (49). Nurettin ve ark'nın yaptığı çalışmada da serum AMH düzeyleri ile AFS ve ortalama over volümü arasında ciddi bir korelasyon gösterilmiştir (47). Bu pozitif korelasyon başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (50,51). Riggs ve ark. AMH'nın over rezervini belirlemede ve oosit sayısını öngörmede %83-84 sensitivite ve %67-79 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (45). Artan AFS

sayısıyla doğru orantılı olarak AMH düzeyi de artmaktadır. AMH değeri laboratuvar ortamında elde edilen kişisel yorumdan bağımsız somut bir değerdir. Buna karşın antral folikül sayısı tespiti USG ile yapılır. USG değerlendirmesinde uygulayıcılar arası farklılıklar olabilir. Antral folikül sayısı hem klinisyenin deneyimine hem de kullanılan cihazın kalitesine bağlıdır. Bu da antral folikül sayısının over rezervini değerlendirmede ne kadar güvenilir olacağı sorusunu aklımıza getirmektedir. Bizim çalışmamızda infertil ve fertil hastaların AMH değerleri benzer çıktı. AMH için cut-off değeri 1 alındığında fertil hastaların %59.1'inde AMH 1 ve üzerinde iken infertil hastalarda bu oran %53.7 idi, fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni örneklem sayısının azlığı olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda hem infertil hem de fertil hastalarda AMH ile AFS arasında literatürle benzer şekilde pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

İnfertil hastalarda IVF başarısını etkileyen faktörlerden bir diğeri de yaştır ve tedavinin başarısı 35-37 yaşlarından sonra bariz olarak azalmaktadır (1). Çalışmamızda infertil hastalarda AMH düzeyi ile yaş arasında negatif bir korelasyon saptandı. Diğer bir değişle biyolojik yaşlanma ile ilişkili olarak azalan over fonksiyonuna ikincil olarak AMH düzeyleri de azalmıştı. Bu bulgu da AMH'nın over rezervinin bir göstergesi olarak kullanılabilecek indirekt bir marker olabileceği görüşünü desteklemektedir. Benzer bir şekilde Gruijters ve ark, 41 sağlıklı normo-ovuluar kadının AMH düzeylerini ortalama 2.6 yıl ara ile ölçerek değerlendirmiş, AMH düzeylerinin ikinci kontrolde anlamlı olarak azaldığını ve yaş ile AMH arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (41). Normal genç ovuluar kadınlarda 3 yıl ara ile ölçülen AMH düzeylerinde serum FSH, inhibin B ve AFS değerleri değişmemesine rağmen AMH düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (50). Yükselen serum FSH düzeyleri sikluslar düzensiz hale gelene kadar saptanamayabileceğinden, AMH'daki rölatif olarak erken azalma over yaşlanmasının erken bir göstergesi sayılabilir (45).

Serum FSH ve E2 değerleri ovulasyon indüksiyonu ve IVF başarısını tahmin etmede uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak FSH ve E2 ölçümünün bazı dezavantajları vardır. Bunlardan bir tanesi kan alımının 2 veya 3 günlerde yapılması, diğeri ise östrojen feedback mekanizması sonucu sikluslar arasında fluktuasyon olabilmesidir. AMH bu dezavantajları içermez ve her hangi bir zamanda bakılabilir.

Ayrıca AMH oral kontraseptif kullanımı gibi bazı hormonal varyasyonlardan da etkilenmez (48,49). Siklus süresince serum AMH bazal değeri stabildir ya da hafif bir değişiklik olur. Küçük folikül gruplarının stimülasyonu ile AMH yapımının artması ve korpus luteum oluşumu ile AMH yapımının azalması buna neden olur. AMH değerleri ile FSH değeri arasında negatif bir lineer ilişki vardır (47,50,56). Bu ilişki daha önceki araştırmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da mevcuttu. Yüksek FSH düzeylerine düşük AMH düzeyleri eşlik etti.

