



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

**İNFERTİL POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN VE
OLMAYAN HASTALARDA OVER REZERVİNİ
DEĞERLENDİRMEDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE
ANTİ MÜLLERİAN HORMON (AMH) İLE DİĞER OVER
REZERV BELİRTEÇLERİNDEN FSH, LH, ESTRADİOL VE
ANTRAL FOLİKÜL SAYISININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Özgür KARAKAYA
UZMANLIK TEZİ
SİVAS
2012**



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

**İNFERTİL POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN VE
OLMAYAN HASTALARDA OVER REZERVİNİ
DEĞERLENDİRMEDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE
ANTİ MÜLLERİAN HORMON (AMH) İLE DİĞER OVER
REZERV BELİRTEÇLERİNDEN FSH, LH, ESTRADİOL VE
ANTRAL FOLİKÜL SAYISININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Danışman Öğretim Üyesi
Doç. Dr. A. Gonca YENİCESU**

**Dr. Özgür KARAKAYA
UZMANLIK TEZİ
SİVAS
2012**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarım Prof. Dr.Ali Yanık'a, Doç. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu' ya ve Yrd. Doç. Dr. Abdullah Boztosun' a; tez çalışmalarım sırasında emeği geçen Prof. Dr. Zahir BAKICI' ya, Yrd. Doç. Dr. Ziyinet Çınar'a ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; kliniğimiz çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme, eşim Esra, minik kızlarım Ece ve Elif'e,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından T-497 proje numarası ile desteklenmiştir.

Dr. Özgür KARAKAYA

ÖZET

İnfertil Polikistik over sendromu olan ve olmayan hastalarda over rezervini değerlendirmede Vücut kitle indeksine göre Anti müllerian hormon (AMH) ile diğer over rezerv belirteçlerinden FSH, LH, estradiol ve antral folikül sayısının karşılaştırılması.

Çiftlerin bir yıl süreyle korunmaksızın cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumu infertilite olarak tanımlanır. İnfertilite çiftlerin yaklaşık % 10-15'ini etkileyen ve birçok klinisyen için klinik pratiğin önemli bir parçasıdır. Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda adet düzensizliği ve infertilitenin önemli bir nedenidir. Plazma Anti Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri PKOS'lu kadınlarda 2-3 kat daha yüksektir ve sağlıklı kadınlara göre 5 yıl sonra azalmaya başlar. Plazma AMH seviyesi geç reproduktif yaştaki normal kilolu kadınlara göre sağlıklı obezlerde yaklaşık % 65 daha düşük olduğu tanımlanmıştır ve Vücut Kitle İndeksi ile ters orantılıdır. Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PKOS) olan ve olmayan normal veya fazla kilolu infertil kadınlarda AMH seviyeleri ile vücut ağırlığı ve hormonal durum arasındaki ilişkiyi analiz etmektir. Çalışmaya infertilite şikayeti olan polikistik over sendromlu hastalar ile polikistik over sendromu olmayan 40'ar hasta alındı. Bu iki grupta kendi içinde Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'ne göre $25 <$ ve $25 \geq$ olanlar olarak gruplandırıldı. PKOS tanısı 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM konsensus kriterlerine dayanarak konuldu. Tüm hastalardan bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstruel siklusun 2-3 günlerinde venöz kan alındı. Serumda immunoenzimatik yöntemle Anti-müllerian hormon (AMH), Foliküler Stimulan hormon (FSH), Lüteinizan hormon (LH), Östradiol (E2), Prolaktin, Tiroid Stimulan hormon (TSH) değerlendirildi. Aynı gün yapılan transvajinal ultrasonografik değerlendirme sırasında antral folikül sayısı ölçümü yapıldı. PKOS ve Non PKOS bireyler karşılaştırıldığında FSH, LH, Antral folikül sayısı yönünden gruplar arası fark anlamlı bulunurken ($p < 0,05$), AMH yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. VKİ ile AMH arasında pozitif yönlü ($R = 0,05$) bir katsayısı bulunmuştur, bu ilişki önemsiz ve küçüktür. Yaş ile AMH arasında negatif yönlü ($R = -0,16$) bir ilişki bulunmuştur, istatistiksel olarak küçük ve önemsizdir. AMH ölçümü infertilitenin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda literatürden farklı sonuçlar bulduk. Bunun AMH'nın değişik laboratuvarlarda değişik ticari kitlerle ölçülmesi ve henüz rutin olarak kullanılmaya başlanan bir hormon olmadığı, genellikle araştırmalarda kullanılması ve uluslararası standartların oluşmamış olmasından dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: İnfertilite, Polikistik over sendromu (PKOS), Anti Müllerian Hormon (AMH), Vücut Kitle İndeksi (VKİ).

ABSTRACT

Comparing of the Anti mullerian hormone (AMH) and other ovarian reserve markers like FSH, LH, estradiol and antral follicle numbers in patients with or without infertile polycystic ovarian syndrome for evaluation of ovarian reserve according to the body mass index

Infertility is generally defined as 1 year of unprotected intercourse without conception. Infertility therefore, affects approximately 10-15 % of couples and is an important part of clinical practice for many clinicians. The polycystic ovary syndrome (PCOS) is an important cause of both menstrual irregularity and infertility in women. Plasma anti-Mullerian hormone (AMH) level in PCOS women are 2–3-times higher, and starts to decline 5-years later in life than in healthy women. Plasma AMH level is approximately 65% lower in healthy obese than normal weight women in late reproductive age, and inversely correlated with body mass index. The aim of the study was to analyze interrelation between AMH levels and body weight and hormonal status in normal and overweight weight infertility women with and without PCOS. 40 patients were included to the study for each group who suffer from the infertility with PCOS and without PCOS. These two groups were classified in themselves according to the Body Mass Index (BMI) as <25 and ≥ 25 . The diagnoses of PCOS was based on the 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM consensus criterias. For the basal hormonal evaluation purposes, venous blood samples were received at 2-3 days of menstrual cycle. Serum anti-mullerian hormone (AMH), follicular stimulating hormone(FSH), Luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), Prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH) levels were evaluated by immunoenzymatic method. Antral follicle number measurement were performed with ultrasonographic evaluation on the same day. When the patients with and without PCOS were compared, while there were statically significant differences between FSH, LH levels and antral follicle numbers ($p<0.05$), there was no significant difference in terms of AMH. A positive correlation was determined between BMI and AMH ($R=0.05$), but this relation is insignificant and minor. A negative correlation was found between age and AMH ($R=-0.16$) but this value is insignificant and minor. AMH measurement is important for evaluation of infertility. In our study we found different results from the literature. We think that this difference is probably due to the AMH measurements which is being measured at different laboratories with different trademark kits and AMH is not a hormon which is routinely used yet, it is generally utilized for scientific studies and because of the lack of international standarts.

Key Words: Infertility, Polycystic ovary syndrome (PCOS), Anti Mullerian hormone (AMH), Body Mass Index (BMI)

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1 Over Rezerv Testleri	3
2.2. İnfertilitenin değerlendirilmesi	7
2.2.1 Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler	7
2.2.2 Normal Reprodüktif Etkinlik	8
2.3. Kadın infertilitesinin araştırılması	9
2.3.1. Tarama Testleri	9
2.3.2. İnfertilite Nedenleri	10
2.4. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi	11
2.5. Overyan faktör	11
2.5.1. Menstrüel Öykü	12
2.5.2. Bazal Vücut Isısı	12
2.5.3. Serum Progesteron Konsantrasyonu	12
2.5.4. Üriner LH Salınımı	13

2.5.5. Endometrial Biopsi ve Luteal Faz Yetersizliği	14
2.5.6. Transvajinal Ultrasonografi	15
2.6. Servikal Faktör	16
2.7. Uterin faktör	18
2.7.1. Histerosalpingografi	18
2.7.2. Transvajinal Ultrasonografi ve Sonografi	19
2.7.3. Histeroskopi	20
2.7.4. Konjenital Uterin Malformasyonlar	20
2.7.5. Leiomyomlar	21
2.7.6. İntrauterin Adezyonlar	22
2.7.7. Endometrial Polipler	23
2.7.8. Kronik Endometrit	23
2.8. Tubal faktör	23
2.9. Nedeni açıklanamayan infertilite	24
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR	28
TARTIŞMA	33
SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

PKOS:	Polikistik over sendromu
AMH:	Antimüllerian Hormon
FSH:	Foliküler stimulan hormon
LH:	Lüteinizan hormon
TSH:	Tiroid stimulan hormon
E2	Estradiol
BBT	Bazal vücut ısısı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
IUI	İntrauterin inseminasyon
HSG	Histerosalpingografi
IVF	İnvitro fertilizasyon
PID	Pelvik inflamatuvar hastalık
CCCT	Klomifen sitrat challenge test
GnRH	Gonadotropin relasing hormon
GAST	GnRH agonist stimülasyon test
ART	Yardımcı üreme teknolojileri

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1. PKOS ve Non PKOS gruplarının karşılaştırılması	28
Tablo 2. PKOS' lu grubun BMI' ne göre karşılaştırılması	29
Tablo 3. Non PKOS' lu grubun BMI' ne göre karşılaştırılması	30
Tablo 4. BMI<25 olan PKOS' lu ve Non PKOS' lu bireylerin karşılaştırılması.	31
Tablo 5. BMI \geq 25 olan PKOS' lu ve Non PKOS' lu bireylerin karşılaştırılması.	32

1. GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilite sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma değişkenlik gösterir. İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (1).

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 araştırılır. Over rezervinin tayini gebelik olasılığı hakkında bilgi verir. Tedavinin gecikmemesi, doğru planlanması ve gerekiyorsa iptal edilerek maddi ve manevi zararların önlenmesini sağlar.

Polikistik Over Sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur ve prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (2). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır.

Antimüllerian Hormon (AMH), dimerik bir glikoproteindir. 72 kDa ağırlığında, disülfit bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşur (3). AMH erkekte testiste Sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetusun gelişiminde Müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (4). Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder. Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tesbit edilemez (5).

Polikistik overli kadınlarda da antral folikül sayısı ile serum AMH arasında paralel ilişki vardır (6). Bu fazlalık folikül sayısının fazlalığından ziyade granuloza hücrelerinin sayısındaki artışla ilgilidir. Polikistik over sendromlu kadınların foliküllerindeki granuloza hücreleri, PKOS'lu olmayan foliküllere oranla 75 kat daha fazla bulunmuştur (7,8). Plazma AMH seviyeleri PKOS'lu kadınlarda 2-3 kat daha yüksektir ve sağlıklı kadınlara göre 5 yıl sonra azalmaya başlar (9). Plazma AMH

seviyesi geç reproduktif yaştaki normal kilolu kadınlara göre sağlıklı obezlerde yaklaşık % 65 daha dūřuk olduğu tanımlanmıştır ve Vücut Kitle İndeksi ile ters orantılıdır (10,11).

Bu alışmada İnfertil Polikistik Over Sendromu olan ve olmayan hastalarda over rezervini değerlendirmede Vücut Kitle İndeksine göre Anti müllerian Hormon (AMH) ile diğer over rezerv belirteçlerinden FSH, LH, estradiol ve antral folikül sayısının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite bir yıl süreyle korunmaksızın cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15 infertildir. Fekundabilite, tek menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığıdır. Fekundite ise tek menstrüel siklusta canlı doğum elde edebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (1).

Yaşlanmanın kadın infertilitesine olan etkisi, istemli kısıtlama olmayan çiftlerden oluşan normal popülasyonda yapılan fertilité çalışmaları sonucu gösterilmiştir (12). Kuzey Amerika'daki göçmenlerde kontrasepsiyon kınanmaktadır ve bunlar 18. yüzyılda İsviçre'den göç ederek 19. Yüzyılın sonlarında Kuzey Dakotada koloniler oluşturmuşlardır. Bu toplumdaki fertilité çalışmaları hiç kuşkusuz fertilitenin ilerleyen yaşla birlikte azaldığını göstermiştir (13).

Fetal yaşam boyunca germ hücreleri hızla mitozla çoğalarak 16-20. Gebelik haftasında yaklaşık 6-7 milyon oogonia olmaktadır. Bu noktadan sonra germ hücre popülasyonunda gen ilişkili apoptosis ile hızlı bir azalma olur (14). İlk mayotik bölünme sonrası oosit oluşuktan sonra germ hücre sayısı doğumda 1-2 milyona ve puberte başlangıcında 300.000-500.000'e düşmektedir. Yaşamın geri kalan 35-40 yılında sadece 400-500 oosit ovüle olacaktır; geri kalanı atreziye uğrayacaktır. Üreme çağı boyunca foliküler kayıp oranı 37-38 yaşına kadar sabit olacaktır ve daha sonra menapoz öncesi 10-15 yıl bu oran hızlanacaktır. Menapozda ise 1000'den az sayıda folikül kalacaktır (15,16).

2.1.1 Over Rezerv Testleri

Over rezervini değerlendiren birçok sonografik ve hormonal belirteç kullanılmaktadır. Bunlar yaş, bazal serum FSH, LH, E2, AMH, İnhibin B, LH/FSH oranı, Antral folikül sayısı (AFC) yanında Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist Stimulasyon test (GAST)'leridir.

Over rezervi yaşla beraber azalmaktadır. Genel infertil popülasyonda klomifen sitrat testleriyle over rezervi normal olarak saptanan olgularda bile, yaş gebelik hızlarını belirleyen önemli bir prognostik faktör olmaya devam etmekte; ovaryen rezervi azalmış olgularda ise gebelik oranları yaştan bağımsız olarak düşük

olmaktadır (17). Templeton ve ark tarafından yapılan çok merkezli çalışmada IVF gebeliklerinde başarının 30 yaşından sonra progresif olarak azaldığı, 35 yaşından sonra azalmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (18). Over rezervinin azalmasında benzeri bir eğilimi gösteren başka bir çalışmada ise foliküler atrezisinin özellikle 38 yaşından sonra hızlandığı belirlenmiştir (19).

