

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SERUM VE FOLİKÜL SIVISINDA ANTİMÜLLERYAN HORMON SEVİYESİNİN
İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) BAŞARISININ BELİRLENMESİNDEKİ
ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan Faruk BUYRU

İSTANBUL

NİSAN 2010

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SERUM VE FOLİKÜL SIVISINDA ANTİMÜLLERYAN HORMON SEVİYESİNİN
İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) BAŞARISININ BELİRLENMESİNDEKİ
ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan Faruk BUYRU

İSTANBUL

NİSAN 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sinan Berkman ve sayın hocam Prof. Dr. Hasan Faruk Buyru'ya; laboratuvar çalışmasında araştırmama katkıda bulunan Doç. Dr. Yıldız İyidoğan'a; annem, babam, ağabeyim ve sevgili eşim Dr. Hale Göksever'e; İnfertilite laboratuvarımızda görev yapan klinik embryologlar Gözde Köksal ve Bilge Özsaid'e, infertilite bölümümüzde çalışan tüm hemşire ve personele; arkadaşlarım Dr. Cenk Yaşa ve Dr. Özgüç Takmaz'a desteklerinden ötürü çok teşekkür ederim.

Dr. Engin Çelik

2010

İÇİNDEKİLER

Önsöz	V
İçindekiler	V
Tablolar	VI
Kısaltmalar	VII
Özet	VIII
Summary	V
Giriş	1
Genel Bilgiler	2
Gereç ve Yöntem	13
Bulgular	17
Tartışma	31
Sonuç	36
Kaynaklar	37
Özgeçmiş	49

TABLÖLAR

Tablo 1: Demografik, sonografik ve hormonal özelliklerin dağılımı	17
Tablo 2: Yaş, AMH, Bazal AFS, Bazal FSH ve Toplanan Oosit Sayıları arasındaki ilişki	18
Tablo 3: Klinik gebeliğe göre değerlendirmeler	21
Tablo 4: Klinik gebelik öngörmede kullanılan parametrelerin ROC analizi	22
Tablo 5: Ovaryen yanıt durumlarına göre değerlendirmeler	24
Tablo 6: Toplanan oosit sınıflamasına göre AMH değerlendirmesi	26
Tablo 7: AMH için çeşitli noktalardaki tanı tarama testi sonuçları	27
Tablo 8: Kötü ovaryen yanıtli hastalarda AMH serum ve folikül düzeyleri için AUC	27
Tablo 9: ROC analizi sonucu bulunan AMH serum eşik değerine göre hasta özellikleri	29
Tablo 10: Kötü ovaryen yanıtli hastalarda AFS için Area Under Curve	30
Tablo 11: Bazı araştırmalardaki serum AMH eşik değerleri	34

KISALTMALAR

AFS	Antral follikül sayısı
AMH	Antimülleryan hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
LH	Lüteinize edici hormon
HSG	Histerosalpingografi
YÜT	Yardımcı üreme tekniği
GnRHα	Gonadotropin releasing hormon agonisti
EFORT	Eksojen FSH over rezerv testi
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
hMG	Human menopozal gondotropin
hCG	Human koryonik gonadotropin
TESE	Testiküler sperm ekstraksiyonu
ICSI	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
NCSS	Number Cruncher Statistical System
PASS	Power Analysis and Sample Size
bFSH	Bazal FSH
bAFS	Bazal AFS
İVF	İn vitro fertilizasyon
TGF- β	Transforming büyüme faktörü:
TSH	Tiroid stimüle edici hormon

ÖZET

SERUM VE FOLİKÜL SIVISINDA ANTİMÜLLERYAN HORMON SEVİYESİNİN İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) BAŞARISININ BELİRLENMESİNDEKİ ROLÜ

Toplumda yaşanan sosyoekonomik değişimler çocuk sahibi olma yaşının ilerlemesine ve buna bağlı olarak infertilite kliniklerine başvuran ileri yaşta hasta sayısının artmasına yol açmıştır. Artan yaşla birlikte oosit sayısı ve kalitesi düşmekte, dolayısıyla yardımcı üreme tekniklerinin başarısının azaltmaktadır. Bu çalışmada amacımız in vitro fertilizasyon (İVF) tedavisi uygulanan hastalarda, serum ve folikül sıvısında bakılan antimülleryan hormon seviyelerinin infertilite tedavisinin başarısını öngörmede değerini belirlemektir.

Çalışmamıza Eylül 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Birimine başvuran ve infertilite değerlendirmeleri sonucunda İVF tedavisi planlanan 30 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Kontrollü ovaryen stimülasyona kötü ovaryen yanıt 5'in altında oosit toplanması olarak tanımlandı.

Araştırmamızda serum antimülleryan hormon (AMH) düzeyi ile toplanan oosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı. Klinik gebelik öngörmede serum AMH, folikül AMH, bazal antral folikül sayısı, bazal folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyesi anlamlı saptanmadı. Kötü ovaryen yanıt saptanan 9 olguda serum AMH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük, bazal FSH seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Serum AMH düzeyi ile kötü ovaryen yanıt arasında yapılan ROC analizinde AUC 0,775 (%95 Cİ p:0.019 0,604 – 0,946) olarak bulundu. Kötü ovaryen yanıt için serum AMH eşik değeri 0,37 ng/ml olarak saptandı. Serum AMH seviyesi 0,37 ng/ml altında bulunan hastaların bazal FSH seviyesi anlamlı derecede yüksek, antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı anlamlı derecede düşük saptandı.

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM AND FOLLICULAR LEVELS OF ANTI_MULLERIAN HORMONE IN IN VITRO FERTILIZATION (IVF) TREATMENT

Socioeconomic changes in society lead to increase maternal age. Decreasing oocyte quality and quantity with age negatively affects infertility treatment. In this research, our main purpose is serum and follicular anti-mullerian hormone levels in evaluation of infertility treatment.

Our study included 30 infertile patients who applied İstanbul University İstanbul School of Medicine Obstetrics and Gynecology Department Infertility Division between September 2009 – March 2010. Poor response was identified as less than 5 oocyte picked-up in controlled ovarian stimulation.

In our research, positive correlation was found between serum AMH levels and number of oocyte picked-up. Serum AMH, follicular AMH, basal antral follicle count, basal FSH levels did not have statistically significant relationship with clinical pregnancy. Serum AMH levels were found lower and basal FSH levels were found higher among 9 poor responders. Area under curve was found 0,775 (95% CI p:0,019 0,604 – 0,946) in serum AMH levels through poor responders. Serum AMH cut-off value was calculated 0,37 ng/ml for poor responders. Basal FSH levels were found increased, antral follicle count and number of oocyte picked-up were found decreased among patients who had serum AMH levels below 0,37 ng/ml.

GİRİŞ

Çiftlerin %10 – 15'ini etkileyen infertilite sorunu, son yirmi yılda toplumda yaşanan sosyoekonomik değişimler sonucu çocuk sahibi olma yaşının ilerlemesine ve buna bağlı olarak infertilite kliniklerine başvuran ileri yaşta hasta sayısının artmasına yol açmıştır (1). Artan yaşla birlikte oosit sayısı ve kalitesi düşmekte, dolayısıyla yardımcı üreme tekniklerinin başarısının azalmasına neden olmaktadır (2). Overlerde bulunan oositlerin sayını ve kalitesini ölçmek için over rezerv testleri kullanılmaktadır. Tedavilerin yüksek maliyeti, yan etkileri ve hasta açısından zorlukları göz önüne alındığında uygun hasta seçimi ve uygun prognoz belirlenmesinin oldukça önemli olduğu görülmektedir. Over rezerv testleri infertilite ile ilgili olarak hastaların prognozu yanında tedavi protokolünün uygulanmasını da etkilemektedir. Günümüzde over rezerv testleri olarak adlandırılan biyokimyasal ve radyolojik belirteçlerin rutin olarak öncelikle ileri yaş grubu olmak üzere yardımcı üreme teknikleri kullanılacak tüm hastalara uygulanması önerilmektedir (3).

Bu çalışmada amacımız in vitro fertilizasyon tedavisi uygulanan hastalarda antimülleryan hormonun tedavinin başarısını belirlemedeki ve diğer over rezerv testleriyle karşılaştırılmasındaki önemini vurgulamaktır.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin %10 – 15'ini etkilemektedir. Fekundabilite; tek menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığıdır. Normal çiftlerde bu değer %25 olarak kabul edilmektedir. Fekundite ise tek menstrüel siklusta canlı doğum elde edilebilmesi olarak tanımlanmaktadır (4).

Son yirmi yıl içinde infertilite konusunda bazı önemli değişiklikler olmuştur. Medya ve sağlık sisteminin de etkisiyle infertilite kliniklerine başvurularda artış olmuş, değişen sosyoekonomik faktörler nedeniyle daha az fertil olan ileri yaş grubu kadınların gebelik arzuları artmıştır (5). Yapılan çalışmalarda genç kadınlarda infertilite %2-3 olarak izlenirken, 40 yaş üzerinde %33 civarındadır, 45 yaş üzerindeki kadınların ise hemen hemen tamamı infertildir (6).

İnfertilite değerlendirme

Hastaların öyküleri alınırken, menstrüel siklus, infertilite süresi, alışkanlıkları, cerrahi ve medikal öyküsü hakkında bilgi alınır. Fizik muayenede jinekolojik muayene dışında tiroid ve meme muayenesi, vücut kitle indeksi ölçümü de yapılmalıdır.

İnfertilite nedenleri; ovulatuvar bozukluk (%15), tuba – peritoneal bozukluk (%35), erkek faktörü (%35), nedeni açıklanamayan (%10) ve daha nadir olarak servikal ve uterin patolojiler (%5) olarak sayılmaktadır (7).

Ovulatuvar bozukluk

Değişik metodlar tanıda uygulanabilir. Bu metodların birbirlerine üstünlükleri fazla değildir fakat bazıları basit, noninvazif ve ucuz iken diğerleri tam tersine karmaşık ve pahalı yöntemlerdir.