Over rezervini, gelişen oositi ve bu oositin kalitesini belirleyen tek etmen FSH ve gonad hormonları değildir. Sağlıklı bir folikül gelişimi, iyi bir ovaryan rezerv ve yüksek fertilité başarısı için TSH, tiroid hormonları ve prolaktin de oldukça önemlidir. Prolaktinin asıl fonksiyonu laktasyonun sağlanması olsa da bu hormonun fazlalığı kadın üreme sistemini önemli oranda etkilemektedir. Zira hiperprolaktinemi GnRH salınımını baskılamakta, buna paralel olarak FSH ve LH salgılanamamakta ve dolayısı ile folikül gelişimi durmaktadır. Bu da amenoreye ve infertiliteye neden olmaktadır. Sharma ve ark infertil kadınlarda yüksek oranda hiperprolaktinemi saptamışlar ve hiperprolaktinemi ile hipotiroidi arasında pozitif bir korelasyon bildirmişlerdir (32). Bizim çalışmamızda da infertil ve fertil hastalarda prolaktin düzeyine bakıldı ve benzer şekilde infertil hastalarda istatistiksel olarak anlamlı, daha yüksek prolaktin düzeyine rastlandı.

Tiroid hormonları bazal metabolizmanın devamı ve normal bir üreme fonksiyonu için çok önemlidir. Bu hormonlar hücreye aminoasit, besin ve yağ alımını sağlamak ve hücrenin bunlardan protein ve enerji sentezlemesinde oldukça önemli bir görev almaktadır. Tiroid hormonları, foliküle besin alımı, DNA ve protein sentezlenmesi, ayrıca granuloza ve teka hücrelerine LDL'nin alınması ve östrojen ve progesteron sentezlenmesinde rol alır. Son yapılan çalışmalar tiroid hormonlarının ve TSH'nın endometriuma ve folikül gelişimine etki ettiğini göstermiştir. Bu nedenle hipotiroidi dolaylı olarak infertiliteye neden olmaktadır. Acharya ve ark. hipotiroidinin serum FSH ve LH düzeyini düşürdüğünü ve subklinik hipotiroidinin infertilitenin en büyük nedenlerinden biri olduğunu bildirdiler (33). Tiroid fonksiyonlarını test etmenin en basit ve ucuz yolu serum TSH düzeyine bakmaktır. Serbest tiroid hormon düzeyi normal olduğu zaman bile erken dönemde tiroid bozukluklarını anlamada TSH bize yol göstericidir. Biz çalışmaya katılan hastalarda

serum TSH düzeyine ve bunun diğer ovaryan markerlarla (AMH, AFS, FSH) olan ilişkisine de baktık. İnfertil ve fertil hastalarda TSH ile FSH, AMH ve AFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlamadık. Bilindiği üzere tiroid hormon bozuklukları prolaktin salgısını etkilemektedir. Hipotiroidi ve buna bağlı yükselen TSH, hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Çalışmaya katılan 88 hasta incelendiğinde TSH ile prolaktin arasında pozitif bir bağlantı saptandı. Yüksek TSH düzeyi hiperprolaktinemiye neden oluyordu. Aynı bağlantıyı infertil ve fertil hastalar için incelediğimizde, infertil hastalarda da TSH ve prolaktin arasında pozitif bir ilişki saptandı, fakat fertil hastalarda TSH ve prolaktin için anlamlı bir ilişki yoktu.