Yaşla birlikte fertilitenin azalması ve artan Foliküler stimulan hormon (FSH) düzeylerinin kadınlarda reproduktif yaşlanmanın erken belirtisi olması, FSH konsantrasyonlarının prognostik değerini ortaya koymaktadır. Erken foliküler fazdaki (siklusun 3.günü) serum FSH konsantrasyonu en basit ve en sık uygulanan overyan rezerv ölçümüdür.

Erken foliküler faz östradiol (E2) düzeyleride overyan rezerv hakkında faydalı bilgiler verebilmektedir. FSH gibi 3. gün östradiol düzeyinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) düşük fekundabiliteyi göstermektedir (20-22). Serum östradiol düzeylerinin erken artışı, menstrüasyon gören yaşlı bayanlarda artmış FSH düzeyleri ile ilişkili ilerlemiş foliküler gelişim ve erken dominant folikül seçimini göstermektedir. Erken östradiol konsantrasyon artışı aynı zamanda FSH düzeylerini baskılayarak, artmış değerleri maskeleyip over rezerv sonuçlarını yanlış değerlendirmemize neden olmaktadır. O nedenle 3. günde FSH ve östradiolün beraber değerlendirilmesi, tek başına FSH ölçümü sonucu oluşan yanlış negatif değerlendirmeyi azaltacaktır. 3. günde her iki değer yüksek bulunması, overyan uyarıma yanıtın kötü olacağını gösterecektir.

FSH/LH oranı, İVF tedavisinde overyan yanıtın ön görülebilmesi için kullanılabilen testlerden biridir. Artmış oranın, FSH düzeyi normal olsa bile, kötü over rezervinin göstergesi olduğu düşünülmektedir (23). Mukherjee ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 41 yaş altında FSH <15 olan olgularda, FSH/LH oranı 3.6 'nın üzerine çıktığında overyan yanıtın daha kötü olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada; FSH/LH oranının, FSH düzeyleri yükselmeye başlamadan önce artmaya başladığı gözlenmiştir (24).

İnhibin dimerik ve polipeptit yapıda bir hormondur. İnhibin A ve inhibin B olarak iki farklı tipi bulunmaktadır. Her iki İnhibin de granulosa hücrelerinden; inhibin A daha çok luteal fazda, inhibin B ise foliküler fazda olmak üzere, salgılanmaktadır (25). İnhibin A estradiol düzeyi artmaya başladıktan sonra

dominant folikülden, inhibin B ise büyümekte olan oosit havuzundan salgılanmaktadır (26). Bazal inhibin B düzeyindeki düşüklüğün, bazal FSH henüz yükselmeye başlamadan önce, kötü over rezervini gösterebildiği düşünülmektedir (27).

Seifer ve ark tarafından İVF tedavisi uygulanan hastalarda bazal inhibin B düzeyi < 45 pg/ml olduğunda over yanıtının ve gebelik oranlarının anlamlı derecede azaldığını tespit etmişlerdir (28). Fıçıcıoğlu ve ark İVF sikluslarında toplanan oosit sayısı ile inhibin B düzeyini karşılaştırmışlar ve 56pg/ml eşik değerinin %81 sensitivitesi, %81 spesifitesi ile kötü over yanıtını göstermede etkin bir test olduğunu göstermişlerdir (29).

GnRH agonist Stimulasyon testi (GAST); Siklusun 3.günü GnRH uygulandıktan sonra pituiter FSH ve LH'nın artışına bağlı olarak estradiol seviyesindeki artışın değerlendirilmesini esas alan dinamik bir over rezerve testidir. GnRH stimülasyonu sonrasındaki estradiol seviyesindeki artış miktarının over rezervi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ART sikluslarında değişik eşik değerler kullanılarak yapılan eski çalışmalarda over rezervini göstermekte belirgin faydası olmadığı görülmektedir (30,31). IVF sikluslarında prospektif olarak yapılan bir çalışmada; GnRH_a uygulanması sonrasında FSH, estradiol, FSH/LH oranları değerlendirilmiş ve sadece estradiol artış düzeyinin overyan stimülasyona verilen yanıt ile korele olduğu gösterilmiştir (32).

Klomifen sitrat testi, siklusun endokrin dinamiklerini gösteren sensitif ve provakatif bir testtir. Test klomifen sitratla tedaviden (100 mg/gün siklusun 5-9. günleri) önce (3. gün FSH ve östradiol) ve sonra (10. gün FSH değeri) bazal ve uyarılmış durumları göstermektedir (33). 35 yaş altı fertil bayanlara uygulandığında, klomifen, gonadotropin düzeylerinde geçici bir artış oluşturacaktır; LH'daki artış FSH'dan yüksek olmaktadır. Bununla birlikte, düşük rezervli bayanlarda bu durum tersine dönebilir; FSH daha fazla yükselebilir. Her ne kadar olası mekanizmalar net değilse, kanıtlar yaşlı bayanlardaki daha küçük foliküllerin daha az inhibin-B ve östradiol ürettiğini, bunun klomifenin indüklediği hipofizdeki FSH salınımında negatif inhibisyonun daha az olmasına neden olduğunu göstermektedir (34,35). Klomifen testi, bazal FSH ve östradiol düzey ölçümüyle tanı konulamayan bayanların ayırtedilmesinde faydalı olmaktadır. Başarılı gebelik olasılığı her iki 3. ve

10. gün FSH düzeyi ile ters orantılıdır. Daha önemlisi 3. gün FSH düzeyi normal olan kadınlarda yüksek 10. gün düzeyleri bulunması halinde prognoz, yüksek bazal değerleri olan kadınlar kadar kötü olacaktır (36,37). 10. gün östradiol düzeyinin prognostik değeri yoktur (38).

Anormal rezerv testi olan bayanlarda prognoz, yaşları genç olsada genelde kötüdür. Bununla birlikte, normal test sonuçları olanlarda prognoz yaşla ilişkilidir; normal test sonuçları yaşlı bayanlarda prognozu düzeltmemektedir (1).

Over rezervini araştıran diğer çalışmalar; over hacmi ve erken foliküler faz antral foliküler sayımlarıdır (39). Menstrüel siklusta transvajinal ultrasonografi ile küçük antral folikül sayıları, dinlenme halindeki foliküler havuzu göstermektedir (40,41) ve yaşla birlikte gonadotropin uyarımıyla ilişkilidir; 10 veya altında folikül izlenmesi artmış siklus iptaliyle birlikte (42). Düşük bazal veya stimüle inhibin-B düzeyleri düşük over rezerv gösterir, fakat prediktif değerini gösteren çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir (43-45).

Antimüllerian Hormon (AMH), dimerik bir glikoproteindir. 72 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşur. AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör-B ailesindedir (3). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (46). AMH erkekte testiste Sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetusun gelişiminde Müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (4). Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder. Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tesbit edilemez (5).

AMH, çapı 6mm. ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden salgılanır. Sentezi folikülün granülosa hücrelerinde yapılır. Folikül büyüdükçe sekresyon azalır. 8mm den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır. 8-10mmden büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için gereklidir. (47,48).

Ovaryen folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle üreme fonksiyonları yaşla beraber azalmaktadır. AMH over rezervini ölçen bir test olarak son yıllarda kullanılmaya başlamıştır.

2.2. İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Değerlendirmenin başlangıcında her iki çift de değerlendirilir ve geçmişteki üreme performansına bakılmaksızın çiftler incelenmelidir. Araştırma boyunca mümkün oldukça her iki çift de muayeneye gelmelidir. Her ikisindende farklı bilgiler alınarak aynı zamanda birbirlerinin hatırlayamadığı konularda bilgi sahibi olunabilir (1).

İnfertil çiftleri değerlendiren klinisyenlerin 4 temel amacı olmalıdır:

- Mümkünse infertilite nedenlerinin tanısının konulup tedavisinin uygulanması
- Doğru bilginin verilmesi, medya ve arkadaş çevresinden edinilmiş bilgilerin düzeltilmesi.
- Tedavi süresince duygusal desteğin sağlanması.
- Standart tedavi yollarıyla başarı sağlanamayan çiftlerde, ART, donör gametler ve evlat edinme hakkında bilgi verilmelidir (1).

2.2.1 Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler

Yaşam tarzı seçenekleri ve çevresel faktörler fertilitiyi etkileyebilmektedir. Vücut kitle indeksi 25'in üzerindeyse yüksek kilolu iken 30'un üzeri obez olarak değerlendirilmektedir. Yüksek kilolu, obez ve düşük kilolu bayanlarda (VKİ 17'in altında) hipotalamik GnRH ve hipofiz gonadotropin sekresyonundaki anormallikler siktir (49).

Çiftlerin kontrol edebileceği birkaç faktörden birisi madde kullanımındır; bunlardan en önemlisi sigaradır. Birçok kişi, sigaranın fertilitiyi ve gebelik sonuçlarına olan olumsuz etkisini bilmemektedir. Sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre infertilite oranı yüksek, fekundabilite düşük ve gebe kalma süresi daha uzun olmaktadır. Pasif sigara içicilerinde ise etkiler normal sigara içen çiftlerden daha az düşüktür (50).

Marihuana, kadın ve erkeklerde GnRH salınımına engel olarak reproduktif fonksiyonu baskılar (51). Kokain kullanımı spermatogeneze engel olur ve kadınlarda artmış tubal hastalık riski oluşturur (52).

2.2.2 Normal Reprodüktif Etkinlik

Ortalama siklus fekundibilitesi % 20 olarak kabul edildiğinde, normal fertil çiftlerde zamanla izlenen kümülatif gebelik oranlarının anlaşılması kolay olacaktır.

Normal spermin kadın genital sistemindeki kalış süresi ve bir yumurtayı dölleme yeteneği 3-5 gün iken, oosit salınımından sonra yaklaşık 12-24 saat başarıyla fertilize olabilme yeteğine sahiptir (53). Fertilitenin en yüksek olacağı zaman, ovulasyon dönemini belirleyen metodlardaki çeşitlilik nedeniyle değişmektedir. Ovülasyon zamanı bazal vücut ısısı kayıtları ve siklus ortası bazal vücut ısısı artışından önce olduğu düşünülürse, fertilitenin en yüksek olduğu dönem ovülasyondan 2 gün öncesidir (54). Ovulasyonu tetikleyen siklus ortası LH ölçümü için yapılan günlük idrar LH salınımında, foliküler kollaps (transvajinal ultrasonografi ile tanı konulan) ve ovum salınımı bundan 14-26 saat sonra ve genellikle 48 saat içinde olacaktır (55,56). Ovulasyonu tahmin eden metodlardan bağımsız olarak, tüm çalışmalar ovulasyon sonrası fertilitenin hızla azalarak sifıra yaklaştığını göstermektedir.

Çoğu çiftler için, ilişki için basit bir öneri haftada 2 kez ilişki sıklığı olmalıdır, böylece gereksiz stres engellenecek ve ilişki fertilitenin en yüksek olduğu döneme rastlayacaktır (57).

İnfertilitede spontan tedavi oranı kadının yaşı, infertilite süresi, daha önceki gebelik hikayesi ve nedenlere göre değişmektedir. Tedavisiz canlı doğum olasılığı artan yaş ve infertilite süresiyle azalmaktadır (58,59). Spontan gebeliklerin büyük bir bölümü 3 yıl içerisinde olmaktadır ve bu süreden sonra tedavisiz başarı için prognoz kötü olmaktadır.

Bir yıl ve üzerinde korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmayan çiftlerde değerlendirme başlamalıdır, fakat bir yıllık infertilite süresi kesin gereklilik olmamalıdır. Yaş ve infertilite süresinden bağımsız olarak, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda, adet düzensizliği olanlarda, pelvik infeksiyon veya endometriosis öyküsü olanlarda, bilinen veya tahmin edilen kötü semen kalitesi olanlarda beklemek çok akılcı olmayacağından bir an önce incelemeye başlanmalıdır (1).

2.3. KADIN İNFERTİLESİNİN ARAŞTIRILMASI

İnfertilitede araştırma dikkatli öykü alınması ve fizik muayene ile başlamalıdır. Böylece özel bir nedeni gösterilebilen semptom ve bulgular saptanmış olur ve değerlendirmede belirli bir yöne yoğunlaşılabilir (60).

Öykü:

- Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar
- Siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti
- Cinsel ilişki sıklığı ve seksüel disfonksiyon
- İnfertilite süresi ve daha önceki değerlendirme ve tedavilerin sonuçları
- Daha önce yapılan cerrahi, endikasyonları ve sonuçları ile mevcut tıbbi hastalıklar, pelvik inflamatuvar hastalıklar veya seksüel bulaşıcı hastalıklar
- Önceki anormal smear sonuçları ve uygulanan tedaviler
- Uygulanan tedaviler ve alerjiler
- Sigara, alkol veya diğer madde kullanımları
- Doğumsal anomaliler, zeka geriliği, erken menapoz veya infertilite açısından aile hikayesi
- Tiroid hastalık semptomları, pelvik ve abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparoni.