Bazal Vücut Isısı: Amaç her sabah vücut ısısı ölçülerek progesteronun termojenik etkisinden yararlanılarak ovulasyonun saptanmasıdır. Ovulatuvar sikluslarda bifazik patern izlenir ve progesteronun 5 pg/ml üzerine çıktığı dönemde veya ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra ısı artışı belirgindir (8).

Serum Progesteron Düzeyi: Beklenen menstruasyondan 1 hafta önce progesteron seviyesinin 10 ng/ml üzerinde olması ovülasyonu destekler (9).

Üriner luteinize edici hormon (LH) Ölçümü: Sabah ilk idrarda LH ölçümüne dayanır. Luteinize edici hormon artışını takiben 48 saat içerisinde ovülasyon gerçekleşmektedir (10).

Endometriyal Biyopsi: Endometrium estrogenin etkisiyle foliküler evrede proliferatif özellikler gösterir, ovulasyon gerçekleşmesi halinde korpus luteumdan salgılanan progesteronun etkisiyle sekretuar özellikler gösterir. Bu nedenle, endometriyal biyopsi siklusun luteal evresinde alınan örneğin incelenmesi esasına dayanır. İnvazif bir girişim olması nedeniyle kronik anovulasyonlu kadınlarda hiperplazinin ekarte edilmesi amaçlı ve kronik endometrit şüphesi olması halinde kullanılması önerilmektedir (11).

Servikal Bozukluk

Servikal mukus vagina ve ejakulatta spermli yakalayarak diğer seminal proteinlerden ayırır, anormal morfolojideki spermli filtre eder, spermli için rezervuar görevi yapar. Estrojen servikal mukus üretimini ve akışkanlığını artırırken, progesteron tam tersi etki göstermektedir.

Post koital test (Sims Hühner testi); servikal mukusun ovulasyondan hemen önce ilişkidenden sonra 2 - 12 saat içerisinde değerlendirilmesidir. Mukusun fiziksel özellikleri, vizkozitesi (spinbarkeit testi), ferning testi (cama yayılarak eğrelti otu manzarasına bakılması), motil sperm araması esasına dayanır. Bu testle ilgili olumsuz sonuçların en sık

nedeni yanlış zamanda uygulanmasıdır. Servisit, servikal cerrahi öyküsü ve klomifen sitrat kullanımı testi negatif olarak etkilemektedir. Mikroskopik incelemede hareketsiz veya pıhtılaşmış sperm izlenmesi halinde antisperm antikorlar araştırılabilir (12).

Uterin Bozukluk

Fertiliteyi olumsuz etkileyebilecek uterin anomali, myom, intrauterin adezyon, endometriyal polip ve kronik endometrit uterusu ait patolojiler olarak sayılmaktadır.

Konjenital uterin anomalilerden uterus septus dışında fertiliteye etkisi kanıtlanmış patoloji bulunmamaktadır (13). Leiomyomlar ise submüköz olması veya endometriumu deplase etmesi yada tubal interstisyumu tıkaması halinde fertiliteyi etkilemektedir (14). İntrauterin adezyonlar çoğunlukla gebelik sonrası girişimler sonrası (% 89) oluşmakta, nadiren myomektomi veya tüberküloz sonrası gelişmektedir (15). Endometriyal polipler 2 cm üzerinde olması veya semptom vermesi halinde infertilite nedeni olarak sayılmaktadır (16). Kronik endometrit ise fonksiyonel uterin patoloji olarak klamidy ve mikoplazma enfeksiyonları sonrasında oluşabilir (17).

Uterin patolojilerin değerlendirilmesinde histerosalpingografi (HSG), transvaginal sonohisterografi ve histereskopi kullanılmaktadır.

Histerosalpingografi: Uterin kavitenin boyutu, şekli ve tubaların durumu hakkında bilgi vermektedir. Uterin anomali, adezyonlar, submüköz myom ve polip tanısında kullanılmaktadır. Uterusa ait patolojilerde sensitivitesi %98, spesifitesi %35, pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değeri %8 olarak bulunmuştur (4).

Transvaginal Ultrason ve Sonohisterografi: Uterus ve overlerin görüntüsü sağlanırken normal tubalar izlenememektedir. Uterin anomali ayırımında HSG'den üstündür. Submüköz myom ile polip ayırımında ve adezyon tayininde histereskopiye benzer başarı elde edilmiştir (18).

Histeroskopi: İntrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren altın standart yöntemdir (19).

Tubaperitoneal Bozukluk

İnfertilitenin yaklaşık %30 – 35'inden sorumludur. Pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik, endometriozis, tubal cerrahi risk faktörleri olarak sayılmaktadır. Bir kez akut pelvik inflamatuvar hastalık geçirenlerde %10 - 12, iki episod sonrası %23 - 25 ve üç episod sonrası %54–75 oranında tubal infertilite oluşmaktadır. Tanıda HSG, sonohisterografi ve laparoskopi kullanılmaktadır.

Histerosalpingografi: Menstruasyon bitiminden 2 - 5 gün sonra uygulanır. Yağ ve su bazlı kontrast madde kullanılması ile ilgili bazı çalışmalarda yağlı kontrast madde kullanımını takiben daha yüksek gebelik oranları saptanmış olmasına rağmen kabul edilen görüş aralarında fark olmadığıdır. Histerosalpingografide tıkanıklık izlendiğinde %60 olasılıkla tubalar normal iken, tıkanıklık izlenmediği durumlarda tubaların kapalı olma ihtimali %6 olarak bulunmaktadır (4, 20).

Sonohisterografi: Uterusa verilen sıvıların tubalardan geçerek Douglas'ta birikmesi yoluyla tubaların değerlendirilmesi esasına dayanır (18).

Laparoskopi: Tubaperitoneal patolojilerin kesin tanısında kullanılmaktadır. Kromopertubasyon sonrası tubalar değerlendirilir ve patolojiler tedavi edilebilir (21).

Over Rezerv Testleri

İleri yaşta gebe kalma isteğinin artışı, ovaryen follikül havuzunun boyutu ve kalitesini tanımlayan over rezerv testlerinin ölçümünü zorunlu kılmıştır. Maliyet, lojistik, yardımcı üreme tekniğine (YÜT) bağlı riskler ve çiftlerin prognozlarının belirlenmesinde ve YÜT sonuçlarıyla karşılaştırılmasında en önemli klinik belirteçlerdir.

- Yaş,
- Bazal estradiol,
- Bazal FSH,
- İnhibin-B,
- Antimülleryan hormon,
- Klomifen sitrat stimülasyon testi,
- Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRHa) stimülasyon testi,
- Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT),
- Antral follikül sayısı (AFS),
- Over hacmi,
- Over kan akımı,
- Over biyopsisi.

Yaş: Yardımcı üreme tekniklerinde elde edilen başarı yaş arttıkça azalmaktadır. Yaşlı kadınlarda oosit ve embryo sayısı ve implantasyon şansı düşüktür (22).

Fetal yaşamda germ hücreleri mitozla hızla çoğalarak 16. – 20. gebelik haftasında 6 – 7 milyon oogonia oluşmaktadır. Bu noktadan sonra apoptozis artmaktadır. Doğumda oosit sayısı 1 – 2 milyon iken pubertede 300000 – 500000'e kadar düşmektedir. Kadınlarda ortalama 37 – 38 yaşlarından sonra apoptozis hızında artış olmakta ve yaklaşık 10 yıl sonra menopoza girilmektedir (4, 23).

İlerleyen yaşla birlikte diğer over rezerv testlerinde de değişiklikler başlamaktadır. Chuang ve ark. yapmış olduğu bir araştırmada 1045 İVF siklusunda 35 yaş altında, yaştan FSH değerinden daha anlamlı derecede İVF başarısını gösterdiğini saptamışlardır (24).

Bazal Estradiol: Foliküler evrenin başlangıcında bakılan estradiol seviyeleri, ovaryen rezervin indirekt belirteci olarak kullanılmaktadır. Yaşla birlikte azalan over rezervi ile overden salgılanan inhibitör hormonların etkisinden kurtulan FSH artmakta ve yükselen FSH hormonuna cevap olarak estradiol miktarı artmaktadır. Yüksek estradiol seviyeleri feedback mekanizmasıyla FSH seviyelerini baskılayarak yanlış negatif sonuçlar bulunabilmektedir. Evers ve ark. estradiol seviyesinin 60 pg/ml üzerinde olanlarda yüksek siklus iptali ve toplanan oosit sayısında azalma saptamıştır. Fratelli ve ark. ise bazal estradiol 20 pg/ml altında ve 80 pg/ml üzerinde olan kadınlarda daha yüksek siklus iptali olduğunu saptamışlardır (25).

Bazal Serum FSH: Erken folliküler evrede bakılan FSH düzeyleri over rezerv testleri içerisinde en sık kullanılan testlerden biridir. Aschrafti ve ark. 212 İVF siklusunda FSH düzeyleri 15 IU üzerinde olan kadınlarda, daha az oosit toplandığını ve siklus iptalinin daha fazla olduğunu saptamıştır (26).

Lettrie ve ark. FSH'nın moleküler izoformlarının glikozilasyonunda farklılıklar nedeniyle foliküler dinamikleri etkileyerek oosit kalitesini azalttığını göstermişlerdir (27).

Luna ve ark. 35 yaş altı yüksek FSH düzeyleri (13 IU/ml üstü) olan kadınlarda, daha yaşlı fakat FSH düzeyleri normal olan kadınlardan daha yüksek gebelik oranları olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle genç hastalarda FSH düzeylerini yorumlarken dikkatli olunmasını önermişlerdir (28).

Sikluslar arası farklılıklarının olması, FSH seviyelerini ölçen antikor testleri arasında farklılıklar olması ve infertilite prognozunu belirlemede belirgin bir eşik değerinin olmaması bazal serum FSH değerinin klinik olarak önemini azaltmaktadır (29).