Tiroid hastalıklarının en sık nedenleri arasında tiroid bezine karşı oluşan oto-antikorlar yer almaktadır. Bu oto-antikorlar tiroid bezinde hasar oluşturarak hipotiroidiye (Anti-hTG, Anti-TPO) veya TSH'ya agonist gibi davranarak hipertiroidiye (TSH Rb Ab) neden olmaktadır. Ayrıca bilindiği üzere oto-antikorlar çapraz reaksiyon vererek spesifik etki ettiği dokuların dışında başka dokulara da zarar verebilmektedir. Acharya ve ark tiroid oto-antikorlarına infertil kadınlarda daha sık rastlandığını ve bunların infertiliteye neden olabileceklerini bildirmişlerdir (33). Fıçıoğlu ve ark da infertil kadınlarda çok daha sık oranda oto-immün hastalıklara rastlamışlardır (34). Twig ve ark tiroid oto-antikorlarının zona pellusidadaki gonadotropin reseptörlerini hedef aldığını ve bu yolla infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduklarını açıklamışlardır (35). Bu bilgiye uygun olarak Monteleone ve ark yaptıkları çalışmada over foliküllerinde tiroid oto-antikorlarına rastlamışlardır (36). Biz de çalışmaya katılan hastalarda tiroid oto-antikorlarına (TSH Rb Ab, Anti-TPO, Anti-hTG), bunların birbiriyle ve ovaryan markerlarla olan ilişkisine baktık. Anti-TPO ile Anti-hTG arasında pozitif bir bağlantı saptadık, biri artarken diğeri de artıyordu. Hastaları infertil ve fertil olarak ayrı ayrı değerlendirdiğimizde her iki grup için tiroid oto-antikorları ile AMH, AFS, TSH ve FSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Sadece infertil hasta grubunda daha yüksek düzeyde TSH Rb Ab antikoruna rastlandı. Tiroid oto-antikorlarını tek bir değişken olarak aldık (herhangi üçünden birinde olan pozitifliği hepsi için pozitif kabul ettik) ve bunu infertil ve fertil hastaların bazı sonuçları (TSH, AMH, FSH, AFS) ile karşılaştırdığımızda fertil hastalar içinde tiroid oto-antikoru pozitif olanlarda daha düşük AFS'ye rastladık. Bu tiroid oto-antikorlarının

foliküllerle çapraz reaksiyon verip onları hasara uğrattığı şeklinde yorumlanabilir. Bunun dışında her iki grup için oto-antikorlarla diğer markerlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuca ulaşmadık.

Sonuç olarak; Over rezervini tespit etmede kullanılan pek çok parametre ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmişken, AMH ile yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle paralellik göstermektedir. Çalışmaların hepsinde AMH ile elde edilen oosit sayısı arasında kuvvetli bir orantısallık tespit edilmiştir (22,61-63). AMH'nın siklus günü ve hormonal değişikliklerden etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır (54,64,65).

Bizim çalışmamızın eksikliği alınan örneklem sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır. Onun için bazı verilerde beklediğimiz sonuçlara ulaşamadık. Çalışmamızın prospektif olması, hastaları infertil ve fertil diye iki gruba ayırmamız, her hastada TSH, FSH, AMH, AFS, prolaktin ve tiroid oto-antikorlarına bakmamız ve bunların birbiri ile olan ilişkisini araştırmamız çalışmamızın diğer çalışmalara olan üstünlüğüdür. Ancak literatürde bu markırlara ayrı ayrı bakıp değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen, hepsine aynı anda bakıp, birbirleri ile olan ilişkisini değerlendiren çalışma yoktur. Bundan sonraki aşamada bu çalışma geliştirilebilir, örneklem sayısı arttırılabilir veya yeni markırlar (inhibin-B vs.) eklenerek daha net sonuçlara ulaşılabilir.

6. SONUÇLAR

Değerlendirdiğimiz tüm faktörleri irdeleyerek overyan rezervi tanımada nelerin önemli olduğunu gördük. Böylece bize başvuran hastalarda neleri değerlendirmemiz, nelere dikkat etmemiz gerektiğini, hangi hasta grubunun infertilite tedavisinden yarar göreceğini ya da hangi hasta popülasyonun sağlıklı bir gebelik için acele etmesi gerektiğine dair önemli veriler elde ettik. Ayrıca çalışmamız tiroid hastalıklarının infertilitedeki önemini bir kez daha gösterdi ve bu hasta grubuna nasıl yaklaşacağımız ve bunların tedavisinde nasıl bir yol alacağımız konusunda değerli veriler elde ettik.

Çalışmamızda AMH ile FSH arasında ters yönde kuvvetli bir bağlantı bulduk. Artan antral folikül sayısı AMH'nın yüksek seyretmesiyle birlikte izlendi. Artan yaş FSH'yı artırıyor ve AMH düzeyinin düşük seyretmesine eşlik ediyordu. TSH yüksekliğinin prolaktin yükselmesine neden olduğunu bir kez daha gösterdik. Diğer çalışmalardan farklı olarak tiroid oto-antikorlarının infertilite ile ilişkisini araştırdık ve fertil grupta oto-atikoru pozitif olanlarda daha az antral folikül sayısına rastladık. Bunu oto-antikorların over foliküllerini hasarladığı hipotezini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirdik.