Fizik Muayene:

- Kilo ve vücut kitle indeksi
- Tiroidde genişleme, nodül, hassasiyet
- Memede sekresyon ve özellikleri
- Artmış androjen bulguları
- Pelvik ve abdominal hassasiyet, organomegali veya kitle
- Vajinal ve servikal anormallikler, sekresyonlar veya akıntı
- Adneksler veya cul-de-sac'da kitle, hassasiyet veya nodülerite

2.3.1. Tarama Testleri

Tüm cinsel aktif kadınlara pap smear taraması yapılmalıdır. En son yapılan pap smear zamanı ve sonuçları rapor edilmeli ve gerekiyorsa tekrar smear alınmalıdır. Daha önceden bilinmiyorsa, kan grubu, Rh durumu ve antikör taraması (eğer kadın Rh negatif ise) da yapılmalıdır (1).

American College of Obstetrics and Gynecologists ve American College of Medical Genetics kistik fibrosiz taramasını tüm gebelik planlayan kadınlara (kişi veya aile hikayesi olmayanlarda da) ve özellikle kistik fibrosiz mutasyonu için yüksek riskli etnik ve ırksal gruplara (Kafkas ve eskinazi yahudileri) önermektedir (61).

Gebelik planlayıp daha önce rubella enfeksiyonu geçirmemiş veya aşısı uygulanmamış bayanlar immünite açısından incelenmeli ve seronegatif ise aşı uygulanmalıdır. Her ne kadar aşya bağlı konjenital rubella enfeksiyonu bildirilmemişse Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), aşı uygulananlara, teorik olarak aşı virusunun fetusu etkileyebileceği düşünülerek, 3 ay gebe kalmamaları önerilmektedir (62).

Suçiçeği immünitesi taramaları için öneriler çelişkilidir. Çalışmalar, tüm gebelik için yapılacak taramaların maliyet etkinliklerinin uygun olmadığını, taramaların sadece enfeksiyona maruz kalan gebelere uygulanmasını ve immünglobülinlerle tedavinin sadece seronegatif olanlara uygulanmasının uygun olacağını göstermektedir (63-65). Bu önerilerden ve CDC'nin gebe olmayan kadınları aşılması gereken yüksek riskli gruba koyması nedeniyle, enfeksiyon öyküsü olmayan gebelik planlayan infertil kadınlara tarama uygulanmalı ve seronegatif bayanlar aşılmalıdır (66). Aşılama yapılan kadınlara, rubella aşısında da olduğu gibi 3 ay gebe kalmamaları önerilmelidir. Bununla birlikte gebelikte suçiçeği aşısına maruz kalınmasının minimal riski olmaktadır (67). Gebe kadınlarda klinik varisella zoster virüs enfeksiyonu olduğu zaman konjenital varisella sendromu (%0,4) çok düşüktür (68).

2.3.2. İnfertilite Nedenleri

İncelemeler başlamadan önce, infertilitenin majör sebepleri ve değerlendirme çalışmaları için plan yapılmalıdır. İnfertilitenin en sık sebepleri: ovulatuvar bozukluk (% 27), tubal ve uterin patoloji (% 22), ve erkek faktörleridir (% 25); geri kalanı ise nedeni açıklanamamış infertilitedir. Her birinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal faktörler genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır ve erkek faktörleri ve nedeni açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (69).

İnsan üreme süreci karmaşıktır. Bununla birlikte, değerlendirmenin amacı için, en önemli ve temel parçalarına kadar incelenmesi gerekmektedir.

-Sperm ovulasyon dönemlerinde servikste depolanmalı, fallop tüplerine ilerlemeli ve oositi dölleme kapasitesine sahip olmalıdır (erkek faktör),

-Düzenli ve siklik matür oosit ovulasyonu olmalıdır (overyan faktör),

- Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, olgunlaştırmalı ve uterus ve tüplere doğru serbest bırakmalıdır (servikal faktör),

-Fallop tüpleri ovumu yakalamalı, sperm ve embriyonun taşınımını sağlamalıdır (tubal faktör),

-Uterusun embriyo implantasyonu için reseptivitesi olmalı, normal büyüme ve gelişme için kapasitesinin yeterli olması gerekmektedir (uterin faktör) (1).

2.4. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Erkek faktörü, infertil çiftler arasında % 25 gibi bir oranda görülmektedir; bundan dolayı incelemenin başlangıcında semen analizinin yapılması gerekli ve önemlidir. Erkek genital anormallik, cerrahi, travma, seksüel bozukluk, veya impotans olmadığı sürece erkek partnerin fizik muayenesi ertelenerek semen analiz sonuçları esas alınabilir (1).

2.5. OVERYAN FAKTÖR

İnfertil çiftlerdeki ovulasyon bozukluk sıklığı yaklaşık % 27'dir. Bozukluk gebeliğe engel olacak şekilde ağır (anovulasyon) veya hafif (oligoovulasyon) olabilir. Bununla birlikte normal fertil çiftlerde de siklus başına fekundite oranı yaklaşık % 20 olduğundan ayırım yapmanın klinik önemi çok olmayacaktır.

Ovulasyonun varlığı ve ne zaman olduğu değişik yöntemlerle belirlenebilir. Bunların tümü, normal menstrüel siklus özelliklerindeki hormonal olaylara dayanmaktadır. Uygulanabilen testlerin her biri kullanılabilir ve birbirlerine üstünlükleri yoktur. Bazıları, basit, noninvaziv ve ucuz iken diğerleri daha komplike, invaziv ve pahalı olabilmektedir. Yöntemler ovulasyon zamanını değişik doğruluk oranlarıyla tahmin edebilmektedir. Bununla birlikte hiçbir test ovulasyonun kesin olarak gerçekleştiğini söylemez; ovulasyonun tek kanıtı gebeliktir. Hangi testin en uygun olacağı eldeki bilgilere göre değişmektedir. Anovulasyon tanısı için kullanılan

testlerin aynı ovulasyon indüksiyon tedavi stratejilerinin etkinliğini de belirlemektedir (1).

2.5.1. Menstrüel Öykü

Tek başına menstrüel öykü anovulasyon tanısı hakkında bilgi verebilmektedir. Normal ovulasyonu olan bayanlarda adetler genellikle düzenli, miktar ve süre açısından sabit ve tipik olarak premenstrüel veya menstrüel semptomlarla beraberdir. Anovulatuvar kadınlarda ise mensler düzensiz, ne zaman olacağı belirli olmayan, miktar olarak değişken; ve düzenli paterni olmamaktadır. Kadınların ilk menstrüel siklusu daima ovulatuardır (1).

2.5.2. Bazal Vücut Isısı

Bazal vücut ısı (BBT), dinlenme halindeki bazal durumdaki vücut ısıdır. Pratik olarak, her sabah yatar pozisyonda ayağa henüz kalkmadan ölçülmelidir. Geleneksel olarak, 96.0 ve 100 F arası her 10 derecenin 1 derece olarak gösterildiği skalası olan oral termometrelerle ölçülür. Modern elektronik termometrelerde alternatif olabilmektedir. Ovulasyon testi olarak günlük BBT kayıtları, progesteronun termojenik özelliklerine dayanmaktadır. Ovulasyon sonrası progesteron artışıyla BBT de artacaktır (70). Amenoreik kadınlarda adet olması için kullanılan sentetik progesteronlarında (medroksiprogesteron asetat, noretindron asetat) benzer termojenik etkileri vardır ve BBT' de artış yapmaktadır.

BBT'deki termojenik değişiklik, progesteron düzeyinin 5 ng/dl'nin üzerine çıktığı, siklus ortası LH artışından 1-5 gün sonra ve ovulasyondan 4 gün sonraya kadarki dönemde olmaktadır (71). Isı artışı genelde ani olmaktadır fakat yavaş yavaş artıp tanısı kolay olmayabilir ve eğer tespit edilirse (2 gün ve üzerinde ısı artışı) fertilitenin en yüksek olduğu dönem geçilmiş olacaktır. Ovulasyonun saptanmasını sağlayan diğer testlere göre BBT'nin temel avantajı düşük maliyetidir.

2.5.3. Serum Progesteron Konsantrasyonu

Ovulasyonun değerlendirilmesindeki bir diğer yöntem serum progesteron konsantrasyonudur. Düzeyler genellikle foliküler fazda 1 ng/ml'nin altında, LH artışının olduğu gün hafif artış olmakta (1-2 ng/ml) ve ovulasyondan 7-8 gün sonra

en yüksek düzeye ulaşmakta, daha sonrada mens öncesi günlerde düşüş olmaktadır. Genel olarak 3 ng/ml'nin üzerindeki düzeyler ovulasyonun oluştuğunun kanıtıdır (72). Serum progesteron ölçümü, basit, gerçekçi, minimal invaziv, kullanılabilir ve pahalı olmayan bir yöntemdir.

Ovulasyon zamanı için serum progesteron ölçümü yapılacak ise en uygun zaman siklus uzunluğuna göre ayarlanmalıdır ve bu beklenen menstruasyondan yaklaşık bir hafta önce olmaktadır.

Sık kullanılan bir standart, tek bir ölçümün 10 ng/ml'nin üzerindeki değerler olmakla birlikte, ovulasyon sonrası 5. ve 9. günler arası toplam 3 değer toplamının 30 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiğininde önerenler vardır (73).

2.5.4. Üriner LH Salınımı

Günümüzde birçok çeşit ürünlerle ovulasyonun olup olmadığı ve ne zaman olduğu belirlenebilmektedir. Genel olarak “ovulasyon belirleyici kitler” veya “LH kitleri” olarak bilinen ürünler idrarda siklus ortası LH artışını tespit etmektedir.

Siklus ortası LH artışı tipik olarak 48-50 saat sürmektedir. LH'nin yarı ömrü kısadır ve idrardan hızla temizlenmektedir. İdrar LH seviyesi kritik düzeyi geçtiği zaman ovulasyon belirleyici kitler pozitif olmaktadır. Çoğu sikluslarda, tek bir günde alınan veya ardı ardına 2 günde yapılan testler pozitif çıkmaktadır. LH artışını doğru olarak saptamak için test, beklenen artıştan 2-3 gün önceden başlamak üzere tüm siklus boyunca günlük yapılmalıdır. İlk pozitif test yeterli bilgiyi verecektir ve testin devamına gerek kalmayacaktır.

Test sonuçları, sıvı alım miktarı ve testin uygulandığı zamana duyarlıdır. Sıvı kısıtlanmasına gerek yoktur fakat testten kısa süre önce bol miktarda sıvı alımından kaçınılmalıdır. Örnek olarak günün ilk idrarı alınmalıdır çünkü bu idrar tipik olarak en konsantre olanıdır. Bununla birlikte, test öğleden sonra veya akşam saatlerinde uygulandığı takdirde (saat 16 ila 22 de), LH artışı sabahın erken saatlerinde başladığı ve birkaç saat sonra idrarda tespit edilemediği için, sonuçlar serum LH artışıyla bağlantılı olacaktır (55,71).

Genellikle ovulasyon, idrar LH artımından 14-26 saat sonra ve hemen daima 48 saat içinde olmaktadır (55). Sonuç olarak, fertilitenin en yüksek olduğu dönem,

LH artımın olduğu gün ve takip eden 2 gündür. İlk pozitif testin olduğu günden sonraki gün genellikle en uygun ilişki veya inseminasyon günü olmalıdır(55,74,75).

2.5.5. Endometrial Biopsi ve Luteal Faz Yetersizliği

Ovulasyon testlerinden bir diğeri, progesteronun histolojik değişimlerini gösteren endometrial biopsidir. Foliküler faz boyunca, endometrium dominant overyan folikülden salgılanan östrojenle ilişkili olarak proliferatif patern göstermektedir. Luteal fazda ise korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisiyle sekretuar transformasyon olacaktır. Anovulatar kadınlar devamlı foliküler fazdadır; endometriumlari devamlı proliferasyon göstermektedir ve artmış östrojen uyarısıyla birlikte hiperplastik duruma geçmektedir.

Uzun süredir kronik anovulasyonu olan kadınlarda biopsi, spesifik tedavi gerektirecek endometrial hiperplazinin tanısında veya ekarte edilmesinde yardımcı olmaktadır.

İnsan implantasyon aralığı ovulasyon sonrası 6-10 günü içeren kısıtlı bir dönemdir (76-78). Teorik olarak, luteal faz yetersizliği olan kadınlarda düşük progesteron düzeyleri endometrial maturasyonda geçikme yapacak, implantasyon aralığını değiştirecek ve implantasyon oluşumuna engel olacaktır. Uzun süreli geçikmeler embriyo viabilitesini tehdit altına sokacak veya implantasyonu engelleyecektir. Daha az düzeydeki geçikmeler implantasyona imkan verecek fakat normal progesteron salınımını sağlayamayacak düzeyde az HCG salınımına neden olacaktır. Her iki yolda, klinik olarak saptanan veya gizli gebelik kaybı olacaktır.

Sekretuar endometriumun histolojik özellikleri progesterona maruziyet süresi ile değişmektedir. Postovulatar progesteron etkisindeki sekretuar endometrium maturasyon paterni, deneyimli patologlar tarafından endometriumun hangi günde olduğu ve ovulasyondan itibaren kaç gün geçtiğini belirleyecektir (79). Belirlenen gün, örneğin alındığı günle karşılaştırılmış olacaktır. Biopsi günü, bir sonraki adet gününden geriye doğru sayılarak saptanmalıdır (mensin ovulasyondan 14 gün sonra olacağı varsayılarak). Fakat günümüzde prospektif olarak, LH artışının tespitinden veya ultrasonografik foliküler kollapsın görölmesinden sonraki günler sayılarakda belirlenebilmektedir (80). Normal siklus günü ve histoloji 2 günlük dönem içinde benzer çıkarsa sonuçlar genellikle normal olarak değerlendirilebilir; 2 günün

üzerindeki farklılarda luteal faz yetersizliği tanısı için altın standart kriter olmaktadır (81-83).