İnhibin B: Overde granuloza ve teka hücrelerinden salgılanan, transforming büyüme faktörü (TGF- β) ailesinde yer alan dimerik glikoprotein yapıda, primer olarak görevi FSH salgılanmasını inhibe etmek olan hormondur. İnhibin A ve B olmak üzere iki ayrı tipi bulunmaktadır. İnhibin B büyümekte olan oositlerden salgılanırken; inhibin A dominant folikülden salgılanmaktadır. İnhibin B normal ovulatuvar sikluslarda FSH seviyeleriyle ters orantılı olarak foliküler evrenin ortasında granuloza hücrelerinin artan kitlesiyle doğru orantılı olarak en yüksek seviyesine çıkmaktadır (30).

Tinkaen ve ark. 24 – 40 yaşları arasında infertil kadınlarda inhibin B seviyesinin FSH düzeyi ile negatif; antral folikül sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (31). Seifer ve ark. serum inhibin B seviyelerinin 45 pg/ml olanlarda daha yüksek estrojen cevabı olduğunu ve daha fazla oosit toplandığını göstermişlerdir (32).

Bazal inhibin B seviyelerinin yüksek yanlış pozitif sonuçları nedeniyle YÜT başarısını göstermede değeri azalmıştır (30).

Klomifen Sitrat Stimölasyon Testi: Test menstrual siklusun 3. gün FSH düzeyleri ölçölmesini takiben 5. ile 9. günleri arasında 100 mg klomifen sitrat kullanölmasını takiben 10. günde FSH düzeyinin tekrar ölçölmesiyle yapılmaktadır. Klomifenin pituiter reseptörlerde estrojeni antagonize ederek FSH düzeylerini arttırması sonrası oluşın foliküllerden salgılanan estradiölün FSH'yı baskılamasına dayanmaktadır (33).

20 yıldan uzun süre önce Navot ve ark. tarafından ilk kez uygulanmıştır. Bazal ve stimölle FSH düzeylerinin toplamının 26 IU/ml üzerinde olması olumsuz olarak yorumlanmıştır (34). Loumaye ve ark. yaptıkları çalışmada FSH seviyelerinin toplamının 22,5 IU/ml üzerinde olmasını kötü prognoz olarak saptamışlardır (35).

Franco ve ark. ise klomifen sitrat stimölasyon testinin sensivitesinin bazal FSH seviyesinden düşük olduğunu göstermişlerdir (36).

Gonadotropin Salgölatici Hormon Agonisti Stimölasyon Testi: Gonadotropin salgölatici hormon agonisti uygulanması sonrasındaki ilk 24 saatte parlama (flare-up effect) etkisiyle estradiöl ve inhibin B seviyelerinde artış olmasını esas alan dinamik over rezerv testidir.

Scheffer ve ark. GnRHa uygulanmasının ardından bakılan estradiöl ve inhibin B seviyelerinin bazal değlerlerinden daha anlamlı şekilde over rezervini gösterdiğini saptamışlardır (37). Hendriks ve ark. 57 infertil kadında yaptıkları çalışmada GnRHa stimölasyon testini inhibin B ve antral foliköl sayısından daha anlamlı bulmuşlardır (38).

Gonadotropin salgölatici hormon agonisti stimölasyon testinin yüksek maliyetli olması ve gebelik planlanmadan analogların kullanölması nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (30).

Eksojen FSH Ovaryen Rezerv Testi (EFORT): Menstrual siklusun 3. gününde 300 IU rekombinan FSH'nın subkütan olarak uygulanmasını takiben 24 saat sonra estradiol ve inhibin B seviyesinin ölçülmesiyle hesaplanmaktadır. Kwee ve ark. EFORT'un toplanan oosit sayısını öngörmede klomifen sitrat stimülasyon testinden daha iyi olduğunu göstermişlerdir (39).

Antral Folikül Sayısı: Transvaginal ultrason ile overlerdeki 10 mm'den küçük foliküllerin menstrüel siklusun başında sayılmasıyla uygulanan bir testtir.

Scheffer ve ark. antral folikül sayısının diğer biyokimyasal belirteçlerden (estradiol, FSH ve inhibin B) daha iyi bir over rezerv testi olduğunu göstermiştir (37). Elgindy ve ark. antral folikülleri 2 – 5 mm ve 6 – 10 mm olarak iki grupta değerlendirdiği çalışmasında 5 mm altında bulunan folikül sayısının yaşla birlikte azalırken, büyük foliküllerin sayısının 45 yaşına kadar değişmediğini saptamışlardır (40). Haadsma ve ark. 6 mm altındaki folikül sayısının tüm over rezerv testleri ile pozitif korelasyon gösterirken, daha büyük foliküllerin sadece over hacmi ve inhibin B ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır (41). Chang ve ark tarafından YÜT sikluslarında yapılan bir çalışmada antral folikül sayısını <4, 4-10, >10 olarak gruplandırmış; bu 3 grupta sırasıyla siklus iptal oranları %68.8, %5.3, %0 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada antral folikül sayısı arttıkça gebelik oranları artmış, AFS <4 olan olgularda gebelik elde edilememiştir (42).

Over Hacmi: Stimüle olmamış overlerin transvaginal ultrason ile hacminin hesaplanmasına dayanmaktadır. Over hacmi 3 cm³ altı değerlerde ise olumsuz prognoz olarak değerlendirilmektedir. Synop ve ark. 261 kadında yaptıkları bir araştırmada over hacmi ile estrojen seviyesi, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranı arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır (43).

Elgindy ve ark. 37 yaşına kadar over hacminin, overyen kötü yanıtı göstermediğini savunmuşlardır (40). Over hacmindeki belirgin değişim daha çok postmenopozal dönemde olmaktadır (44).

Over Kan Akımı: Transvaginal ultrason yardımıyla over stroması ve perifoliküler over dokusunun kan akımının doppler ile ölçülmesiyle hesaplanmaktadır. Shrestha ve ark. 34 infertil kadında yaptıkları çalışmada yüksek perifoliküler kan akımı bulunanlarda gebe kalma oranlarını anlamlı olarak fazla tespit etmişlerdir (45). Kim ve ark. kontrollü ovaryen stimülasyon yapılan 99 hastada overin stromal arterindeki kan akımlarının Doppler incelemesinde düşük pulsatility indeksinin yüksek gebelik oranını predikte ettiğini göstermişlerdir (46).

Over Biyopsisi: Üreme potansiyelini belirlemede anatomik açıdan en belirleyici faktörün primordial folikül sayısı olması nedeniyle öne sürülen invazif over rezerv testidir. Birim hacimdeki over folikül sayısının histolojik olarak hesaplanması esası ile ölçülür.

Lambalk ve ark. over patolojisi bulunmayan hastalara yapılan cerrahiden sonra spesimenlerin histolojik olarak incelenmesinde primordial foliküllerin over dokusu içerisinde farklı yoğunluklarda olması ve invazif bir yöntem olması nedeniyle over biyopsisini önermemektedirler (47).

Antimülleryan Hormon: Transforming büyüme faktörü β ailesinden, dimerik glikoprotein yapıda bir hormondur. Erkeklerde sertoli hücrelerinden salgılanarak paramezonefrik kanalların oluşmasını engeller. Dişilerde ise primordial folikülün olduğu 36. gebelik haftasından sonra ilk defa tespit edilebilir. Puberteye kadar düşük seviyelerde ölçülebilen bu hormon, puberte ile daha yüksek seviyelerde ölçülür. Başlıca primordial ve preantral foliküllerden salgılanmaktadır (48).

Antimülleryan hormonun dişilerde tam olarak biyolojik rolü anlaşılamasa da ovaryen steroid sentezi ve folikül çağrılmasında (recruitment) düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (49).

Antimülleryan hormon, primordial hücrelerde pregranulosa hücreleri üzerinde etki ederek çağrılan folikül sayısını sınırlı tutar. Farelerde AMH geni üzerinde yapılan çalışmalarda; AMH geni olmayan (knock-out) farelerin bir siklusta kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla antral folikül oluştuğu ve aynı zamanda daha erken foliküler rezervin tükendiği gösterilmiştir. Durlinger ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada düşük AMH reseptörü olan folikülün dominant folikül olarak seçildiğini bulmuşlardır (50).

Antimülleryan hormon, klinik olarak inaktif ovaryen primordial folikül havuzunu gösterdiği için over rezerv testleri içinde önemli bir yere sahiptir. Diğer biyokimyasal belirteçlerden farklı olarak menstrüel siklus içerisinde varyabilitesi çok düşüktür. Fanchin ve ark. sikluslar arasında da AMH'nın FSH, inhibin B ve estradiolden farklı olarak sikluslar arasında seviyesinde farklılık olmadığını saptamışlardır (51).

Cerrahi menopoş geçiren kadınlarda AMH seviyeleri saptanmaması sadece overden salgılandığının bir kanıtıdır. Vet ve ark. daha önce düzenli menstrüel sikluslu olan kadınların ölçülen AMH değerlerinin menopoş sonrası düştüğünü göstermiştir (52).

Muttukrishna ve ark. 38 yaş üstü, FSH değeri 10 IU/ml üzerinde olan, kötü over yanıtı hikayesi bulunan hastalarda FSH, AMH ve inhibin B seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada gonadotropinlere yanıtı en iyi gösteren belirteci AMH olarak saptamışlardır (53).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Populasyonu:

Çalışmamıza Eylül 2009 ile Mart 2010 ayları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Birimine başvuran ve infertilite değerlendirmeleri sonucunda İVF tedavisi planlanan 30 hasta dahil edilmiştir. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Tüp bebek tedavisi için başvuran çiftler çalışma hakkında bilgilendirilerek onam alınmıştır. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca (3.9.2010 tarihli 2502 sayılı) çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Çalışma Düzeni:

Hastaların genel fizik ve jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra infertiliteye neden olan faktörlerin araştırılması için uygun testler istenmiştir. Her hastadan rutin olarak menstrüel siklus 3. günü yapılan hormon profili (FSH, LH, Estradiol, Progesteron, Prolaktin, Tiroid stimüle edici hormon) ve histerosalpingografi istenmiştir. Eşlerinden sperm tahlili ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Bölümü'nden konsültasyon istenmiştir. Antimülleryan hormon dışındaki kan örnekleri her hasta için ayrı olarak biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Antimülleryan hormon analizi için alınan kan örnekleri folikül aspirasyon günü polipropilen tüplere alınarak 3000 devir/dakikada santrifüj edilmiş ve -180°C'de saklanmıştır. Tüm hastalara tedavi öncesi siklusun erken foliküler fazında (mentrüasyonun 2 veya 3. günü) bazal transvajinal ultrasonografi yapılmış ve uterus boyutları, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçülmüştür. Bazal sonografik değerlendirme ve folikül gelişimi takibi tüm hastalarda General Electric marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz' lik vajinal prob kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 18-45 yaşlar arasında olmak
- 2) Tiroid, adrenal gibi diğer endokrin bozuklukların olmaması
- 3) Geçirilmiş over cerrahisi olmaması

Hormon Ölçümleri

Antimülleryan hormon ölçümleri kantitatif olarak “ Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)” yöntemiyle (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, U.S.A) gerçekleştirildi. Ölçülebilir en düşük AMH değeri 0,017 ng/ml olarak tespit edilmiş olup 0,144 ng/ml’de intra-assay değişkenlik (CV) % 4.6, inter-assay değişkenlik % 5.2 olarak bildirilmiştir.