Sonuç olarak over rezervini ve infertiliteyi etkileyen değişkenler üzerine önemli veriler elde ettik. Bizim çalışmamızın sınırlılığı örneklemin küçük olmasından kaynaklanmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda vaka sayısı daha fazla tutularak, yeni markırlar (inhibin –B gibi) eklenerek veya FSH, TSH, AMH, AFS ve yaşın olduğu bir formül geliştirilerek overyan rezervi gerçeğe yakın tahmin etmek mümkün olabilir.

7. ÖZET

OVERİAN REZERVİ BELİRLEMEDE FSH, TSH, PROLAKTİN, ANTİ-MÜLLERİAN HORMON, ANTRAL FOLİKÜL SAYISI VE TİROİD OTO-ANTİKORLARININ PREDİKTİF DEĞERİ

Overin fonksiyonel ya da biyolojik yaşını tahmin etmede pek çok metod geliştirilmiştir. Over rezervi kadının reproduktif potansiyelini gösterir, primordial folikül sayısı ve oosit kalitesini yansıtır. Bu rezervin azalması, yaşla ilişkili olmasına rağmen başlangıç zamanı çok değişken olabilmektedir. Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal belirteç ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invazif ve prediktif değeri iyi olmalıdır. Adetin 3. günü bakılan FSH ve E2 değerleri over rezervini gösteren indirekt belirteçlerdir. Fakat normal bazal hormonal değerler over rezervinin normal olduğunu garanti etmez. İleri yaşlarda zaten E2 hipofizer FSH sekresyonu ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle klomifen sitrat challenge test, GnRH agonist stimülasyon testi gibi provakatif testler geliştirilmiştir. Bu testlerin yeterliliği eksojen hormon alımı (GnRH agonist ve antagonistleri, hormonal kontraseptif), endojen hormonlar ve testin zamanlaması gibi nedenlerden dolayı azalmaktadır.

Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bazı araştırmacılar inhibin-B'nin over cevabını tahmin etmede yararlı olduğunu, diğerleri herhangi bir katkısı olmadığını rapor etmişlerdir. Oldukça önemli çalışmaların sonucunda, AMH'nın siklus günü, hormonal değişikliklerden etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır. Biz bu çalışmamızı planlarken over rezervini anlamada non-invaziv bir metod geliştirmeyi amaçladık

Çalışma Haziran 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 44'ü fertil, 44'ü infertil olan toplam 88 hasta ile yapılmıştır. Çalışmamız minimal invaziv, tanımlayıcı ve prospektif bir çalışmadır. Çalışmamız sayesinde over rezervini etkileyen değişkenler üzerine önemli veriler elde ettik. AMH, AFS, yaş TSH, tiroid oto-antikorları en önemli faktörler olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen bu 88 hasta için AMH ile FSH arasında ters yönde bir ilişki saptandı. TSH ile prolaktin arasında da pozitif bir bağlantı bulundu. Yine tiroid oto-antikorlarından anti-TPO ve Anti-hTG arasında pozitif bir bağlantı izlendi. Daha sonra hastaları infertil ve fertil diye irdeledik. Çalışmaya katılan infertil ve fertil hastaların, yaş, E2, AMH, AFS oranları benzer izlendi. Bu örneklemin küçüklüğüne atfedildi. İnfertil hastalarda daha yüksek prolaktin ve TSH Rb Ab düzeyi saptadık. Hem infertil hem de fertil grupta AFS ile AMH arasında pozitif bir bağlantı izlendi. Her iki grup için de FSH ile AMH arasında negatif bir bağlantı vardı. Yüksek FSH düzeyine onla orantılı ama ters yönde düşük AMH düzeyi eşlik etti. Ayrıca infertil grupta yaş ile FSH arasında pozitif bir ilişki saptandı.

Yine infertil grupta yaş ile AMH arasında negatif bir orantı vardı. Ek olarak infertil hastalara da TSH yüksekliğine onunla doğru orantılı olarak prolaktin yüksekliği eşlik etti. Bu ilişkilere fertil hastalarda rastlayamadık. Son olarak tiroid oto-antikorları tek bir değişken olarak alındığında fertil hastalarda tiroid oto – antikor pozitif olan grupta daha düşük AFS saptandı.