Geleneksel histolojik zamanlama kriterlerinin en önemlileri infertil kadınlardan elde edilen örneklerden yapılan bazal analizlerden elde edilmektedir. Çalışma popülasyonu, bundan dolayı tanım olarak anormal ve heterojendir çünkü infertilitenin birçok nedeni vardır (79). İkinci olarak, örnekleme günü, retrospektif olarak mensin oluşmasından sonra tahmin edilebilmektedir ve çeşitli çalışmalar luteal faz süresindeki değişikliklerin normal ve sık görüldüğünü bildirmektedir (84-88). Bununla birlikte, buna benzer retrospektif tahmin yöntemlerinin ovulasyon zamanıyla ilişkisi (%65), LH artışının saptanması (%85) ve ultrasonografi ile foliküler küçülmenin görülmesinden (%96) daha kötüdür (73,89,90). Geleneksel histolojik kriterin üçüncü zayıf bir yanı, endometrial histolojik zamanlamasının göreceli bir kavram olmasıdır. Çeşitli çalışmalar ve analizler, histolojik değerlendirmeden önemli derecede gözlemciler arası ve kişinin kendi içinde farklılık olduğunu göstermektedir. Bu farklılık kadınların % 20-40'ında tanı ve tedaviyi etkilemektedir (83, 91-94).

2.5.6. Transvajinal Ultrasonografi

En son bulunan ve en komplike ovulasyon testi, bir dizi ultrasonografik muayene gerektirmektedir. Bu metotta ovulasyon sonrası oluşan karakteristik değişiklikler izlenmektedir. Her ne kadar ovulasyonun pozitif kanıtları hala kesin değilken seri ultrasonografi muayeneleri, preovulatuvar foliküllerin sayı ve boyutları hakkında detaylı bilgi vererek ovulasyonun ne zaman olduğunun en iyi tahminini yapabilmektedir.

Gelişimlerinin son dönemlerinde, preovulatuvar foliküller günde yaklaşık 2 mm büyümektedir (1-3 mm/gün). Ovulasyondan sonra, folikül boyutu hızla azalır, kenarları hızla düzensizleşir, internal eko derecesi artar ve culdesac'da sıvı miktarı artar (95,96).

Oligomenore veya amenoresi olan kadınlara ovulatuvar fonksiyon bozukluğu için ek değerlendirme yapılmamalıdır fakat hiperplazi tanısını ekarte etmek için endometrial biopsi uygulanmalıdır. Tek amaç ovulatuvar fonksiyonun saptanması ise BBT kayıtları veya uygun zamanda yapılacak serum progesteron konsantrasyonu

yeterli olacaktır. Koşullar, düzensiz cinsel ilişkisi olanlar veya inseminasyon planlanan çiftler gibi, ovulasyonun doğru bir şekilde saptanmasını gerektiriyorsa, idrar LH düzeyinin monitorizasyonu genellikle en uygun seçenek olacaktır. İnseminasyon düşünülen fakat, siklus ortası LH artışı olmayanlarda seri ultrasonografi muayeneleri gerekli bilgiyi verecektir. Sonuç olarak seçilen yöntem kişilerin gereksinimlerini karşılayacak nitelikte olmalıdır (1).

2.6. SERVİKAL FAKTÖR

Serviks ve servikal mukus üreme sürecinde birçok yolda rol oynamaktadır. Servikal mukus, vajina ve ejakulattan spermleri yakalayarak diğer seminal proteinleri ayırır, anormal morfolojili spermleri filtre eder (97), biyokimyasal olarak hazır hale getirir ve sperm için rezervuar görevi yapar. Bu şekilde, spermlerin canlı kalma süresi uzayacaktır. Mukus, katı ve sıvı komponentleri olan jel yapısında bir glikoproteindir. Müsin dizileri arasında kanallar olan bir yapısı vardır. Steroid hormon seviyelerinde değişimlerle birlikte menstrüel siklus boyunca bu kanallarda genişleme ve daralma olmaktadır ve sperm geçişlerini ayarlamaktadırlar (98-102).

Östrojen servikal mukus üretimini artırır, foliküler gelişim boyunca östrojen düzeyi arttıkça mukusun miktarı ve akışkanlığı artarak sperm geçişine olanak sağlanmaktadır (103). Progesteron ise servikal mukus üretimini azaltarak viskoz yapıya gelmesine neden olur, böylece sperm geçişine engel olacaktır. Servikal mukustaki siklik değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını ve daha sonra hızla azalmasını açıklamaktadır.

Sims-Hühner testi olarak da bilinen postkoital test, infertilitede servikal faktörü belirleyen geleneksel bir methoddur. Önerilen teknikler, zamanlama ve yorumlar değişiklik göstermektedir (104). Bununla birlikte, servikal mukus örnekleme (aspirasyon ve nazal polip forsepsiyle) beklenen ovulasyondan hemen önce (bir önceki siklustaki BBT veya idrar LH salınımından önce), ilişkiden 2-12 saat sonra yapılmalıdır. Postkoital testte, klasik olarak mukusun mikroskopik ve makroskopik incelemesi yapılır ve varolan spermlerin motilite ve sayısı belirlenir. Mukusun fiziksel özellikleri olarak, hacmi, PH, berraklığı, selüleritesi, viskozitesi ("spinbarkeit" olarak da bilinen santimetre olarak mukusun uzama yeteneği) ve ferning testine (mukusun cam üzerinde kurutulması sonrası kristal yapısının

incelenmesi) bakılmalıdır. Motil spermın izlenmesi, ilişki tekniği ve sperm yaşam süresinin yeterli olduğunu gösteririr (105-110). Bununla birlikte, çoğu, birçok alanda tek bir motil sperm izlenmesini pozitif veya normal test olarak değerlendirmektedir (110-112). Çiftler için genellikle önerilen, 48 saatlik cinsel perhiz sonrası test sabahı veya bir önceki gece ilişkiye girmeleridir.

Negatif testin en sık nedeni zamanlamanın uygunsuzluğudur. Ovulasyondan hemen önce uygunlanmazsa, mukus yeteri kadar östrojen etkisinde kalmamış olacaktır. Ovulasyon sonrası yapılır ise mukus özellikleri yine kötü bulunacaktır (113).

Servikal faktör tanısının konulması için ikinci bir postkoital testin tekrarı uygun olabilir çünkü, normal fertil kişilerde de anormal sonuç görülebilmektedir (104,110,114). Servikal faktör infertilitesinde uygulanan en etkili yöntem intrauterin inseminasyondur (IUI). IUI ile ilgili sonuçlar çelişkilidir fakat hiç tedavi uygulanmayanlara göre orta düzeyde bir fayda sağlamaktadır (115).

Endometrial biopsi gibi postkoital test de uzun süre infertilite araştırmalarında temel ve önemli bir yöntem olarak sunulmuştur fakat çeşitli nedenlerden dolayı bu uzun sürmemiştir (60). Bunlardan birincisi, servikal mukus üretiminde veya sperm mukus ilişkilerindeki anormalliklerin nadiren infertilite nedeni olmasıdır. Spekulum muayenesi, kronik servisit olabileceğini düşündürüp ileri inceleme ve tedavi gerekliliği hakkında bilgi verebilmektedir. Bu muayene aynı zamanda ağır servikal stenoz hakkında da bilgi vermektedir. Her iki durumda da sperm-mukus ilişkisi bozulacaktır. İkinci olarak, testin standart yöntemi ve yorumu bulunmamaktadır (104,112). Testin yorumlanması ve performansı deneyimli kişiler arasında da farklılıklar göstermektedir (116). Üçüncüsü, randomize karşılaştırmalı bir çalışmada, testin prediktif değerinin düşük olduğunu, anormal sonuçların ve tedavinin gebelik sonuçlarını etkilemeyeceği belirtilmiştir (112,117-119).

Endometrial örneklemede olduğu gibi kanıtlanmış tanısal değeri yoktur. Çiftlerin çoğunda test sonuçları tedavi seçimini etkilememektedir. Bununla birlikte, testin uygulanması çiftlerde ek stres yaratacaktır. Bundan dolayı, rutin postkoital test gereksiz bir methodur. Sonuçların tedavinin yönünü değiştireceği düşünölen kişilere test uygulanabilmektedir (60).

2.7. UTERİN FAKTÖR

Uterin anomaliler infertilitenin nadir nedenlerindedir fakat devamlı hatırlanmalıdır. Eğer tesbit edilmezlerse, erkek faktör, overyan ve tubal faktörler sonrası tedavi ile gebelik olursa sonuçlar olumsuz etkilenmektedir. Fertilitiyi olumsuz etkileyen uterin anormallikler, konjenital malformasyonlar, leiomyonlar ve intrauterin adezyonlardır. İnfertilitenin değerlendirilmesinde tek fonksiyonel uterin anormallik kronik endometrittir. Bazıları uterin reseptivite anormalliklerini de (luteal faz yetersizliğinde içeren) bu kategoriye sokmaktadır fakat implantasyona engel olan intrinsik endometrial fonksiyon bozukluklarında infertilite nedeni olduğu anlaşıldığından ve tanı metodu olarak kabul edildikten sonra pratik önemi kalmamıştır.

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde 3 temel metod vardır. Bunlar; histerosalpingografi (HSG), standart transvajinal ultrasonografi ve sonohisterografi ve histeroskopidir. Her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Seçim kişilere göre belirlenmelidir. HSG geleneksel ve hala ilk tercih edilen yöntemdir çünkü tubal yeterlilik hakkında da bilgi vermektedir. Bununla birlikte, tubal hastalık için risk faktörü olmayanlar veya daha önceden tubal durumu bilinenlerde (laparoskopik cerrahi sırasında) transvajinal ultrasonografi basit ve tolere edilebilen bir yoldur ve radyasyona maruz kalınmadan kist ve endometrioma gibi overyan patolojiler hakkında bilgi vermektedir (1).

2.7.1. Histerosalpingografi

HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Çoğu uterin anormalliklerin değerlendirilmesinde net görüntü sağlar (unikornu, septat, bikornu ve didelfis) ve submukoz myom ve intrauterin adezyonların da tanısında yardımcı olur. Endometrial poliplerin saptanmasında da faydalı olmakla birlikte diğer metodlar daha sensitiftir. Kontrast maddenin yavaş uygulanması kaviter lezyonun gözden kaçmasına engel olacaktır.

Unikornu uterusu kavite tipik olarak tubulardır; sağa veya sola deviyedir ve tek bir kornu ve fallop tüpü vardır. Septat ve bikornu uterusun her ikisinde de tipik olarak ortak geniş alt bir segment ve “Y” şekli olacak şekilde iki ayrı üst kavite oluşacaktır (120,121). Sonuç olarak HSG ile ayrımları yapılamayacak ve doğru tanı

için ek inceleme (transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, magnetik rezonans, laparoskopi) yapılması gerekecektir (122). İki kaviteden birinin izlenebildiği unikornu uteruslarla da karışabilmektedir. Uterus didelfisin incelenmesinde, her iki hemiuterus, ayrı serviksler ve longitudinal vajinal septum izlenmelidir. Myomlar ve geniş çaplı polipler değişik boyut ve şekil farklılıkları yapan dolun defekleri oluşturmaktadır. İntrauterin adezyonları olan kadınlarda HSG geniş düzensiz kavite konturları ve dolun defektleri oluşturmaktadır ve ağır vakalarda kavite izlenmeyebilir.

2.7.2. Transvajinal Ultrasonografi ve Sonografi

İnfertil kadınlarda uterin faktörleri değerlendiren diğer bir yöntem transvajinal ultrasonografidir. Yüksek frekanslı yeni problemler yüksek kalitede görüntü sağlamaktadır. Vajinal fornikslere yerleştirilen endovajinal problemler, uterus ve overlerin yüksek rezolüsyonlu görüntüsünü sağlamaktadır; normal fallop tüpleri izlenemez. Transvajinal ultrasonografi ile birlikte uygulanan sonohisterografi kavite konturlarını ve küçük intrauterin lezyonları saptayabilmektedir (123).

Siklusun tüm fazlarında, ön ve arka myometrium-endometrium yüzeyi keskin bir şekilde izlenmektedir. Endometriumun iki yüzeyi arasında kalan alan, erken proliferatif faz ve sekretuar fazda izlenmez fakat geç proliferatif fazda izlenmektedir. Proliferatif faz boyunca, endometrium hipoekoiktir ve büyüyerek trilaminar bir görüntü elde edilir. Sekretuar fazda ise endometrium büyümesi fazla değildir ve damarlanmada artış ile beraber ekodansitede artacaktır. Renkli doppler ultrasonografide uterin arter kan akım parametrelerinde siklusa bağlı değişiklikler olabilmektedir (124,125).

Konjenital malformasyonların tanısında, standart iki boyutlu transvajinal ultrasonografi HSG'yi tanımlayıcı niteliktedir ve fundal kontur şeklini belirleyerek, septat ve bikornu uterusun ayırımında tanısal doğruluğu sağlar. Septat uterus, normal, daha geniş ve bazen konkav olabilen tek bir fundus vardır. Bikornu uterus ise, ortasında derinliği olan 2 fundus izlenmektedir (120,122). Sonohisterografinin doğruluk oranı HSG'den yüksektir, çünkü 2 uterin kavite ve fundal konturu belirleyebilmektedir.