Hasta Değerlendirilmesi ve IVF Protokolleri

Hastaların ilk değerlendirilmesinden sonra yaş, menstrüel siklus düzeni, antral folikül sayısı ve bazal FSH düzeyleri göz önüne alınarak GnRH agonist ile uzun protokol veya GnRH antagonist pitiüter supresyon protokollerinden uygun olanı belirlendi.

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti uzun luteal protokol uygulanan olgularda gonadotropin başlanmadan önceki siklusun mid-luteal fazında (21.gün) 1 - 0.5 mg/gün leuprolide asetat (Lucrin flakon® 1mg Abbott, Türkiye) başlandı. Siklusun 3.gününde, estradiol seviyesi 50 pg/ml altında ise hastalara uygun dozda gonadotropin başlandı. Leuprolide asetat dozu yarıya düşürülerek gonadotropin tedavisi boyunca aynı dozdan devam edildi.

Antagonist protokol uygulanan olgular pitiüter supresyon yapılmaksızın menstrüel siklusun 3. günü hormonal ve sonografik olarak değerlendirildi. Sonografik olarak foliküler yada korpus luteum kisti saptanmayan ve hormon düzeyleri normal sınırlarda olan hastalara siklusun 3. gününden başlayarak uygun dozda gonadotropin stimülasyonuna başlandı. Önde giden folikül 13 mm çapa ulaştığında cetrotorelix 0,25 mg/gün s.c (Cetrotide flakon®, Merck Serono, İstanbul, Türkiye) veya Orgalutran başlanarak hCG gününe kadar gonadotropinlerle birlikte kullanıldı. Tüm hastalarda gonadotropin dozu bireysel olarak belirlenmiştir. 150 - 450

IU/gün rekombinant FSH (Gonal-f® RFF Pen -folitropin alfa injection, Merck Serono, İstanbul, Türkiye; Puregon® Schering-Plough İstanbul, Türkiye) veya hMG (Menogon 75 U ampul, Ferring, İstanbul, Türkiye veya Merional 75 IBSA, İstanbul, Türkiye) tek başına veya kombine olarak maksimum doz 450 IU/ gün olacak şekilde uygulanmıştır. Folikül gelişiminin takibi amacıyla gonadotropin tedavisinin 5. gününde ultrasonografi sonucuna göre gonadotropin doz ayarlaması yapılmıştır. Kötü ovaryen yanıt kriteri olarak < 5 oosit toplanması olarak belirlenmiştir. Ultrasonografik takipler sonucunda iki veya daha fazla folikül >17 mm olduğunda rekombinant hCG (Ovitrelle® PreFilled Syringe-choriogonadotropin alfa injection, 250 mikrogram, Merck Serono, İstanbul, Türkiye) uygulanmıştır. Hasta takip formlarına her kontrolde folikül sayısı ve endometrium kalınlığı kaydedilmiştir.

Yumurta Toplanması, Embriyo Gelişimi ve Embriyo Transfer İşlemleri:

Hastalara hCG uygulamasını takiben 35 - 36 saatler arasında anestezi altında, litotomi pozisyonunda üzerinde çift lumenli 17 mm ve 30 cm boyutlarında oosit aspirasyon iğnesi bulunan transvajinal yoldan oosit toplama işlemi uygulanmıştır. İlk follikül aspiratından elde edilen folikül sıvısı AMH ölçümü için 3000 devir /dakikada santrifüj edilerek – 180 °C’de saklanmıştır. Oosit toplama işlemi sonrasında elde edilen oositlere uygun laboratuvar işlemleri yapılmış ve sadece metafaz II maturasyon gösteren oositlere fertilizasyon işlemi uygulanmıştır. Aynı gün hastanın eşinden mastürbasyon yoluyla elde edilen spermier likefaksiyon sonrası sayı ve motilitesi değerlendirilmiş ve swim-up yada gradient yöntemlerinden uygun olanı kullanılarak sperm hazırlanmıştır. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilen sperm örnekleri ise gradient yöntemi ile hazırlanmıştır. Her hastada kocasının spermier kullanarak sadece intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile fertilizasyon işlemi yapılmıştır. Fertilizasyon ertesi gün embriyoloji laboratuvarında değerlendirilmiş ve embriyo gelişimine bağlı olarak 3 gün sonra ultrason eşliğinde embriyo transferi uygulanmıştır. Hastanın yaşı ve elde edilen embriyoların sayısı ve kalitesi göz önüne alınarak 1-3 arası embriyo transfer edilmiştir. Üçten fazla embriyonun geliştiği olgularda öncelikle grade 1-2 embriyolar transfer için tercih edilmiştir. Tüm hastalara luteal destek sağlamak amacıyla yumurta toplama gününden 1 gün sonra başlayarak intravajinal progesteron jel (Crinone® %8 gel, Merck Serono, İstanbul, Türkiye) uygulanmıştır. Ayrıca tüm hastalara yumurta toplama gününden başlayarak embriyo transfer gününe kadar günde iki kez oral doksisisiklin 100 mg tedavisi başlanmıştır.

Gebelik Tanımı ve Tespiti

Embriyo transferinden 11 gün sonra serumda β - HCG tayini yapılarak gebelik tespit edilmiştir. β - HCG pozitif gelmesine rağmen ultrasonda gestasyonel kese gözlenmeden kaybedilen olgular biyokimyasal gebelik olarak değerlendirilmiştir. β - HCG testi pozitif gelen hastalara iki hafta sonra ultrasonografi yapılmış ve ultrasonografik olarak gestasyonel kese varlığı klinik gebelik olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel kese gözlendikten sonra olan düşükler klinik abortus olarak değerlendirilmiştir.

İstatistik Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Klinik gebelik ve overyan yanıtı ilişkin parametrelerin cut off noktasını saptama ROC analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Eylül 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Bölümü'nde toplam 30 olgu ile yapılmıştır. Olguların 24'i (%80) primer infertil olgu; 6'sı (%20) ise sekonder infertil olgudur. Olguların 11'i (%36) açıklanamayan infertilite, 15'i (%50) erkek faktörü, 4'ü (%14) tubaperitoneal faktör saptanmıştır. 24 hastada antagonist protokolü (%80); 6 hastada long protokol (%20) kullanılmıştır.

Toplanan oosit sayısına göre 5'in altında olan olgular kötü ovaryen yanıt şeklinde tanımlanmış olup 9 olguda (%30) bu durum saptanmış; iyi ovaryen yanıt ise 21 (%70) olguda görülmektedir.

Tablo 1: Demografik, sonografik ve hormonal özelliklerin dağılımı

	Min-Max	Ort±SD (Medyan)
Yaş (yıl)	24-43	31,80±4,67
İnfertilite Süresi (yıl)	1-20	5,30±4,71
Antral Folikül Sayısı	2-16	9,23±3,11 (10)
Bazal FSH (mIU/ml)	3,2-19,4	6,87±3,17 (6,35)
Bazal E2 (pg/ml)	19,2-138,0	46,07±24,46 (39,55)

Olguların yaşları 24 ile 43 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 31,80±4,67'dir.

İnfertilite süreleri 1 ile 20 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süre 5,30±4,71 yıldır.

Antral folikül sayıları 2 ile 16 arasında değişmekte olup, ortalaması 9,23±3,11; medyanı 10'dur.

Bazal FSH (bFSH) düzeyleri 3,2 ile 19,4 mIU/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 6,87±3,17 mIU/ml; medyanı 6,35 mIU/ml'dir.

Bazal estradiol düzeyleri 19,2 ile 138 pg/ml arasında değişmekte olup, ortalaması $46,07 \pm 24,46$ pg/ml; medyanı 39,55 pg/ml'dir.

Tablo 2: Yaş, AMH, Bazal AFS (bAFS), Bazal FSH ve Toplanan Oosit Sayıları arasındaki ilişki

	Yaş		bFSH		Toplanan Oosit		bAFS	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AMH Serum	-0,017	0,929	-0,297	0,111	0,412	0,024*	0,243	0,196
AMH Folikül	-0,035	0,856	-0,026	0,890	0,105	0,581	0,125	0,511
Yaş	-	-	-0,072	0,706	-0,133	0,485	-0,122	0,521
bFSH	-	-	-	-	-0,480	0,007**	-0,424	0,019*
Toplanan Oosit	-	-	-	-	-	-	0,377	0,040*
<i>r: Spearman's rho korelasyon katsayısı</i>					<i>p: Anlamlılık düzeyi</i>			

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Antimülleryan hormon serum ile yaş, bFSH ve bAFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p > 0,05$); AMH serum ile toplanan oosit sayısı arasında pozitif yönde %41,2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$).