Bu tiroid oto-antikorlarının folikülleri hasarlaması hipotezini de desteklemektedir.

Sonuçlarımız bize over rezervini etkileyen değişkenler ile ilgili değerli bilgiler verdi Diğer testlerin limitasyonları ve AMH'nın over rezervi ve cevabını belirlemede yüksek doğruluk oranı dolayısıyla, belki de AMH düzeyi FSH, yaş, AFS, TSH ile kombine edilerek, tanı değeri yüksek olan bir over rezerv belirteci modeli geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Over rezervi, infertilite, fertilité, AMH, AFS, TSH, yaş, oto-antikorlar.

8. ABSTRACT

PREDICTIVE VALUE OF FSH, TSH, PROLACTIN, ANTI-MÜLLERIAN HORMONE, NUMBER OF ANTRAL FOLLICLES AND THYROID AUTO-ANTIBODIES IN DETERMINING THE OVARIAN RESERVE

Several methods have been developed for estimating the functional or biological age of ovary. Ovarian reserve indicates the reproductive potential of women. Ovarian reserve also reflects the number of primordial follicles and oocyte quality. Though the reduction in ovarian reserve is associated with age, its onset may vary a lot. Ideal marker to be used in evaluation of the ovarian reserve should be cost-effective, easy to measure and minimal invasive. The predictive value of the ideal marker should be higher. Follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) values observed on the 3rd day of menstruation are indirect markers that indicate ovarian reserve. In later ages, E2 doesn't have a correlation with pituitary FSH secretion. Thus, provocative tests such as clomiphene citrate challenge test and GnRH agonist stimulation test have been developed. Adequacy of these tests is affected from hormonal intake (GnRH agonists and antagonists, hormonal contraceptives), endogenous hormones and timing of the test.

There are lots of studies for the evaluation of better markers of ovarian reserve. Some researchers report that inhibin-B is useful in estimating the ovarian response whereas others report that it isn't contributive at all. According to the consequences of quite important studies, anti-müllerian hormone (AMH) isn't affected by the day of cycle or hormonal changes. While designating this study, we aimed to develop a non-invasive method in predicting the ovarian reserve.

Study involved a total of 88 patients, 44 being fertile and 44 infertile, who applied to the Akdeniz University, School of Medicine, Gynecology and Obstetrics Department between June 2011 and June 2012. This is a prospective study. We have obtained important data on the variants affecting ovarian reserve. AMH, antral follicle count (AFC), age, TSH, thyroid auto-antibodies were determined as the most significant factors.

An inverse relationship has been found between AMH and FSH for the 88 patients involved in this study. A positive correlation has been determined between TSH and prolactin. A positive correlation has also been observed between anti-thyroid peroxidase antibody and anti-thyroglobulin antibody. Then we examined the patients as fertile and infertile. Age, AFC E2, AMH rates of the infertile and fertile patients involved were found similar, which was then attributed to the smallness of the sample. Higher prolactin and TSH Rb Ab levels were determined in infertile patients. In both groups, a positive correlation was observed between AFC and AMH whereas the correlation between FSH and AMH was negative. High FSH level was accompanied by AMH level which was proportional to it but inversely low. A positive correlation was determined also between age and FSH in the infertile group.

A negative proportion was found also between age and AMH in the infertile group. Additionally, high levels of TSH in the infertile patients was accompanied by high levels of prolactin. These latter stated correlations weren't observed in fertile patients. Lastly, when thyroid auto-antibodies were taken as a single variant, lower AFC was found in the fertile group with high levels of thyroid auto-antibodies. This finding also supports the hypothesis that thyroid auto-antibodies damage the follicles.

Results of the study have provided valuable knowledge regarding the variants that affect ovarian reserve. Due to the limitations of other tests and high accuracy ratio of AMH in determining the ovarian reserve and response, AMH level could have high diagnostic value to determine ovarian reserve when combined with FSH, age, AFC and TSH.

Key words: Ovarian reserve, infertility, fertility, AMH, AFC, TSH, age, auto-antibodies.

9. KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glass NH, Kase RG. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility 6th edition 1999; 84: 171,213,236,1013,1075,1097,1133.
2. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility 7th edition 2007; 1220-1221.
3. Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1994; 62: 1- 11.
4. Kallia S, Aittamaki K, Piltanen T, Veljola R, Liokka A, Vaskivuo TE, Dunkel L, Taponainen JS. Hum Reprod 2012; 27(3): 854-60 Epub 2012 Jan 17.
5. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States; incidence and trends. Fertil Steril 1991; 56(2): 192-3.
6. Demirtürk F, Çalışkan AC. Kadın infertilitesi. İçinde; Erk A, Günalp S(ed): Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Güneş Kitapevi Ankara 2007; 1013-56.
7. Mosher WD, Pratt WF. The demography of infertility in the United States. In: Asch RH, Stubb JWW, eds. Annual progress in reproductive medicine. Park Ridge, Nj: The Parthenon Publishing Group 1993; 37-43.
8. Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. Infert Reprod Med Clin North Am 1994; 5: 283-96.
9. Yao MWM, Schust DJ, Infertility. In: Berek JS (ed): Novak's Gynecology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002; 973-1046.
10. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Folliculogenesis and Ovulation Induction 1999; 37-49.
11. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon indüksiyonu 2000; 24-32, 101.
12. Berek JS. Novak Jinekoloji, 14. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2011; 176.
13. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Norman N. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated folliclestimulating hormone levels. Fertil Steril 1992; 57(4): 819-24.
14. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal FSH level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril 1991; 55: 784-91.
15. Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. Fertil Steril 1990; 54: 297-302.

16. Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12(2): 294-7.
17. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 505-10.
18. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 34(1): 23-9.
19. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001; 22(5): 657-74.
20. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(15): 5464-8.
21. Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müllerian ducts in the rat. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1969; 58(1): 1-19.
22. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3065-71.
23. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211(1-2): 85-90.
24. Sinha YN. Structural variant of prolactin; occurrence and physiological significance. *Endocrin Rev* 1995; 16: 354-69.
25. Jonathan S. Berek, prolaktin anormallikleri. *Novak Jinekoloji*, Bölüm 5, 2004; 13.baskı, 896.
26. Baret KE, Borman SM. Thyroid physiology in Ganong's Review Medical Physiology. 23rd Edition İstanbul: Barış Kitabevi 1996; 23: 391-410.
27. Beers MH, Berkow R. Thyroid Disease in the Merck Manual of Diagnosis and Therapy Seventeenth Edition İstanbul: Nobel Yayıncılık 1999; 17: 81-9.
28. Sadler GP, Clark OH, Schwartz SI, Shires G, Spencer FC (ed), Thyroid and Parathyroid in Principles of Surgery. 7th ed, New York: Mc Graw Hill 1999; 1661-82.
29. İşgör A. Tiroid fizyolojisi. İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahisi 1. Baskı. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık 2000; 1: 69-122.

30. Persani C, Rosetti R, Baroni M, Cacciatore C. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J Autoimmun* 2009 Aug. 33(1): 35-41 Epub 2009 Apr S.
31. Katoni T, Rinsho Byeri. Department of Laboratory Medicine, Miyazaki Medical College. Anti-TPO autoantibodies. 1998; 46: 324-30.
32. Sharma N, Baliarsingh S, Kaushik GG. Biochemical association of hyperprolactinemia in infertile woman. *Clin Lab* 2012; 58(7-8): 805-10.
33. Acharya N, Acharya S, Shukla S, Inamdar SA, Khatri M, Mahajan SN. Gonadotropin levels in hypothyroid women of reproductive age group. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61(5): 550-3. Epub 2011 Oct 26.
34. Fiçioğlu C, Yıldırım G, Attar R, Kumbak B, Yeşildağlar N. The significance of the number of CGG repeats and autoantibodies in premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(6): 776-82. Epub 2010 Feb 12.
35. Twig G, Shina A, Amithal H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3): J275-81. Epub 2012 Jan 3.
36. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(2): 108-14. Epub 2011 Jan 18.
37. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1998; 69: 474-7.
38. Meden-Vrtovec H. Ovarian aging and infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 5-8.
39. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Repro Update* 2002; 8: 141-54.
40. Geugeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age related changes of population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early growing follicles in ageing women. *Biol Reprod* 1994; 50: 653-63.
41. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-51.
42. Banci L, Broekmans F, Eijkemans M, De long F, Habbema D, Velde E. Predictors in poor ovarian response in in vitro fertilisation: a prospective study comparing basal markers for ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.

43. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, Mc Neilly AS, Anderson RA. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down regulation. *Hum Reprod* 2003; 18: 35-44.
44. Muttukrishna S, Mc Garrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti- müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *Int J Obstet and Gynecol* 2005; 112: 1384-90.
45. Riggs RM, Duran H, Baker MW, Kimble TD, Hobeika E, Yin L, et al. Assessment of ovarian reserve with antiMüllerian hormone: a comparison of the predictive value of antimüllerian hormone, follicle stimulating hormone, inhibin B and age. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 202e1-202.e8.
46. Hendriks DJ, Mol BW, Bansci LF, te Velde ER, Broeksmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
47. İdiş N, Görgen H. İnfertil hastalarda anti-mülleryan hormon ve inhibin –B düzeyi ile over rezervinin değerlendirilmesi. *İstanbul* 2008.
48. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN. Anti- Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Molecular and Cellular Endocrinol* 2003; 211: 85-90.
49. Van Rooij LA, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema DF, de Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Reprod Endocrinol* 2005; 83: 979-87.
50. 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: 357–62.
51. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R and Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol FSH and LH on day 3. *Human Reprod* 2003; 18: 323-7.
52. Christine L. Cook, Yong Siow, Amy G.Brenner. Relationship between serum müllerian inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycysticovary syndrome and normal women. *Fertility And Sterility* 2002; 77(1): 141-6.
53. Annemarie de Vet, Joop S. E. Laven, Frank H. de Jong. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002; 77(2): 357-62.

54. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullarian inhibiting substance is an growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; 88: 539-46.
55. Kwee J, Elting MW, Schars R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schomaker J. Comparison of endocrine tests wit the respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: result of prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18: 1422-7.
56. Singer T, Barad DH, Weghofer A. Correlation of antimullerian hormone and baseline follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. In pres.
57. Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F, Carmona F. Day 5 inhibin B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1499-504.
58. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000; 15(11): 2341-6.
59. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H. Inhibin B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2818-21.
60. Banesi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
61. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J. Serum anti-Müllerian 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): 323-7.
62. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP. Early folliculer serum müllerian-inhibiting substanse levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-71.
63. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. Aprospectieve assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003; 80(2): 350-5.
64. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Long FH, te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.
65. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti- mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103-7.
66. Usta T, Oral E. Is the measurment of anti-müllerian hormone essential. *Curr Opin Obset Gynecol* 2012; 24(3): 151-7.

67. Fong SL, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ et al. Serum Anti-Müllerian hormone levels in healthy females. A nomogram ranging from infancy to adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97: 12.
68. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, van Rooji IA, de Vet A, Themmen AP, Laven JS, de Jong FH, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJ. Anti-müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2532-9.
69. Kallio S, Aittomäki K, Piltonen T, Veijola R, Liakka A, Vaskivuo TE, Dunkel L, Tapanainen JS. Anti-Müllerian hormone as a predictor of follicular reserve in ovarian insufficiency: special emphasis on FSH-resistant ovaries. *Hum Reprod* 2012; 27(3): 854-60.
70. Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, Schuh-Huerta SM, Sternfeld B, Reijo-Pera RA, Cedars MI. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 238-43.
71. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1673-80.
72. La Marca A, Spanda E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, Volpe A. Normal serum Anti-müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163(2): 180-4.
73. Barnhart K, Osheroff J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10(3): 227-32.
74. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004; 19(4):893-8.
75. deKoning CH, Benjaminns T, Harms P, Hamburg R, van Montfrans JM, Gramall J, et al. The distribution of FSH receptor isoforms related to basal FSH levels in subfertile women with normal menstrual cycles. *Hum Reprod* 2006; 21(2): 443-6.