Submukoz myom ve endometrial poliplerin saptanması için kullanılan transvajinal ultrasonografinin doğruluğunu gösteren çalışmaların sonuçları değişkendir fakat genellikle iki ve üç boyutlu ultrasonografinin sensitivitesi HSG'den yüksektir. Standart ultrasonografi ile endometrial kalınlıkta fokal artış veya endometrial katlar arasındaki asimetri izlenebilir. Sonohisterografi ile sıvı dolu kavitede polipoid projeksiyon izlenebilmektedir. Sonohisterografide tipik olarak, eğer adezyon hafif ise, mobil, ince, ekojenik band şeklinde ve esnek endometrial kavite şeklinde görülürken, hastalık ileri düzeyde ise kalın, geniş band şeklindedir ve kavitede boşluk izlenmemektedir (126).

2.7.3. Histeroskopi

Histeroskopi, fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir. Endoskopik cerrahi, direkt olarak intrauterin patolojinin boyutu, şekli ve yerleşimini göstermektedir. Histeroskopi, genellikle diğer daha az invaziv yöntemlerle tanı konulan hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (1).

2.7.4. Konjenital Uterin Malformasyonlar

Gelişimsel uterin anomaliler gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir fakat gebe kalabilme potansiyeli etkilenmemektedir. Araştırma sırasında tespit edildikleri zaman infertilitenin mutlak nedeni olduğu söylenemez fakat tanı sonrası tedavinin seçim aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Septat uterus bu genel kuralın dışındadır. Sıklığı, farklı popülasyonda ve farklı tanı yöntemleriyle değişmektedir. Mevcut veriler septat uterus sıklığının infertil ve fertil kadınlarda benzer olduğunu göstermektedir. (yaklaşık % 1) fakat tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha yüksektir (% 3,5) (122). Tüm konjenital uterin anormallikler arasında septat uterus en sık görülen ve reproduktif yetersizlik ve obstetrik komplikasyonlarla en sık ilişkili olan hastalıktır. Olabilecek obstetrik komplikasyon: birinci ve ikinci trimester gebelik kaybı, preterm doğum, prezentasyon bozuklukları, intrauterin büyüme geriliği ve infertilitedir (122,127). Olası mekanizmalar net değildir fakat yetersiz septal kan akımı, düşük implantasyon

etkinliği, embriyo gelişimi ve servikal yetersizlik en sık üzerinde durulan konulardır (128,129).

Her ne kadar septat uterus primer olarak septoplasti gerektirmesede tedavi edilmemiş kadınlarda reproduktif performans kötü bulunmuştur (% 80 gebelik kaybı, % 10 preterm doğum, % 10 term doğum). Gebelik kayıplarının çoğu ilk trimesterdedir (% 65) ve cerrahi uygulandıktan sonra sonuçlarda (% 80 term doğum, % 5 preterm doğum, % 15 gebelik kaybı) düzelme görüşmüştür (122). Geçmişte septat uterusların tedavisinde abdominal metroplasti uygulanıyordu. Bu postoperatif adezyon oluşumuna neden olarak fertilitiyi etkileyebilen bir durum yaratacak ve daha sonraki gebeliklerin sezaryen ile sonuçlanmasına neden olacaktır. Septoplasti, ofis ortamında uygulanan, düşük morbiditeli (pelvik adezyon veya sezaryen olmadan), hızlı uygulanabilen bir metoddur. Bundan dolayı geniş endikasyon alanı bulunmaktadır (1).

2.7.5. Leiomyomlar

Uterin myomların fertilitiyi azalttığına dair kanıtlar yeterli olmamakla birlikte bu görüş, infertil ve fertil kadınlar arası myom sıklığını gösteren çalışmalardan ve nedeni açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda myomektomi sonrası gebelik oranının araştırılması sonrası bildirilmiştir (130,131). Myomların fertilitiyi etkileme mekanizmaları: tüplerin intertisyel kısmını tutan kornual tıkanma, ovum ve sperm transportu veya embriyo implantasyonuna engel olan bozulmuş uterin kontraktilite, ve fokal endometrial ülserasyona neden olan bölgesel kan akımında azalmadır (132). Myomların infertiliteye etkisini gösteren en iyi çalışmalar, myomu olan ve olmayan infertil kadınlardaki IVF sonuçlarından elde edilmiştir. Gebelik ve implantasyon oranları submukoz myomlarda düşük iken, endometrial kaviteye bası yapmayan ve orta düzeyde büyüklüğu olan (5-7 cm) intramural ve subseroz myomlarda normaldir (133-138).

Myomu olan infertil kadınlarda cerrahi girişim için endikasyonlar konjenital uterin malformasyonlarla benzerdir. Septalı uteruslar gibi submukoz myomlarda da başarılı gebelik olasılığı düşüktür ve genellikle histeroskopik cerrahiye gerek olmaktadır. Histeroskopide morbidite düşüktür ve açık cerrahiye göre riskler daha az olmaktadır. Burada cerrahi endikasyonlar daha geniştir çünkü cerrahinin faydaları

risklerinden daha fazla olmaktadır. Bikornu uteruslardaki gibi intramural ve subseröz myomların fertiliteye etkisi çok az veya yoktur. Abdominal cerrahi gerekmektedir. Cerrahinin faydaları ve ilişkili riskler kanıtlanmadığından genellikle uygulanmamaktadır (1).

2.7.6. İntrauterin Adezyonlar

İntrauterin adezyonlarda (sineşi) en sık görülen semptomlar; menstrüel bozukluklar (hipomenore, amenore, dismenore) ve infertilitedir; diğerleri tekrarlayan gebelik kayıpları ve plasenta accreata ve varyantlarıdır (139,140). Patofizyolojik mekanizması, travma sonrası endometrium damarlanması ve fonksiyonunda bozulmadır (140). Gebelik geçirmiş uterus travmaya daha hassastır ve endometriumun hasara uğraması adezyonlara neden olacaktır. Hazırlayıcı olayları tanımlanan 1800' ün üzerinde intrauterin adezyon hastasının çalışıldığı geniş serili bir araştırmada yaklaşık % 90 oranında daha önce isteğe bağlı gebelik sonlandırılması veya postpartum küretaj öyküsü bulunmuştur (141). Doğum sonrası ikinci ve dördüncü haftalar arası endometrium en hassas dönemindedir (141). Missed abortus ve hidatiformun molün küretajı ve sezaryen diğer risk faktörleri olarak değerlendirilebilir. Daha seyrek olarak, submukoz myomlar için yapılan abdominal veya histeroskopik myomektomi sonrası, metroplasti ve septoplasti sonrası veya diğer uterin cerrahilerden sonra da adezyon olabilir. Kronik enflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda da, özellikle genital tüberkülozda, intrauterin adezyonlar görülebilmektedir.

Semptomlarla tetikleyen olay arasındaki ilişki, histerometrenin kaviteye ilerleyememesi ve amenoreik kadınlarda negatif progestin testi tanıyı düşündürmelidir. Şüphelenilirse HSG ve sonohisterografi ile tanı doğrulanmalıdır. Her iki metodunda benzer ve yüksek sensitivitesi varken spesifitesi düşüktür. Her ikisi de etkili tarama testleri iken histeroskopinin hastalığın lokalizasyonu ve yayılımını göstermedeki başarısı daha yüksektir.

İntrauterin adezyonların tedavisinde histeroskopi tercih edilen metod olmalıdır ve mekanik küretajdan daha güvenilir ve etkindir. Mukozal adezyonlar çevre doku ile benzerlik gösterip ayrılmaları kolay iken; fibromuskuler ve bağ dokudan oluşan adezyonlar yoğundur ve mekanik olarak ayrılabilir.

Adezyonların ayrılması devamlı sıvı infüzyonu altında histeroskopun ucuyla basınç uygulanarak yapılmalıdır. Gerekirse mekanik, elektrocerrahi ve lazer aparatlar alete eklenerek direkt gözlem altında yapışıklıklar açılabilir (1).

2.7.7. Endometrial Polipler

Her ne kadar endometrial polipler fertilitiyi olumsuz etkilemekte ise de, endometrial poliplerin etkisi net değildir. Histeroskopik polipektomi sonrası sonuçlar çelişkilidir (143-145). Bununla birlikte 2 cm'nin üzerinde endometrial polipi olan infertil kadınlarda yapılan bir çalışmada IVF sonuçları tedavi edilen ve edilmeyen kadınlarda benzer çıkmıştır (144). İnfertil kadınlar arasında sıklığı yaklaşık % 3-5 tir (145-150), Endometriosisi olan kadınlarda prevalans daha yüksektir (151). Polipler HSG veya transvajinal ultrasonografi ile tanınabilirler. Endometrial poliplerin tanısında sonohisterografinin sensitivitesi histeroskopi kadar yüksektir, fakat pıhtı, mukus, endometrial döküntülere bağlı yanlış pozitif sonuçlar nadir değildir (152,153).

Eldeki kanıtlar endometrial polipi olan infertil kadınlarda tedaviyi önermemektedir. Bununla birlikte semptomatik kadınlarda (anormal kanama), histeroskopik değerlendirme ve tedavi gerektirmektedir. Geniş çaplı polipler ve tam olarak tanımlanamamış küçük poliplerde de histeroskopi uygulanmalıdır. İyi tanımlanmış küçük poliplerde genellikle tedavi gerekmemektedir (1).

2.7.8. Kronik Endometrit

Servisit ve bakteriyel vajinosisi de içeren semptomatik alt genital sistem enfeksiyonları olan kadınlarda subklinik endometrit görülebilmektedir (154-157). Müköpürülan servisit Chlamydia (*C. trachomatis*) ve mycoplasma (*M. genitalium*) enfeksiyonları ile ilişkilidir; her iki organizma da tubal faktör infertilitesinde önemli rolü olan kronik endometrite neden olmaktadır (110,157-160).

2.8. TUBAL FAKTÖR

Tubal ve peritoneal patoloji en sık görülen infertilite nedenlerindedir ve infertil çiftlerin yaklaşık % 30-35'inde görülmektedir (69). Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) öyküsü, septik abortus, rüptüre apandisit, tubal cerrahi veya ektopik

gebelik tubal hasar olasılığını akla getirmelidir. Şüphesiz PID, tubal faktör infertilite ve ektopik gebeliklerin en sık nedenidir. Tubal faktör infertilitesinin diğer nedenleri endometriyozise bağlı inflamasyon, inflamatuvar barsak hastalıkları veya cerrahi travmadır.

Tubal faktörlerde mekanizma sperm ve ovumun transportuna engel olan anatomik anormalliklerdir. Proksimal tubal tıkanıklıkta spermin fertilizasyonun olacağı distal tubal bölgeye geçişinde tıkanıklık vardır. Distal tubal tıkanıklıkta ise overden ovum tutulumu olmayacaktır.

İnfertil kadınlarda tubal yeterliliği değerlendiren 2 klasik test: HSG ve laparoskopidir. Her ikisinde önemli bilgiler vermektedir. Avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Uterin kavite ve tubal lümen HSG ile görüntülenebilirken laparoskopi bunları gösterememektedir. Adezyon, endometriyozis ve overyan patolojileride içeren pelvik anatomi hakkında laparoskopi ayrıntılı bilgi verirken HSG verememektedir (1).

2.9. NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Nedeni açıklanamayan infertilite tanısı, infertilite araştırmasındaki tüm standart elemanların normal çıkması sonrası konulmaktadır. İnsidansı, infertil popülasyonda tanı kriterlerine bağlı olarak % 10-30 arasında değişmektedir (161). Tanı, normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklık olduğunda konulur. Geçmişte, pozitif postkoital test ve menstrüel siklusla uyumlu endometrial histolojinin olması gerekliliği de söyleneceği günümüzde kullanılmamaktadır.

Nedeni açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda tanısız laparoskopinin gerekliliği tartışmalıdır. Laparoskopi tespit edilememiş tubal faktör ve endometriyozisin tanısını koyarak tedavi sağlayabilir veya nedeni açıklanamayan infertilite için yapılan ampirik tedavileri sınırlandırabilir. Bununla birlikte, normal HSG ve pelvik muayenesi olup tubal faktör infertilite için risk faktörü olmayan asemptomatik kadınlarda laparoskopi ek açıklayıcı bilgi vermeyecektir. Overleri tutan endometriomaların ve endometriyozisin infertiliteye etkisi keskinen orta düzeyde hastalığın etkisi kanıtlanmamıştır. Kanada'da yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada hafif veya orta düzeyde endometriyozisi olan kadınlar

laparoskopik olarak tedavi edilmiş (rezeksiyon veya ablasyon) veya ekspektan tedavi uygulanmıştır ve postoperatif 36 hafta hastalar izlenmiştir; tedavi edilenlerde gebelik oranı % 29 olurken, tedavi edilmeyenlerde % 17 bulunmuştur. Bu bilgiler tedavi sonrası gebeliğin hemen hemen 2 kat arttığını gösterebilir tedavi gerekenlerin sayısının hesaplanmasında, bir gebelik oluşturmak için yaklaşık 9 kadına tedavi uygulanması gerektiği bulunmuştur (162).

Nedeni açıklanamayan infertilitenin sebebi bilinmemektedir. Bunun için tedaviler ampiriktir ve belirli zamanda karşılaşılan sperm ve yumurta sayısını artırmaya yöneliktir. Önerilen tedavi yöntemleri: IUI, overyan stimülasyon (klomifen sitrat, ekzojen gonadotropinler), süperovulasyonla birlikte IUI ve ART dir (1).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma prospektif tipte bir araştırmadır. Bu çalışma ile ilgili Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 26.07.2011 tarihinde 2011-07/05 karar numarası ile onay alınmıştır.