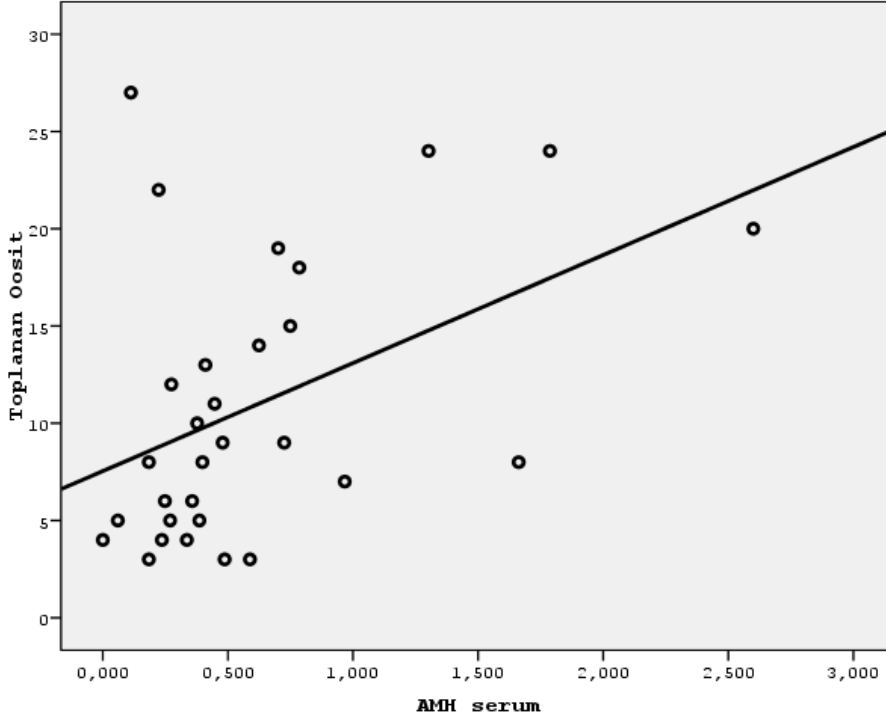
Antimülleryan hormon folikül ile yaş, bFSH, toplanan oosit sayısı ve bAFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Yaş ile bFSH, toplanan oosit sayısı ve bAFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

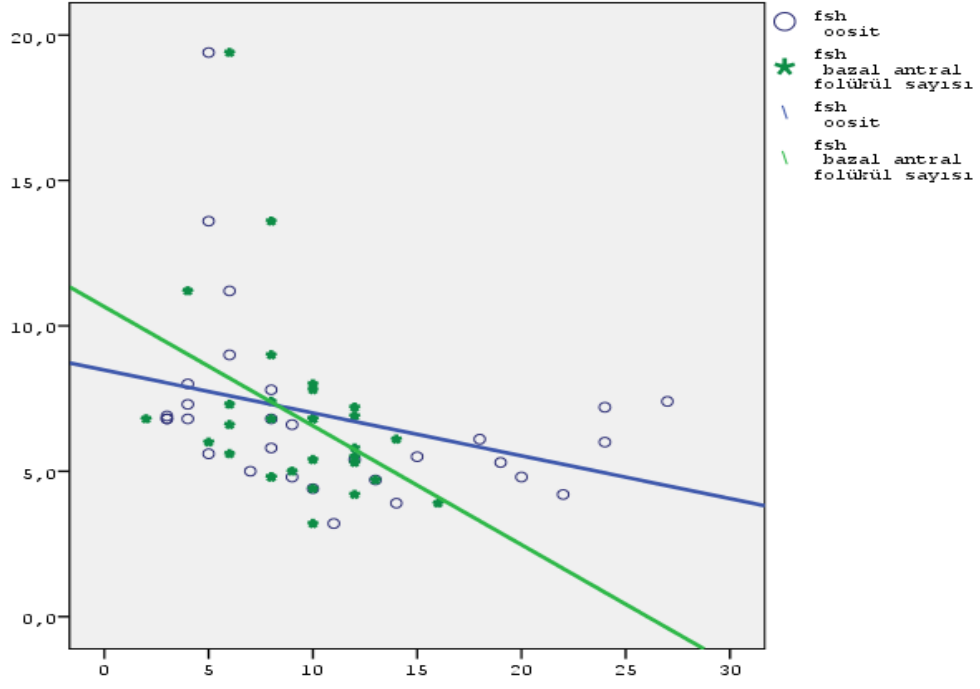
Bazal FSH ile toplanan oosit sayısı arasında negatif yönde %48 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$).

Bazal FSH ile AFS arasında negatif yönde %42,4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

Toplanan oosit sayısı ile bAFS arasında pozitif yönde %37,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).



Şekil 1: AMH serum düzeyi ile toplanan oosit ilişkisi



Şekil 2: Bazal FSH ile toplanan oosit ve antral folikül sayısı arasındaki ilişki

KLİNİK GEBELİĞE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 3: Klinik gebeliğe göre değerlendirmeler

	Klinik Gebelik		<i>p</i>
	Yok (n=22)	Var (n=8)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
AMH Serum (ng/ml)	0,50±0,42 (0,40)	0,86±0,85 (0,54)	0,447
AMH Folikül (ng/ml)	1,18±1,21 (0,81)	1,49±1,12 (0,96)	0,298
^a Yaş (yıl)	32,14±4,91	30,88±4,12	0,523
Bazal AFS	8,86±3,10 (8,5)	10,25±3,10 (11)	0,219
Bazal FSH (mIU/ml)	7,12±3,44 (6,8)	6,20±2,32 (5,55)	0,344
Bazal E2 (pg/ml)	40,30±16,19 (34,35)	61,95±36,07 (48,6)	0,063
İnfertilite Süresi (yıl)	5,55±5,07 (3,5)	4,63±3,77 (4)	0,836
hCG günü ≥17 mm Folikül Sayısı	2,0±2,0 (1,5)	3,63±2,82 (3)	0,063
hCG günü 14-16 mm Folikül Sayısı	3,64±2,80 (3)	5,13±2,53 (5)	0,118
hCG günü 10-13 mm Folikül Sayısı	3,0±2,72 (2,5)	2,75±3,19 (2)	0,969
Metafaz II Oosit Sayısı	8,18±6,68 (5,5)	9,63±3,16 (9)	0,185
Toplanan Oosit Sayısı	9,77±7,22 (7,5)	13,88±6,47 (14)	0,107
^a Endometriyum Kalınlığı (mm)	9,69±1,82	8,81±1,58	0,237

Mann-Whitney U test kullanıldı

^a*Student t test*

Klinik gebelik görülme durumuna göre AMH serum düzeyleri, AMH folikül sayıları, yaşlar, bAFS düzeyleri, bFSH düzeyleri, bazal estradiol düzeyleri, infertilite süreleri, metafaz II oosit sayıları, toplam oosit sayıları ve endometriyum kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Klinik gebelik görülme durumuna göre hCG günü ≥ 17 mm, 14-16 mm ve 10-13 mm folikül sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4: Klinik gebelik öngörmede kullanılan parametrelerin ROC analizi

	Area	Std. Error(a)	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Upper	Lower
AMH serum	0,594	0,127	0,43	0,344	0,842
AMH folikül	0,630	0,107	0,28	0,419	0,841
Yaş	0,446	0,114	0,65	0,221	0,670
FSH	0,383	0,122	0,33	0,143	0,623

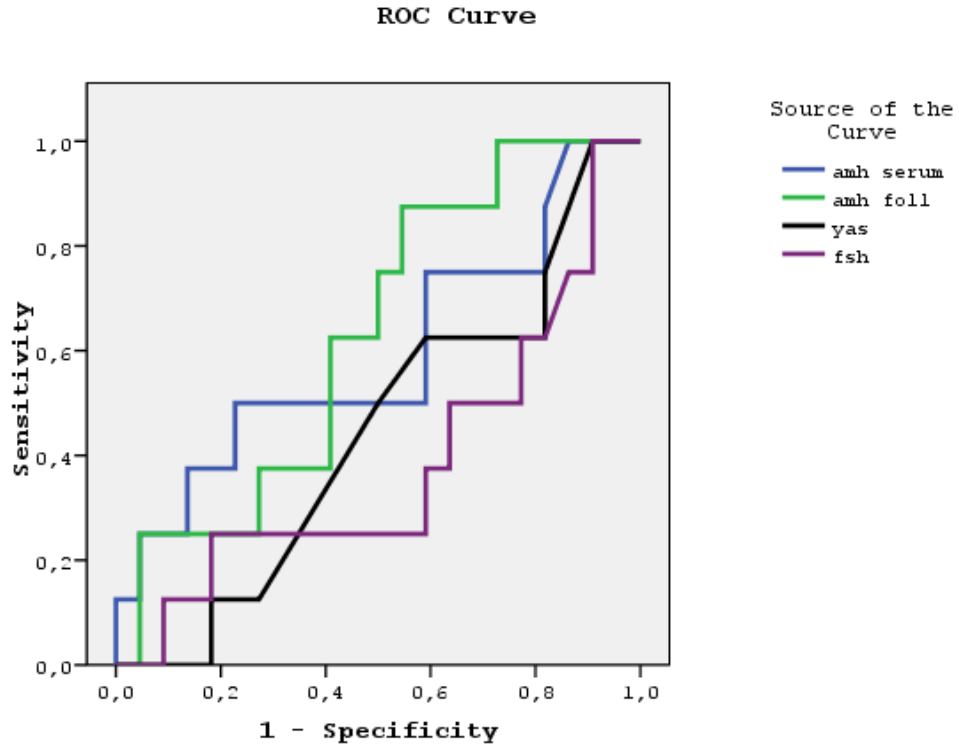
Antimülleryan hormon serum için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %59,5 standart hatası %12,7 olarak saptanmıştır.

Antimülleryan hormon folikül için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %63,0 standart hatası %10,7 olarak saptanmıştır.

Yaş için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %44,6 standart hatası %11,4 olarak saptanmıştır.

Bazal FSH için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %38,3 standart hatası %12,2 olarak saptanmıştır.

Buna göre klinik gebelik öngörmede en iyi sonucu AMH folikül göstermektedir. Ancak bu değer de istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 3: Klinik gebelik öngörmede kullanılan parametrelerin ROC Eğrisi

OVARYEN YANIT DURUMLARINA GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 5: Ovaryen yanıt durumlarına göre değerlendirmeler

	Kötü Ovaryen	Normal Ovaryen	<i>p</i>
	Yanıt (n=9)	Yanıt (n=21)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
AMH Serum (ng/ml)	0,28±0,19 (0,27)	0,73±0,63 (0,48)	0,017*
AMH Folikül (ng/ml)	1,04±0,64 (0,87)	1,36±1,34 (0,91)	0,722
^a Yaş (yıl)	33,22±2,28	31,19±5,32	0,155
Bazal AFS	7,56±2,96 (8)	9,95±2,95 (10)	0,070
Bazal FSH (mIU/ml)	9,02±4,52 (6,9)	5,95±1,85 (5,5)	0,010*
Bazal E2 (pg/ml)	43,27±19,45 (39,8)	47,28±26,67 (39,3)	0,824
İnfertilite Süresi (yıl)	7,56±6,0 (8)	4,33±3,81 (3)	0,150
hCG günü ≥17 mm Fol. Sayısı	1,0±0,87 (1)	3,05±2,48 (3)	0,006**
hCG günü 14-16 mm Fol. Sayısı	2,11±1,53 (2)	4,86±2,79 (4)	0,010*
hCG günü 10-13 mm Fol. Sayısı	2,22±1,09 (2)	3,24±3,25 (2)	0,854
Mann-Whitney U test kullanıldı ^a Student t test * <i>p</i> <0,05 ** <i>p</i> <0,01			

Ovaryen yanıt durumlarına göre AMH serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0,05); normal ovaryen yanıt görülen olguların AMH serum düzeyleri kötü ovaryen yanıt görülen olgulardan anlamlı yüksektir.

Ovaryen yanıt durumlarına göre AMH folikül düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05).

Ovaryen yanıt durumlarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Ovaryen yanıt durumlarına göre bFSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$); kötü ovaryen yanıt görülen olguların bFSH düzeyleri normal ovaryen yanıt görülen olgulardan anlamlı yüksektir.

Ovaryen yanıt durumlarına göre bazal estradiol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Ovaryen yanıt durumlarına göre infertilite süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Ovaryen yanıt durumlarına göre hCG günü ≥ 17 mm folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$); normal ovaryen yanıt görülen olguların hCG günü ≥ 17 mm folikül sayıları kötü ovaryen yanıt görülen olgulardan anlamlı yüksektir.

Ovaryen yanıt durumlarına göre hCG günü 14-16 mm folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$); normal ovaryen yanıt görülen olguların hCG günü 14-16 mm folikül sayıları kötü ovaryen yanıt görülen olgulardan anlamlı yüksektir.

Tablo 6: Toplanan oosit sınıflamasına göre AMH değerlendirmesi

Toplanan oosit	AMH (serum)		AMH Folikül	
	Ort ± SD	Medyan		
< 5 oosit	0,28±0,19	0,27	1,04±0,64	0,87
≥ 5 oosit	0,73±0,63	0,47	1,37±1,34	0,91
<i>p</i>	<i>0,019*</i>		<i>0,700</i>	
<i>Mann Whitney U test</i>	<i>*p<0,05</i>			

Toplanan oosit sınıflamasına göre AMH serum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Oositi 5 ve üzerinde olan grubun AMH düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.

Toplanan oosit sınıflamasına göre AMH folikül ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Serum AMH anlamlılığından yola çıkarak; serum AMH düzeyleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Antimülleryan hormon için cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 7: AMH için çeşitli noktalardaki tanı tarama testi sonuçları

AMH (serum)	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.
0,25	85,71	44,44	78,26	57,14
0,3	76,19	55,56	80,00	50,00
0,37	71,43	66,67	83,33	50,00
0,4	61,90	77,78	86,67	46,67
0,45	52,38	77,78	84,62	41,18
0,5	47,62	88,89	90,91	42,11
0,6	47,62	100,00	100,00	45,00
0,7	38,10	100,00	100,00	40,91
0,9	23,81	100,00	100,00	30,43

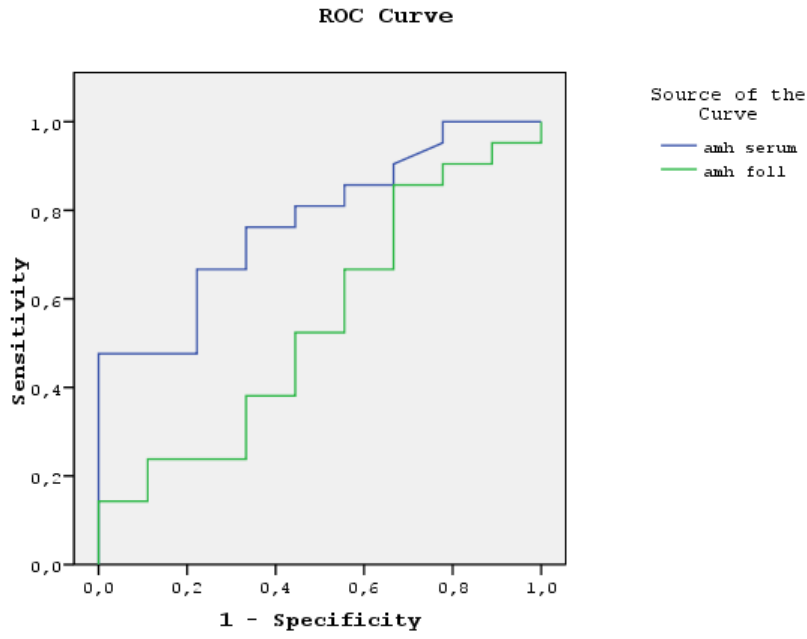
Serum AMH düzeyi 0,37 ve üzerinde olan olgularda 5 ve üzeri oosit yakalamada duyarlılık % 71,43; özgüllük % 66,67; pozitif kestirim değeri %83,33 ve negatif kestirim değeri %50 olarak saptanmıştır.

Tablo 8: Kötü ovaryen yanıtı hastalarda AMH serum ve folikül düzeyleri için Area Under Curve

	Area	Std. Error(a)	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Upper	Lower
AMH serum	0,775	0,087	0,019*	0,604	0,946
AMH folikül	0,545	0,118	0,700	0,313	0,777

Serum AMH için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %77,5 standart hatası %9 olarak saptanmıştır.

Antimülleryan hormon folikül için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %54,5 standart hatası %11 olarak saptanmıştır.



Şekil 4: Kötü ovaryen yanıtı hastalarda AMH serum ve folikül düzeyleri için ROC eğrisi

Tablo 9: ROC analizi sonucu bulunan AMH serum eşik değerine göre hasta özellikleri

AMH serum	AMH < 0,37	AMH > 0,37	<i>"p</i>
	(ng/ml)	(ng/ml)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
^a Yaş (yıl)	32,11±5,69	31,33±2,67	0,663
Bazal FSH (mIU/ml)	8,07±4,00 (7,05)	6,07±2,25 (5,75)	0,046*
Antral Folikül Sayısı	7,83±3,12 (8)	10,17±2,81 (10)	0,048*
Metafaz II Oosit Sayısı	7,17±6,93	9,50±5,14	0,078
Toplam Oosit Sayısı	8,83±7,76 (5,5)	12,22±6,60 (10,5)	0,042*
^a Student t test	["] Mann Whitney U test	* <i>p</i> <0,05	

Serum AMH düzeyi cut off noktasına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p>0,05$).

Serum AMH düzeyi 0,37'nin altında olan olgularda bazal FSH düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Serum AMH düzeyi 0,37'nin altında olan olgularda bazal antral folikül sayıları anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

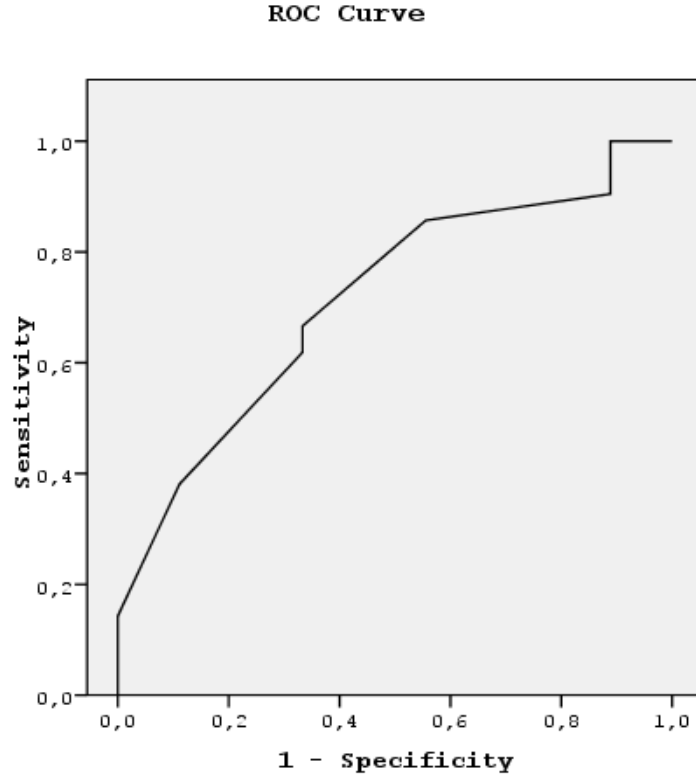
Metafaz II oosit sayıları AMH 0,37 üzerindeki grupta yüksek olarak saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Toplam oosit sayıları AMH 0,37'nin üzerinde olan olgularda altındakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 10: Kötü ovaryen yanıt hastalarda AFS için Area Under Curve

Area Under the Curve				
AFS				
Area	Std. Error(a)	p	95% Confidence Interval	
			Upper	Lower
0,714	0,100	0,067	0,518	0,911

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %71,4 standart hatası %10,0 olarak saptanmıştır.