Cumhuriyet Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 19-45 yaş arası infertilite şikayetiyle başvuran çalışmaya katılım için onamı alınmış 80 birey seçildi. Çalışmaya infertilite şikayeti olan polikistik over sendromlu hastalar ile polikistik over sendromu olmayan 40'ar hasta alındı. Bu iki grupta kendi içinde Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'ne göre $25 <$ ve $25 \geq$ olanlar olarak gruplandırıldı.

PKOS tanısı 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM konsensus kriterlerine dayanarak konuldu (163). Bu kriterlere göre 1- Oligomenore/anovulasyon 2- Klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm 3- Overlerin sonografik olarak polikistik görünümünü içeren bu 3 bulgudan ikisinin varlığının tespiti ile (ve hipofizer yetmezlik, persistan hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi v.b. ekarte edildikten sonra) PCOS tanısı konuldu.

Bu bireylerin gerekli bilgileri (yaş, infertilite süresi, infertilite tipi, boy, kilo) kaydedildi. Ayrıca tüm hastalardan bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstruel siklusun 2 ile 3. günü immunoenzimatik yöntemle venöz kandan Anti-müllerian hormon (AMH), Foliküler Stimulan hormon(FSH), Lüteinizan hormon (LH), Östradiol (E2), Prolaktin, Tiroid Stimulan hormon (TSH) için kan alındı. FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH aynı gün immunoenzimatik yöntemle değerlendirildi. Anti-müllerian hormon (AMH) için toplanan serum örnekleri -80°C de çalışma gününe kadar donduruldu. Yaklaşık 4 ay içinde toplanan serum örnekleri USCNK marka AMH elisa kiti ile Triturus cihazında elisa (Sandwich) yöntemiyle tam kantitatif çalışıldı. Aynı gün yapılan transvajinal ultrasonografik (Medison SonoAce X8 marka 4-9 mHz ultrason probu) değerlendirme sırasında antral folikül sayısı ölçümü yapıldı. Hormonlardan Prolaktin ≥ 50 ng/ml ve TSH ≥ 5.0 mIU/L olan hastalar araştırmadan çıkarıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14.0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Man Whitney U testi, Korelasyon

analizi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.10.2011-01.03.2012 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurmuş olan 80 infertil olgu üzerinde yapılmıştır.

PKOS grubundaki 40 bireyin yaşları ortalaması $25,45 \pm 4,50$ ve Non PKOS grubundaki 40 bireyin yaşları ortalaması $28,77 \pm 6,28$ olarak bulunmuştur. Yaş yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,008$; $p<0,05$).

PKOS'lu hastaların infertilite süresi $3,92 \pm 3,13$ ve Non PKOS'lu hastaların infertilite süresi $4,15 \pm 2,32$ olarak bulunmuştur. İnfertilite süresi yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($p=0,716$; $p<0,05$). Yine PKOS grubu ile Non PKOS grubu arasında infertilite tipi (primer ve sekonder) yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir (ki-kare:0,06 $p=0,799$; $p<0,05$).

Tablo 1. PKOS ve Non PKOS gruplarının karşılaştırılması.

Parametreler	Gruplar	N	Mean	SD	Sonuç
AMH	PCOS	40	,05	,099	t=0,72
	NonPCOS	40	,07	,095	P=0,472
FSH	PCOS	40	5,51	1,24	t=2,64
	NonPCOS	40	6,82	2,86	P=0,010*
LH	PCOS	40	8,99	4,42	t=4,66
	NonPCOS	40	5,26	2,43	P=0,001*
E2	PCOS	40	37,81	17,32	t=0,41
	NonPCOS	40	36,28	15,78	P=0,682
Prolaktin	PCOS	40	16,10	8,15	t=0,33
	NonPCOS	40	16,74	8,62	P=0,738
TSH	PCOS	40	1,86	,93	t=1,60
	NonPCOS	40	1,55	,78	P=0,113
Antral Folikül Sayısı	PCOS	40	34,20	4,91	t=18,76
	NonPCOS	40	14,37	4,52	P=0,001*

* $p<0,05$ önemli, SD: Standart Deviasyon, N: Kişi sayısı

PKOS ve Non PKOS bireyler ölçülmüş parametreler yönünden karşılaştırıldığında FSH, LH, Antral folikül sayısı yönünden grublar arası fark anlamlı bulunurken ($p<0,05$), diğer parametreler yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Yaş ile AMH arasında negatif yönlü ($r = -0,16$) bir ilişki bulunmuştur, istatistiksel olarak küçük ve önemsizdir.

Yaş ile antral folikül sayısı arasında negatif yönlü ($r = -0,40$) ilişki katsayısı bulunmuştur, istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftır.

Tablo 2. PKOS' lu grubun VKİ' ne göre karşılaştırılması.

Grup	Parametreler	VKİ	N	Mean	SD	Sonuç
PCOS	AMH	VKİ<25	20	,04	,01	P=0,241
		VKİ≥25	20	,07	,14	
	FSH	VKİ<25	20	5,33	1,22	P=0,245
		VKİ≥25	20	5,69	1,27	
	LH	VKİ <25	20	8,91	4,82	P=0,646
		VKİ≥25	20	9,06	4,11	
	E2	VKİ <25	20	37,30	18,77	P=0,465
		VKİ≥25	20	38,31	16,21	
	Prolaktin	VKİ <25	20	19,15	9,26	P=0,015*
		VKİ≥25	20	13,06	5,58	
	TSH	VKİ <25	20	2,09	,93	P=0,093
		VKİ≥25	20	1,63	,89	
	Antral Folikül Sayısı	VKİ <25	20	34,35	4,42	P=0,978
		VKİ≥25	20	34,05	5,47	

* $p<0,05$ önemli, SD: Standart Deviasyon, N: Kişi sayısı

PKOS' lu bireyler kendi içinde (VKİ<25 ve VKİ≥25) ölçülen parametreler yönünden karşılaştırıldığında Prolaktin yönünden farklılık önemli bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 3. Non PKOS' lu grubun VKİ' ne göre karşılaştırılması.

Grup	Parametreler	VKİ	N	Mean	SD	Sonuç
NonPCOS	AMH	VKİ <25	20	,07	,08	P=0,306
		VKİ ≥25	20	,07	,10	
	FSH	VKİ <25	20	7,77	3,30	P=0,074
		VKİ ≥25	20	5,87	2,00	
	LH	VKİ <25	20	5,76	2,72	P=0,344
		VKİ ≥25	20	4,77	2,04	
	E2	VKİ <25	20	38,09	15,24	P=0,291
		VKİ ≥25	20	34,47	16,49	
	Prolaktin	VKİ <25	20	14,75	6,34	P=0,190
		VKİ ≥25	20	18,72	10,20	
	TSH	VKİ <25	20	1,38	,94	P=0,017*
		VKİ ≥25	20	1,72	,56	
	Antral Folikül Sayısı	VKİ <25	20	15,30	4,42	P=0,196
			VKİ ≥25	20	13,45	

*p<0,05 önemli, SD: Standart Deviasyon, N: Kişi sayısı

Non PKOS' lu bireyler kendi içinde (VKİ<25 ve VKİ≥25) ölçülen parametreler yönünden karşılaştırıldığında TSH yönünden farklılık önemli bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 3).

VKİ <25 olan PKOS' lu ve Non PKOS' lu bireylerin ölçülmüş değerleri karşılaştırıldığında FSH, LH, TSH, Antral folikül sayısı yönünden anlamlı fark bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. VKİ < 25 olan PKOS' lu ve Non PKOS' lu bireylerin karşılaştırılması.

VKİ	Parametreler	Gruplar	N	Mean	SD	Sonuç	
VKİ<25	AMH	PCOS	20	,046	,01	P=0,468	
		NonPCOS	20	,072	,08		
	FSH	PCOS	20	5,33	1,22	P=0,001*	
		NonPCOS	20	7,77	3,30		
	LH	PCOS	20	8,91	4,82	P=0,008*	
		NonPCOS	20	5,76	2,72		
	E2	PCOS	20	37,30	18,77	P=0,626	
		NonPCOS	20	38,09	15,24		
	Prolaktin	PCOS	20	19,15	9,26	P=0,083	
		NonPCOS	20	14,75	6,34		
	TSH	PCOS	20	2,09	,93	P=0,008*	
		NonPCOS	20	1,38	,94		
	Antral Folikül Sayısı	PCOS		20	34,35	4,42	P=0,001*
			NonPCOS	20	15,30	4,42	

*p<0,05 önemli, SD: Standart Deviasyon, N: Kişi sayısı

VKİ ≥ 25 olan PKOS' lu ve Non PKOS' lu bireylerin ölçülmüş değerleri karşılaştırıldığında LH, Antral folikül sayısı yönünden anlamlı fark bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 5).

VKİ ile AMH arasında pozitif yönlü ($r = 0,05$) ilişki katsayısı bulunmuştur, bu ilişki önemsiz ve küçüktür.

Tablo 5. VKİ ≥ 25 olan PKOS' lu ve Non PKOS' lu bireylerin karşılaştırılması.

VKİ	Parametreler	Gruplar	N	Mean	SD	Sonuç
VKİ ≥ 25	AMH	PCOS	20	,07	,14	P=0,179
		NonPCOS	20	,07	,10	
	FSH	PCOS	20	5,69	1,27	P=0,588
		NonPCOS	20	5,87	2,00	
	LH	PCOS	20	9,06	4,11	P=0,001*
		NonPCOS	20	4,77	2,04	
	E2	PCOS	20	38,31	16,21	P=0,310
		NonPCOS	20	34,47	16,49	
	Prolaktin	PCOS	20	13,06	5,58	P=0,070
		NonPCOS	20	18,72	10,20	
	TSH	PCOS	20	1,63	,89	P=0,387
		NonPCOS	20	1,72	,56	
	Antral Folikül Sayısı	PCOS	20	34,05	5,47	P=0,001*
		NonPCOS	20	13,45	4,54	

*p<0,05 önemli, SD: Standart Deviasyon, N: Kişi sayısı

AMH ile FSH ($r = -0,73$), LH ($r = -0,14$), E2 ($r = -0,05$), Antral folikül sayısı ($r = -0,03$) arasında negatif yönlü zayıf ilişki katsayıları bulunmuştur ve istatistiksel olarak önemsizdir.

PKOS' lu hastalarda Antral folikül sayısı ile FSH ($r = -0,24$), E2 ($r = -0,10$), AMH ($r = -0,03$) arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuşken, Antral folikül katsayısı ile LH ($r = 0,24$) arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmuş olup, istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir.

Non PKOS' lu hastalarda ise Antral folikül sayısı ile FSH ($r = -0,10$), LH ($r = -0,06$) arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuşken, Antral folikül katsayısı ile AMH ($r = 0,19$) ve E2 ($r = 0,04$) arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmuş olup, istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir.

5. TARTIŞMA

İnfertilite bir yıl süreyle korunmaksızın cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebeliğin oluşmamasıdır (1). Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'i infertildir. Reprodüktif yaşlanma, bir kadının ömrü boyunca overyan foliküllerinin sabit bir sayıda tükenmesi ile karakterize edilir (164,165). Klinik olarak reprodüktif yaşlanma, infertilite, artmış düşük riski, menopozal semptomlar ve nihayetinde menopozla sonuçlanır.

Overyan rezerv geride kalan over folikül havuzunun miktarı ve kalitesini temsil eder. Reprodüktif durumu ve overyan rezervi değerlendirmek amacıyla birden fazla serum markeri ve ultrason ölçümleri tespit edilmiştir. Overyan yaşlanma, overyan rezervi gösteren AMH, İnhibin B, FSH, Estradiol, antral folikül sayısı ile çalışılmıştır. AMH majör olarak primer ve preantral foliküllerden salınır, seviyeleri gonadotropin bağımlıdır. AMH'nın düşüklüğü doğal overyan yaşlanma ve infertilite ile ilişkili bulunmuştur (166). Aynı zamanda AMH'nın menstrual siklus boyunca fluktuasyon göstermesi, AMH'nın folikülogenesizde rolünün olduğunu düşündürmektedir (167).

İnfertil çiftlerin çocuk sahibi olma umudunu artıran yardımcı üreme teknikleri, ailelere mutlu sonuçları ile beraber maddi ve manevi yük getirmektedir. Bu nedenle uygun hastaların tedavi programına alınması ve bireysel özelliklere uygun tedavinin seçilmesi çok önemlidir. Over rezervinin tayini ile tedavideki başarı oranı artırılabilir.

Freeman ve ark. (168) obez ve obez olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, obez olanlarda AMH seviyesini 0,016 ng/ml obez olmayanlarda ise 0,046 ng/ml olarak bulmuşlardır. Obez olan bayanlarda AMH seviyesi diğer gruba göre % 65 oranında daha düşük bulunmuştur.

PKOS'lu adölesan kızlarla normal menstruasyon gören kızların karşılaştırıldığı bir çalışmada; PKOS'lu kızlardaki AMH düzeyi (4.1 ± 2.2 ng/dl) normal kızlardan (2.4 ± 1.0 ng/dl) daha yüksek bulunmuştur. VKİ' ne göre değerlendirildiğinde: PKOS'lu kızlarsa AMH düzeyi (4.2 ± 3.0 ng/dl [VKİ <25 kg/m²] ve 4.0 ± 1.6 ng/dl [VKİ >25 kg/m²]) normal mens gören kızlarla (2.2 ± 0.8 ng/dl [VKİ <25 kg/m²] ve 2.6 ± 0.7 ng/dl [VKİ >25 kg/m²]) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PKOS'da serum AMH düzeyleri VKİ den

etkilenmemiştir. Artan AMH üretiminin hastalığın erken bir belirtisi olabileceği düşünülmüştür (169).