Şekil 5: Kötü ovaryen yanıt hastalarda AFS için ROC eğrisi

TARTIŞMA

Kadınların eğitim seviyesinin artması ve daha fazla sayıda kadının çalışma yaşamına katılmış olması; ilk gebelik yaşının batılılaşmış ülkelerde artmasına neden olmuştur (54). Bu nedenle son 30 yılda yardımcı üreme teknikleri artan biçimde infertil çiftlerde uygulanmaktadır. Fertilité başta azalan over rezervi nedeniyle 30 yaşından sonra hızla düşmektedir. İlerleyen yaşla birlikte over rezervindeki bu azalma bireyler arasında farklılıklar göstermesi nedeniyle over rezerv testlerinin önemini arttırmıştır (55).

İdeal over testi sadece oosit sayısının değil, aynı zamanda kalan oositlerin kalitesini de belirlemelidir. Oosit sayısının direkt olarak ölçümü mümkün olmadığı için çalışmamızda da kullandığımız indirekt oosit sayısı ve kalitesini belirten indirekt testler geliştirilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada in vitro fertilizasyon tedavisinin başarısında anti mülleryan hormonun yerini ve diğer over rezerv testleriyle olan ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda over rezerv belirteçleri olarak bazal FSH, bazal estradiol, antral folikül sayısı, yaş, serum AMH ve folikül AMH düzeyleri değerlendirildi.

Araştırmamıza katılan hastalar siklusun 3.günü bakılan FSH, estradiol ve transvajinal ultrason ile hesaplanan antral folikül sayısı ile değerlendirilerek uygun dozda gonadotropinler GnRH agonist uzun protokol veya GNRH antagonist kısa protokol başlandı.

Yapılan istatistiki değerlendirmede serum AMH değeriyle toplanan oosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.412$, $p:0.0024$). Muttukrishna ve arkadaşlarının 69 hastada yaptıkları çalışmada serum AMH seviyesi ile toplanan oosit sayısı arasında linear regresyon analizi sonrası anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0.69$, $p<0.001$) (56).

Çalışmamızda folikül sıvısında bakılan AMH düzeyleri ile toplanan oosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:0.105$, $p:0.581$). Fanchin ve arkadaşlarının 37 hastada yaptıkları çalışmada küçük ve büyük foliküllerde ölçülen AMH seviyesi ile toplanan oosit sayısı arasında anlamlı ilişki olduğunu saptanmıştır (küçük folikül $r:0.31$, $p<0.05$ ve büyük folikül $r:0.56$ $p<0.003$) (57).

Araştırmamızda siklusun 3.günü bakılan bazal FSH düzeyleri ile toplanan oosit sayısı ($r: -0.48$, $p:0.007$) ve bazal antral folikül sayısı ($r: -0.424$, $p:0.019$) arasında ters korelasyon gösteren anlamlı ilişki saptanmıştır. Scott ve arkadaşlarının 441 hasta ile yaptıkları çalışmada bazal FSH düzeyi ile toplanan oosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (58).

Chang ve arkadaşları 149 İVF siklusunu içeren çalışmalarında bazal serum FSH ile bazal AMH arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (42).

Çalışmamızda bazal antral folikül sayısı ile toplanan oosit sayısı arasında ilişki olduğu bulunmuştur ($r: 0.377$, $p: 0.040$). Ng ve arkadaşlarının 128 olguda yaptıkları çalışmada toplanan oosit sayısı ile bazal antral folikül sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.361$, $p< 0.01$) (59).

Araştırmamızda sekiz (%27) klinik gebelik elde edilmiştir. Klinik gebeliği öngörmeye baktığımız hiçbir belirtecin anlamlı olarak değeri olmadığı saptanmıştır. Wu ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada 60 infertil kadının FSH, estradiol, AMH, antral folikül sayısı, inhibin B, yaş ve toplanan oosit sayısını değerlendirmişler ve bizim çalışmamızdan farklı olarak bazal antral folikül sayısı, serum AMH düzeylerinin klinik gebelik elde edilen grupta anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (60).

Çalışmamızda klinik gebeliği öngörmeye anlamlılığa en yakın belirteç bazal estradiol seviyesi ($p:0.063$) olarak görülmektedir. Klinik gebelik saptanan olgularda daha yüksek bazal estradiol seviyesi saptanmıştır. Smootrich ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 225 hastada bakılan bazal estradiol seviyesinin yükselmesinin gebelik sonuçlarını olumsuz olarak etkilediği bulunmuş ve estradiol seviyesi 100 pg/ml üzerinde olan hastalarda hiç gebelik elde edilememiştir (61). Çalışmamızda anlamlı olmasa da farklı bir sonuç elde edilmesinin nedeni olarak her iki alt grup için ortalama estradiol seviyelerinin 80 pg/ml'in altında kalması olarak düşünülmüştür.

Araştırmamızda klinik gebeliği öngörmeye serum AMH, folikül sıvısı AMH, yaş ve bazal FSH düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan en fazla folikül sıvısındaki AMH seviyesi olarak saptanmıştır (AUC: 0.63). Diğer parametreler sırası ile serum AMH (AUC: 0.594), yaş (AUC: 0.446), FSH (AUC:0.383) olarak bulunmuştur.

Broekmans ve arkadaşları yaptıkları metanalizde over rezerv testlerini İVF sonuçları açısından değerlendirmişlerdir. Yapılan analizin sonucunda over rezerv testlerinin klinik gebeliği öngörmede çok kısıtlı değere sahip olduğunu saptanmıştır (62).

Yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları incelenirken kötü over yanıtını tanımlamada farklı değerler tanımlanmıştır. İVF siklusunun iptali, matür folikül sayısı, bazal FSH seviyesi, toplanan matür oosit sayısı veya hastanın yaşının kırkın üzerinde olması gibi farklı çalışmalarda farklı değerler kullanılmıştır. (63, 64, 65, 66). Çalışmamızda antral folikül sayısının beşin altında olmasını kötü ovaryen yanıt olarak belirledik.

Araştırmamızda kötü ovaryen yanıt dokuz olguda (%30) saptanmış olup bu olgularda serum AMH düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (OR 0.775, %95 Cİ, 0.604 – 0.946, p: 0.019). Van Rooij ve arkadaşları 119 hastada yaptıkları çalışmada kötü ovaryen yanıt toplanan oosit sayısının dördün altında olması veya siklusun iptali olarak tanımlamışlar ve bu çalışmada serum AMH ile kötü ovaryen yanıt arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (OR 0,82, %95 Cİ, 0,75 – 0,90, p< 0.01) (67).

Çalışmamızda folikül sıvısında bakılan AMH seviyesi ile kötü ovaryen yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken artan bazal FSH düzeyleri ile kötü ovaryen yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Creus ve arkadaşları 40 iptal edilen İVF siklusunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarında bazal FSH seviyelerinin anlamlı olarak yük olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada bazal FSH düzeylerinin kötü ovaryen yanıt belirlemede yaştan daha iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır (68). Yaptığımız çalışmada yaşla kötü ovaryen yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Araştırmamızda serum AMH düzeyi ile kötü ovaryen yanıt arasında anlamlı ilişki bulunması nedeniyle ROC analizi ve tanı tarama testleri ile serum AMH seviyesi için en yüksek özgüllük ve duyarlılığın olduğu 0.37 ng/ml değeri eşik değer (cut off) olarak saptanmıştır. Serum AMH için bu eşik değerinde duyarlılık %71.4, özgüllük %66.6, pozitif prediktif değer %83.3, negatif prediktif değer %50.0 olarak hesaplanmıştır. Serum AMH için farklı eşik değerler tablo 11’de gösterilmektedir.

Tablo 11: Bazı araştırmalardaki serum AMH eşik değerleri

Arařtırmalar	Serum AMH eşik değeri (ng/ml)	Siklus sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
Muttukrishna ve ark. (56)	0.10	69	0.76	0.88	0.68	0.92
Penarrubia ve ark. (69)	0.69	80	0.40	0.92	0.62	0.82
Ebner ve ark. (70)	1.66	141	0.69	0.86	0.63	0.89
Tremellen ve ark. (71)	1.13	75	0.80	0.85	0.67	0.92
Mcliveen ve ark. (72)	1.25	84	0.58	0.75	0.76	0.57
Freour ve ark. (73)	1.30	69	0.44	1.00	1.00	0.92
Smeenck ve ark. (74)	1.40	80	0.62	0.73	0.32	0.91
Nakhuda ve ark. (75)	0.35	66	0.91	0.82	0.71	0.95
Nelson ve ark. (76)	0.14	340	0.38	0.99	0.87	0.90
Barad ve ark. (77)	0.50	76	0.87	0.84	0.85	0.86
Riggs ve ark. (78)	0.83	123	0.82	0.79	0.27	0.98
Nardo ve ark. (79)	1.00	165	0.87	0.67	0.21	0.98
Gnoth ve ark. (80)	1.26	132	0.97	0.41	0.36	0.98

Broer ve arkadaşlarının serum AMH düzeyinin infertilite değerlendirilmesinde kullanımı ile ilgili yaptığı incelemede kötü over yanıtı olan bazı hastaların gebelik ihtimali olması nedeni ile kötü over yanıtını belirlemede özgüllüğün daha fazla önemli olduğunu belirtmişler ve daha düşük eşik değerlerin kullanımını önermişlerdir (81).

Çalışmamızda serum AMH düzeyinin 0.37 ng/ml altında olan hastalarda bazal FSH ve antral folikül sayısı anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

ROC analizinde kötü over yanıtı belirlemede serum AMH seviyesinden sonra en değerli parametre antral folikül sayısı olduğu (OR 0.714, %95 Cİ, 0.518 – 0.911, p:0.067) hesaplanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Broer ve arkadaşlarının yaptığı serum AMH düzeyinin değerlendirildiği 13 ve antral folikül sayısının değerlendirildiği 17 çalışmanın metanalizinde antral folikül sayısı ile serum AMH arasında kötü ovaryen yanıtı belirlemede farklılık saptanmamıştır (OR -0.63, -0.67, %95 Cİ, p:0.73) (82).

SONUÇ

Çalışmamızda toplanan oosit sayısı ile serum AMH değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Serum AMH ile yaş, bazal FSH veya antral folikül sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda folikül sıvısında bakılan AMH düzeyi ile yaş, bazal FSH, antral folikül sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Araştırmamızda serum AMH ile folikül sıvısında bakılan AMH arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda klinik gebelik elde edilen hastalarda serum AMH, folikül AMH, yaş, bazal FSH, bazal estradiol ve endometrium kalınlığı; klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda klinik gebeliği öngörmeye anlamlı olmamasına rağmen en değerli parametre olarak folikül sıvısında bakılan AMH düzeyi bulunmuştur.

Araştırmamızda 5'in altında oosit toplanması kötü ovaryen yanıt olarak değerlendirilmiştir. Kötü ovaryen yanıtı değerlendirmede serum AMH düzeyi anlamlı olarak düşük bulunurken; bazal FSH düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kötü ovaryen yanıt ile folikül sıvısında AMH, yaş ve antral folikül sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda kötü ovaryen yanıtı belirlemede serum AMH düzeyi için eşik değer 0,37 ng/ml olarak saptanmış olup bu eşik değerinde serum AMH düzeyi %71 duyarlı, %67 özgül olarak bulunmuştur.

Araştırmamızda serum AMH düzeyi 0,37 ng/ml altında olan hastalarda antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı; serum AMH düzeyi 0,37 ng/ml üzerinde olanlardan anlamlı derecede düşük, bazal FSH seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec; 14(6): 605-21.
2. Ledger WL. Demographics of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2009; 18 Suppl 2: 11-4.
3. Johnston RJ, Wallace WH. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug; 53(2): 296–302.
4. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7th edition. 2005. 1013 – 67.
5. Ziebe S, Devroey P; State of ART 2007 Workshop Group Assisted reproductive technologies are an integrated part of national strategies addressing demographic and reproductive challenges. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec; 14(6): 583 - 92.
6. Geng L, Li W, Li X, Qin L, Xiao Z, Li S. Controlled ovarian hyperstimulation interventions in infertile women aged 40 years or older undergoing in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Sep; 106(3): 193 - 7.
7. Fortner, Kimberly B. Szymanski, Linda M; Fox, Harold E; Wallach, Edward E. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*, 3rd Edition, 2007, 384-393.
8. Corson SL. Evaluation of the subfertile couple: the fine points. *Int J Fertil Womens Med*. 2001 Nov-Dec; 46(6): 309-14.

9. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1990 Mar; 75(3 Pt 1): 412 - 6.

10. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol.* 1996 Jan; 87(1): 13 – 7.

11. Haney AF. Endometrial biopsy: a test whose time has come and gone. *Fertil Steril.* 2004 Nov; 82(5): 1295 – 6.

12. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar; 162(3): 615 – 20.

13. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008 Sep-Oct; 14(5): 415-29.

14. Ezzati M, Norian JM, Segars JH. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Womens Health (Lond Engl).* 2009 Jul; 5(4): 413 - 21.

15. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update.* 2001 Nov - Dec; 7(6): 567 - 76.

16. Silberstein T, Saphier O, van Voorhis BJ, Plosker SM. Endometrial polyps in reproductive - age fertile and infertile women. *Isr Med Assoc J.* 2006 Mar; 8(3):192-5.

17. Czernobilsky B. Endometritis and infertility. *Fertil Steril*. 1978 Aug; 30(2): 119 – 30.

18. Case AM, Pierson RA. Clinical use of sonohysterography in the evaluation of infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Aug; 25(8): 641 – 8.

19. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence - based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Dec; 20(6): 953 - 75. Epub 2006 Nov 20.

20. Steinkeler JA, Woodfield CA, Lazarus E, Hillstrom MM. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. *Radiographics*. 2009 Sep - Oct; 29(5): 1353 - 70.

21. Naz T, Hassan L, Gulmeen, Nighat F, Sultan S. Laparoscopic evaluation in infertility. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Nov; 19(11): 704 – 7.

22. Gindoff PR, Jewelewicz R. Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril*. 1986 Dec; 46(6): 989 - 1001.

23. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009 Aug ;30(5): 465 - 93. Epub 2009 Jul 9.

24. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle - stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003 Jan; 79(1): 63 - 8.

25. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol - 17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle - stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 1010–4.

26. Ashrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 53 – 7.

27. Letterie GS, Lee JS, Padmanabhan V. Assessment of ovarian reserve by using the follicle - stimulating hormone isoform distribution pattern to predict the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 86: 1547 – 9.

28. Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Moderately elevated levels of basal follicle - stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2007; 87: 782 – 7.

29. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve -- should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod.* 2006 Nov; 21(11): 2729 - 35.

30. De Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet.* 2008 Jul; 25(7): 311 - 22. Epub 2008 Aug 5.

31. Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 109 – 13.

32. Seifer DB, Lambert Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110 – 4.
33. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006 Oct; 86(4): 807 - 18.
34. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*. 1987 Sep 19; 2(8560): 645 – 7.
35. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990; 53: 295 – 301.
36. Franco RC, Ferriani RA, Moura MD, Reis RM, Ferreira RA, de Sala MM. Evaluation of ovarian reserve: comparison between basal FSH level and clomiphene test. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24: 323 – 7.
37. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Blankenstein M, Fauser BCJM, de Jong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18: 700 – 6.
38. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005; 20: 163 – 9.

39. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18: 1422 – 7.

40. 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* 2007; 89: 1670 – 6.

41. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2 – 6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22: 1925 – 31.

42. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505 – 10.

43. Syrop CH, Dawson JD, Husman K, Sparks AET, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999; 14: 1752 – 6.

44. Tufan E, Elter K, Durmusoglu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. *Hum Reprod*. 2004 Nov; 19 (11): 2484 - 9.

45. Shrestha SM, Costello MF, Sjoblom P, McNally G, Bennett M, Steigrad SJ, Hughes GJ. Power Doppler ultrasound assessment of follicular vascularity in the early follicular phase and its relationship with outcome of in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2006 Apr; 23(4): 161 - 9.

46. Kim SH, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Moon SY, Lee JY. Clinical significance of transvaginal color Doppler ultrasonography of the ovarian artery as a predictor of ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2002 Mar; 19(3): 103 - 12.

47. Lambalk CB, de Koning CH, Flett A, Van Kasteren Y, Gosden R, Homburg R. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2004 May; 19(5): 1055 - 9.

48. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Apr 29; 234(1-2): 81 – 6.

49. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 19(9): 340 - 7.

50. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2001 Nov; 142(11): 4891 - 9.

51. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 2005 Apr; 20(4): 923 - 7..

52. 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 Feb; 77(2): 357-62.

53. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJOG. 2005 Oct; 112(10): 1384 - 90.
54. Leridon H. Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries. Hum Reprod Update. 2006 Sep - Oct; 12(5): 603 - 16.
55. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update. 2002 Mar-Apr;8(2):141 - 54.
56. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? BJOG. 2004 Nov; 111(11): 1248 - 53.
57. Fanchin R, Louafi N, Méndez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Per-follicle measurements indicate that anti-müllerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. Fertil Steril. 2005 Jul; 84(1): 167 - 73.
58. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 1989 Apr; 51(4): 651 - 4.
59. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. Hum Reprod. 2000 Sep; 15(9): 1937 – 42.

60. Wu CH, Chen YC, Wu HH, Yang JG, Chang YJ, Tsai HD. Serum anti-Müllerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Jul; 26(7): 383 - 9.
61. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1995 Dec; 64(6): 1136 - 40.
62. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov - Dec; 12(6): 685 - 718.
63. Lashen H, Ledger W, Lopez-Bernal A, Barlow D. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod* 1999; 14: 964 – 9
64. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the “flare” protocol in poor responders in cycles with low basal follicle stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 67: 900 – 3.
65. Rombauts L, Suikkari A, MacLachlan V, Trounson A, Healy D. Recruitment of follicles by recombinant human follicle stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 1998; 69: 665 – 9.
66. Muasher SJ. Controversies in assisted reproduction: treatment of low responders. *J Assist Reprod Genetics* 1993; 10: 112 – 4.
67. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002 Dec; 17(12): 3065 - 71.

68. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, Vanrell JA, Balasch J. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod.* 2000 Nov; 15(11): 2341 - 6.
69. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist--gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* 2005 Apr; 20(4): 915 - 22.
70. 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 Aug; 21(8): 2022 - 6.
71. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Feb;45(1):20-4.
72. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* 2007 Mar; 22(3): 778 - 85.
73. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta.* 2007 Jan; 375(1-2): 162-4.

74. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2007 Jan; 87(1): 223 - 6.
75. Nakhuda GS, Sauer MV, Wang JG, Ferin M, Lobo RA. Müllerian inhibiting substance is an accurate marker of ovarian response in women of advanced reproductive age undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2007 Apr; 14(4): 450 - 4.
76. 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 Sep; 22(9): 2414 - 21.
77. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*. 2009 Apr; 91(4 Suppl): 1553 - 5.
78. Riggs RM, Duran EH, Baker MW, Kimble TD, Hobeika E, Yin L, Matos-Bodden L, Leader B, Stadtmauer L. Assessment of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug; 199(2): 202. e1-8.
79. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009 Nov; 92(5): 1586 - 93.

80. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* 2008 Jun;23(6): 1359 - 65.
81. Broer SL, Mol B, Dölleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010, 22, 00-000.
- 82.** Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009 Mar; 91(3): 705 - 14.

ÖZGEÇMİŞ

15 Eylül 1981 yılında Eskişehir ili Mahmudiye ilçesinde doğdum.

İlkokulu Ceyhan Remzi Oğuz Arık İlkokulu'nda bitirdim.

Ortaokulu Ceyhan Anadolu Lisesi'nde okudum.

1998 yılında Ceyhan Lisesi'nden mezun oldum.

1998 yılında üniversite sınavında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce bölümünü kazandım.

2005 yılında başarı ile mezun oldum.

2005 yılı Eylül ayı tıpta uzmanlık sınavında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazandım ve aynı bölümde tıpta uzmanlık öğrencisi olarak çalışmaktayım.