Premenopozal kadınlarda over rezerv parametreleri üzerine obesitenin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile antral folikül sayısı, overyan volüm birlikte değerlendirilmiştir. Aynı dönemde AMH, FSH, açlık kan şekeri, 2. saat postprandial kan şekeri için kan örnekleri alınmıştır. Obez ve obez olmayan iki grub arasında ortalama yaş, serum AMH, FSH, açlık kan şekeri, 2. saat postprandial kan şekeri ve antral folikül sayısı açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Over hacmi obez olmayan kadınlara göre obez kadınlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (170). Su ve ark. (171) geç reproduktif yaşta sağlıklı normal kilolu (n=18) ve obez kadınlar (n=18) ile yaptığı çalışmada; ortalama AMH düzeyleri normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Fakat diğer hormon düzeylerinde (FSH, LH, Estradiol, İnhibin B) ve ultrason ölçümlerinde (overyan volüm, antral folikül sayısı) VKİ' ne göre farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulguların obez kadınlarda farklı hormon metabolizmaları, sekestresyon ve klerens nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür.

PKOS gelişimine neden olan etkenlerin başında polikistik overlerde aktive olan granüloza hücrelerinde meydana gelen düzensiz AMH sekresyonu olduğu düşünülmektedir. Oligoovuluar veya anovuluar kadınların serum AMH düzeylerinin ölçümü PKOS'lu hastaların saptanmasında yardımcı olacağı ifade edilmektedir (172). PKOS' lu kadınlarda yükselmiş olan androjen seviyeleri bu kadınlarda görülen yüksek AMH düzeyiyle bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (2). PKOS' lu kadınlarda AMH seviyesi ile androstenodion, testosteron düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğunun tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir (167,173).

PKOS'ta üreme fonksiyonlarını obezite kötüleştirirken, kilo kaybı ve egzersiz artırır. Aşırı kilolu PKOS'u olan ve olmayan toplam 15 kişi, enerji kısıtlaması olmayan 12 hafta süren egzersiz eğitim programına tabi tutulmuştur. Egzersiz; VKİ, toplam yağ kütlesi ve android tipi yağ kütlesi ve insülin duyarlılığını tüm kadınlarda azaltmıştır. AMH, PKOS'u olan kadınlarda kontrol grubuna göre hem egzersiz öncesi hemde egzersiz sonrasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PKOS

durumu ve egzersiz ile AMH değişimi arasında anlamlı bir etkileşim tespit edilmiştir. PKOS'u olmayan kadınlarda AMH'da değişim yokken PKOS'lu kadınlarda AMH azalmıştır. Egzersiz anormal overyan fonksiyonlu kadınlardaki overyan hormonları düzeltme ile ilişkili bulunmuştur (174). Başka bir çalışmada ise; Bazal AMH düzeyleri kilo kaybıyla birlikte menstrual düzelmesi olan gruba göre menstrual düzelmesi olmayanlarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (175).

El-Halawaty S. ve ark. PKOS'lu Obez kadınlar (n=68) ile obez normoovuluar (n=17) kadınlarda AMH düzeylerini karşılaştırmışlardır. Ayrıca AMH'nın klomifen sitrat (150 mg/gün, adet 3-7 günlerinde) ile ovulasyon indüksiyonunda bir prediktör olup olmayacağını FSH ile kıyaslamışlardır. PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu arasında AMH konsantrasyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Ayrıca PKOS'lu kadınlarda klomifen sitrat'a cevap verenler ile vermeyenler arasındada AMH konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir. AMH'ın değeri 1.2 ng/ml alındığında PKOS'lu obez kadınlarda klomifen sitrat ile ovulasyon sağlanmasında % 71 sensitivite ve % 65.7 spesiviteye sahip olduğu bulunmuştur (176).

AMH'nın ergenlikte polikistik over morfoloji (PKOM) için bir belirteç olarak kullanılabilir olup olmayacağını belirlenmeye çalışıldığı düzenli adet gören obez olmayan 74 adölesan ile yapılan bir çalışmada; Foliküler faz sırasında kan örnekleri toplanmış ve transabdominal ultrason yapılmıştır. PKOM, deneklerin % 33.8'inde saptanmıştır. PKOM'lu kızlardaki AMH düzeyi PKOM olmayanlara göre daha yüksek ve FSH düzeyleri daha düşük bulunmuştur. PKOM'u olan ve olmayan kızlarda İnhibin B, androjen ve LH seviyeleride benzer bulunmuştur. PKOM prevalansı ve AMH seviyelerinin VKİ ve yaş ile ilişkisi bulunamamış. AMH düzeyleri 2-5 mm lik folikül sayısı ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir. PKOM teşhisi için AMH ≥ 60.15 pmol/l alındığında % 64 sensitivite ve % 89.9 spesiviteye sahip olduğu bulunmuştur (177).

PKOS'lu obez kadınlarda metformin kullanımının AMH düzeyleri ile klinik ve endokrin-metabolik parametreler üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Başlangıçta ve metformin tedavisinden (günde iki kez 850 mg oral alımı) 6 ay sonra ultrasonografik pelvik muayene, hirsutizm skoru değerlendirmesi, hormon profil testleri, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve lipid profili değerlendirilmiştir. Sonuçta insülin sekresyonu

ve VKİ tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı görülmüş. Deneklerin % 70'inde menstrual düzensizliklerin düzeldiği tespit edilmişti. Ortalama androstenedion, testesteron, 17-hidroksiprogesteron seviyeleri ve hirsutizm skoru metformin ile önemli ölçüde azalığı, ancak AMH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiş. Veriler tedavi öncesi OGTT'deki insülinemik yanıt temelinde hastaların bölünmesi sonrası analiz edilmiş: metformin, hiperinsülinemili PKOS'lu hastalarda insülin sekresyonu, AMH seviyesi ve ilginç olarak sadece over hacmi azalmasında etkili olduğu tespit edilmiş; bu değişikliklerin hiçbirisi normoglisemik grupta oluşmamıştı. Metformin farklı şekilde obez PKOS'lu kadınlarda insülin ile overyan fonksiyonlar arasındaki etkileşimi etkilemekte; hiperinsülinemi varlığında ise tedavinin etkin olacağı düşünülmüştür (178). Diğer taraftan başka bir çalışmada düşük doz dekzametazon ile androjenleri baskılanmış PKOS'lu hastalara 6 ay süreyle metformin (850 mg günde 3 kez) verilmiş. AMH düzeylerinde bir değişiklik görülmemiştir (179).

Obez ve normal kilolu kadınlarda oral kontraseptif kullanımının (OKS) over rezerv belirteçleri üzerine etkisi araştırılmıştır. İki siklus boyunca düşük doz OKS (20 mcg etinilestradiol/100 mcg levonorgestrel) siklusun ilk günü başlanıp toplam iki siklus devam edilmiştir. AMH, FSH, LH, estradiol, ve İnhibin B için siklusun farklı günlerinde her hastadan toplam 7 kan örneği alınıp değerlendirilmiştir. Obez grupta AMH düzeyleri ortalama % 34 daha düşük bulunmuş. Ancak normal kilolu ve obez grupta OKS kullanılan günlerdeki AMH düzeylerinin birbirinden farklı olmadığı tespit edilmiş. Tekrarlayan ölçümler için düzeltme yapıldıktan sonra ortalama FSH, Estradiol ve İnhibin B seviyeleri OKS kullanımı sırasında obez ve normal kilolu gruplar arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır (180).

PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada; AMH, İnhibin B, over morfolojisi ve diğer reproduktif hormonlar değerlendirilmiştir. AMH ve İnhibin B seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Bununla birlikte, AMH, vücut kitle indeksinden bağımsız overyan boyut, LH, testesteron, androstenedion, estradiol ve insülin seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korele bulunmuştur (181).

Piotr Skalba ve ark. (182) PKOS'u olan ve olmayan kadınlarda AMH'nin vücut ağırlığı, metabolik ve hormonal bozukluğu ile olan ilişkisini değerlendirmişler.

Plazma AMH düzeyinin normal ve aşırı kilolu PKOS grubunda benzer olduğunu, ancak PKOS'lu grupta AMH'nın PKOS'u olmayan gruba göre belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tüm çalışma gruplarında AMH ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Polikistik overli kadınlarda antral folikül sayısı ile serum AMH arasında paralel bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (6). Bu fazlalık folikül sayısının fazlalığından ziyade granüloza hücrelerinin sayısındaki artışla ilgilidir. Yapılan çalışmalarda Polikistik over sendromlu kadınların foliküllerindeki granüloza hücreleri, PKOS'lu olmayan foliküllere oranla 75 kat daha fazla bulunmuştur (7,8). AMH'daki bu belirgin yüksekliğin PKOS tanısında kullanılabileceği, PKOS'lu hastalarda serum AMH değerlerinin değişkenliği, bu heterojen sendromun sub gruplarının tesbitinde de kullanılabileceği düşünülmüştür (183). PKOS'lu hastaların gerek serum ve gerekse foliküler sıvılarındaki artmış AMH değerleri, immatür oosit sayısının artışı ile birlikteliği tespit edilmiştir (184). Bu bulguların, AMH'nın PKOS de oosit matürasyonunu inhibe ederek, folikül gelişim bozukluğundan sorumlu olabileceğini düşünülmektedir (6).

Doğru ultrason verilerinin olmadığı durumlarda, AMH'nın PKOS için tanı kriteri olan antral folikül sayısının yerine kullanılabileceği önerilmiştir. AMH ölçümü, % 92 sensitivite ve % 67 spesifite ile PKOS tanısı için diagnostik bir marker olarak bulunmuştur (173).

AMH'nın düzeyi menstrual siklus esnasında çok az değişir (185,186). Bu özelliği kliniksel değerlendirmelerde avantaj sağlayabilir. AMH overyan rezervi değerlendirmenin yanı sıra granuloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, gecikmiş pubertanın tanınmasında ve dişi gonad fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. AMH'nin over rezervinin tespit edilmesinde kullanılması, infertilite tedavisi ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını önceden tahmin etme açısından avantaj sağlamaktadır (187).

IVF (in vitro fertilizasyon) tedavisinden önce over rezervini ölçmek için AMH'nın antral follikül sayımı ile birlikte kullanımı, tedavinin başarı oranını tahmin etmede kolaylık sağlamaktadır. Serum AMH düzeyi düşük olan infertil kadınlarda IVF tedavisinin başarı oranı, AMH düzeyi yüksek olan kadınlardan daha düşük olduğunu belirlenmiştir (188). Bayramoğlu'nun yaptığı çalışmada AMH

düzeyi $>0,25$ pg/ ml olan infertil kadınlarda IVF tedavisinin başarı oranı % 96 iken; AMH düzeyi $< 0,25$ pg /ml olan infertil kadınlarda ise başarı oranı % 23'lerde kalmıştır (189).

AMH, geleneksel markerlara göre oosit olgunlaşması ve başarılı IVF tedavisinin daha iyi bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (190,191,166). Yardımcı üreme teknikleri süresindeki veya öncesindeki düşük AMH konsantrasyonunun düşük oosit kalitesi ve oosit verimiyle güçlü bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (191,166). Küçük foliküller tarafından üretilen serum AMH düzeyi dolaylı olarak kalan folikül havuzunu yansıtır.

Piltonen T ve ark. yaptığı çalışmada serum AMH konsantrasyonu 35 yaş ve üzeri kadınlara kıyasla 25 yaş altı kadınlarda daha yüksek bulunmuş ve kadınlar 1 ila 7 yıl arasında uzunlamasına bir süre takip edildiğinde serum AMH düzeylerinin azaldığı, menopoza ulaşıldığında AMH düzeyi saptanamadığı tespit edilmiştir (192).

Bizim bulgularımız da ise, infertil PKOS'lu hastalarla non PKOS'lu hastalar arasında LH, FSH, Antral folikül sayısı açısından anlamlı bir farklılık bulunurken AMH açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeninin değişik laboratuvarlarda değişik ticari kitlerle AMH ölçülmesi ve henüz rutin olarak kullanılmaya başlanan bir hormon olmadığı, genellikle araştırmalarda kullanılması ve uluslararası standartların oluşmamış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

PKOS ve hiperprolaktinemi, kadınlardaki menstruel bozukluk etyolojisindeki en sık 2 nedendir. Klinik pratikte PKOS'un klinik, hormonal ve ultrasonografi özellikleri ile hiperprolaktinemi arasında ilişki bulmak sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak şuanda, bu iki hastalık arasında fizyopatolojik bir bağ olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bu ilişki tesadüfi gibi görünmektedir. Bu nedenle PKOS'lu kadınlardaki hiperprolaktineminin başta makroprolaktinemi olmak üzere etyolojik nedenleri araştırılmalıdır (193).

Brezilya'da yapılan PKOS'da prolaktineminin nedeninin araştırıldığı bir çalışmada; 82 PKOS'lu hasta çalışmaya alınmış, prolaktin sonuçları PKOS'u olmayan insülin resistanslı 42 kadınla karşılaştırılmıştır. 13 hastada yüksek prolaktin (% 16) seviyeleri tespit edilmiştir. Bunların 9'unda pitutar tümör, 2'inde oral kontraseptif kullanımı, 1'inde buspiron ve tianeptin kullanımı, 1 vakada da makroprolaktinemi tespit edilmiştir. PKOS'lu hastalardaki artmış prolaktin

seviyesinin araştırılması gerektiği, farklı sebeplerinin de olabileceği ve PKOS için bir klinik belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (194).

PKOS'lu obez hastalar ile PKOS'u olmayan obez kadınların metabolik ve fibrinolitik sistem parametreleri karşılaştırılmıştır (195). Gruplar arasında 17 beta-estradiol, prolaktin, FSH, DHEAS, total kolesterol, Trigliserit, HDL-C, LDL-C, glukoz ve insulin açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Obez PKOS'lu grupta testesteron ve LH seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır.

Premenopozal Japon kadınlarda dolaşımdaki seks hormonları ve prolaktin seviyelerinin VKİ ve reproduktif faktörlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada (196); menstrual faz ve yaş açısından değerlendirildiğinde VKİ nin total estradiol, estron ve seks hormon bağlayıcı globülinle ters orantılı olduğu, total ve free testosteron ve Dihidroepiandro stenedion ile önemli ölçüde pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiş. Prolaktin düzeyinin nulliparlarda multiparlara göre önemli ölçüde yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise PKOS' lu bireyler kendi içinde ($VKİ < 25$ ve $VKİ \geq 25$) ölçülen parametreler yönünden karşılaştırıldığında Prolaktin yönünden farklılık önemli bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur. $VKİ < 25$ grubundaki prolaktin seviyesi 19,15 ng/dl iken, $VKİ \geq 25$ grubunda 13,06 ng/dl dir. PKOS'lu zayıf gruptaki bireylerde prolaktin seviyesinin yüksek olmasına neden olacak organik patoloji veya ilaç kullanımı gibi bir özgeçmiş hikayesi yoktu. Biz prolaktindeki bu yüksekliğin tesadüfi olduğunu düşünmekteyiz.

Kadınlarda üreme fonksiyonlarındaki yaşa bağlı gerilemenin overyan folikül havuzu ve oosit kalitesindeki azalma nedeniyle olduğu kanıtlanmıştır (197). AMH subfertilitenin hangi yaşta oluşacağını ve gelecekteki üreme yaşının göstergesi olarak büyük bir potansiyel değere sahip olacak güvenilir bir belirteçtir. Bu ideal belirteçin düzeyleri ergenlikten geç üreme dönemine kadar anlamlı bir değişim gösterecektir. Artmış bazal FSH seviyesi ve azalmış inhibin B ile birlikte ultrason muayenesinde azalmış antral folikül sayısı over rezervinde yaygın bir azalma olduğunu gösterir (198).

Yapılan çalışmalarda kadınlarda serum AMH ölçümünün infertilitenin değerlendirmesi açısından önem taşıdığı görülmektedir. AMH ile over rezervinin değerlendirilmesi, kadınlara çocuk planlaması konusunda rehberlik edebilir. IVF

tedavi siklusu sırasında over cevabını belirlemede serum AMH düzeyleri yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda PKOS'lu infertil hastalarda AMH düzeyinde anlamlı bir yükseklik tespit etmedik. VKİ' ne görede anlamlı bir farklılık yoktu. Literatürdeki çalışmalarla bu anlamda bir farklılık mevcuttu. Bunun AMH'nın farklı laboratuvarlarda farklı kitlerle çalışılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine infertilite şikayetiyle başvuran, 19-45 yaş arası polikistik over sendromlu hastalar ile polikistik over sendromu olmayan 40'ar hasta alındı. Bu iki grupta kendi içinde VKİ $25 <$ ve $25 \geq$ olanlar olarak gruplandırıldı. Gruplar kendi arasında AMH, FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH, antral folikül sayısı açısından karşılaştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. PKOS grubundaki bireylerin yaşları ortalaması $25,45 \pm 4,50$ ve Non PKOS grubundaki 40 bireylerin yaşları ortalaması $28,77 \pm 6,28$ olarak bulundu.
2. PKOS'lu hastaların infertilite süresi $3,92 \pm 3,13$ ve Non PKOS'lu hastaların infertilite süresi $4,15 \pm 2,32$ olarak bulundu.
3. PKOS ve Non PKOS bireyler ölçülmüş parametreler yönünden karşılaştırıldığında FSH, LH, Antral folikül sayısı yönünden gruplar arası fark anlamlı bulundu.
4. PKOS'lu VKİ < 25 olan bireylerde ortalama prolaktin düzeyi 19.15 ng/ml iken, VKİ ≥ 25 olan grupta 13.06 ng/ml olup prolaktin yönünden anlamlı fark tespit edildi.
5. Non PKOS'lu VKİ < 25 olan bireylerde ortalama TSH düzeyi 1.38 IU/ml iken VKİ ≥ 25 olan grupta 1.72 IU/ml olup TSH yönünden farklılık önemli bulundu.
6. VKİ < 25 olan PKOS'lu ve Non PKOS'lu bireylerin ölçülmüş değerleri karşılaştırıldığında FSH, LH, TSH, Antral folikül sayısı yönünden anlamlı fark bulundu.
7. VKİ ≥ 25 olan PKOS'lu ve Non PKOS'lu bireylerin ölçülmüş değerleri karşılaştırıldığında LH, Antral folikül sayısı yönünden anlamlı fark bulundu.
8. AMH ile FSH, LH, E2, Antral folikül sayısı arasında negatif yönlü zayıf ilişki katsayıları bulunmuştur ve istatistiksel olarak önemsizdir.
9. PKOS'lu hastalarda Antral folikül sayısı ile FSH, E2, AMH arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuşken, Antral folikül katsayısı ile LH arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmuş olup, istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir.

10. Non PKOS' lu hastalarda Antral folikül sayısı ile FSH, LH arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuşken, Antral folikül katsayısı ile AMH ve E2 arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmuş olup, istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir.
11. Yaş ile AMH arasında negatif yönlü ($r = -0,16$) bir ilişki bulunmuştur, istatistiksel olarak küçük ve önemsizdir.
12. Yaş ile antral folikül sayısı arasında negatif yönlü ($r = -0,40$) ilişki katsayısı bulunmuştur, istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftır.
13. VKİ ile AMH arasında pozitif yönlü ($r = 0,05$) ilişki katsayısı bulunmuştur, bu ilişki önemsiz ve küçüktür.
14. Kadınlarda serum AMH ölçümünün infertilitenin değerlendirmesi açısından önem taşıdığı, AMH düzeyinin PKOS ve VKİ'ne göre değerlendirildiğinde literatürden farklı sonuçların bulunduğu, bununda farklı laboratuvar ve kitlerle çalışılmasından kaynaklandığı, serumların referans laboratuvarlarda farklı kitlerle çalışılıp sonuçların teyit edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Speroff, Leon; Fritz, Marc A. Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility, 7th Edition. Chapter: Female Infertility, 1013-1069, Lippincott Williams & Wilkins. 1329 p., 2007.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
3. Picard J.Y., 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):23-29.
4. 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.
5. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.* 2001;22(5):657-674.
6. Desforges-Bullet V. et al.: Increased anti-müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 94:198, 2010.
7. Pellatt L, et al.: Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92:240, 2007.
8. Dewailly D et al.: Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Müllerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4399, 2010
9. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(7):1820–6.

10. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss 3rd JF. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87(1):101–6.
11. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause* 2005;12(5):559–66.
12. Menken J, Trussell J, Jarsen U. Age and Infertility. *Science* 1986 Sep 26;233(4771):1389-94.
13. Bachu A, O’Connell M. Fertility of American women: June 2000, Current Population Reports, U.S. Census Bureau, Washington D.C. 2001.
14. Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, Billig H, Dorland M, te Velde ER, Stenback F, Heikinheimo M, Tapanainen JS. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3421, 2001.
15. Gougeon A, Echochard R, Thalabard JC, Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women, *Biol Reprod* 50:653, 1994.
16. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF, Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause, *Hum Reprod* 7:1342, 1992.
17. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995; 10: 1706– 10.
18. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet* 1996;348:1402– 6.
19. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342–6.
20. 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* 64:1136, 1995.

21. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z, Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 64:991, 1995.
22. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ, Prognostic assessment of female fecundity, *Lancet* ii:645, 1987.
23. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High. FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:499–505.
24. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three folliclestimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996; 65:588–93.
25. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742–5.
26. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:409–15.
27. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998;70:119–23.
28. 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.
29. Ficicioglu C, Kutlu T, Demirbasoglu S and Mulayim B. The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:287–93.

30. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:288–94.
31. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test –a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991;56:711–7.
32. Ranieri DM, Quinn F, Makhlouf A, Khadum I, Ghutmi W, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70:227–33.
33. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ, Prognostic assessment of female fecundity, *Lancet* ii:645, 1987.
34. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB, Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening, *Fertil Steril* 69:474, 1998.
35. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly 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* 18:35, 2003.
36. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racowsky C, Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age, *Fertil Steril* 80:111, 2003.
37. Csemiczky G, Harlin J, Fried G, Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment, *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:954, 2002.
38. Scott RT, Jr., Illions EH, Kost ER, Dellinger C, Hofmann GE, Navot D, Evaluation of the significance of the estradiol response during the clomiphene citrate challenge test, *Fertil Steril* 60:242, 1993.

39. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM, Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before human menopausal gonadotrophin superovulation for in-vitro fertilization can predict poor response, *Hum Reprod* 12:294, 1997.
40. Gougeon A, Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses, *Endocr Rev* 17:121, 1996.
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* 72:845, 1999.
42. Nikolaou D, Templeton A, Early ovarian ageing: a hypothesis: Detection and clinical relevance, *Hum Reprod* 18:1137, 2003.
43. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR, Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women, *Hum Reprod* 14:2818, 1999.
44. Dzik A, Lambert-Messerlian G, Izzo VM, Soares JB, Pinotti JA, Seifer DB, Inhibin B response to EFORT is associated with the outcome of oocyte retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle, *Fertil Steril* 74:1114, 2000.
45. 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* 18:1422, 2003.
46. Picard J.Y., 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):5464-5468.
47. Nardo GL et al.:Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 92:1586, 2009
48. Fanchin R.et al.:Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 18:323, 2003.

49. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW, Body mass index and ovulatory infertility, *Epidemiology* 5:247, 1994.
50. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC, Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team, *Fertil Steril* 74:725, 2000.
51. Smith CG, Asch RH, Drug abuse and reproduction, *Fertil Steril* 48:355, 1987.
52. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry J-E, Hellenbrand K, Leon-Summers L, Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology, *Fertil Steril* 53:315, 1990.
53. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD, Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure, *Hum Reprod* 13:394, 1998.
54. Dunson DB, Colombo B, Baird DD, Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle, *Hum Reprod* 17:1399, 2002.
55. Miller PB, Soules MR, The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet Gynecol* 87:13, 1996.
56. Nielsen MS, Barton SD, Hatasaka HH, Stanford JB, Comparison of several one-step home urinary luteinizing hormone detection test kits to Ovunque, *Fertil Steril* 76:384, 2001.
57. Agarwal SK, Haney AF, Does recommending timed intercourse really help the infertile couple?, *Obstet Gynecol* 84:307, 1994.
58. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM, Population study of causes, treatment, and outcome of infertility, *Br Med J (Clin Res Ed)* 291:1693, 1985.
59. Bostofte E, Bagger P, Michael A, Stakemann G, Fertility prognosis for infertile couples, *Fertil Steril* 59:102, 1993.
60. American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee report, Birmingham, AL, 2000.

61. American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Medical Genetics, Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis, Washington, DC, 2001.
62. Centers for Disease Control and Prevention, Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome, MMWR Vol. 50, 2001.
63. Glantz JC, Mushlin AI, Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening, *Obstet Gynecol* 91:519, 1998.
64. Smith WJ, Jackson LA, Watts DH, Koepsell TD, Prevention of chickenpox in reproductive-age women: cost-effectiveness of routine prenatal screening with postpartum vaccination of susceptibles, *Obstet Gynecol* 92:535, 1998.
65. Rouse DJ, Gardner M, Allen SJ, Goldenberg RL, Management of the presumed susceptible varicella (chickenpox)-exposed gravida: a cost-effectiveness/cost-benefit analysis, *Obstet Gynecol* 87:932, 1996.
66. Centers for Disease Control and Prevention, Prevention of varicella updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Vol. 48, 1999.
67. Shields KE, Galil K, Seward J, Sharrar RG, Cordero JF, Slater E, Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry, *Obstet Gynecol* 98:14, 2001.
68. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, Paul R, Miodovnik M, Dombrowski M, Sibai B, Van Dorsten P, McNellis D, Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women, *Obstet Gynecol* 100:260, 2002.
69. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, *Am J Obstet Gynecol* 181:952, 1999.
70. Bates GW, Garza DE, Garza MM, Clinical manifestations of hormonal changes in the menstrual cycle, *Obstet Gynecol Clin North Am* 17:299, 1990.

71. 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* 75:412, 1990.
72. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T, Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range, *Br Med J* 288:7, 1984.
73. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, *Fertil Steril* 62:54, 1994.
74. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J, Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, *Gynecol Endocrinol* 8:1, 1994.
75. Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA, Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours, *Fertil Steril* 66:435, 1996.
76. Hertig AT, Rock J, Adams EC, A description of 34 human ova within the first 17 days of development, *Am J Anat* 98:435, 1956.
77. Bergh PA, Navot D, The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation, *Fertil Steril* 58:537, 1992.
78. Navot D, Bergh PA, Williams M, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, Fox J, Schreiner-Engle P, Hofmann GE, Grunfeld L, An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation, *J Clin Endocrinol Metab* 72:408, 1991.
79. Noyes RW, Hertig AW, Rock J, Dating the endometrial biopsy, *Fertil Steril* 1:3, 1950.
80. Shoupe D, Mishell Jr DR, Lacarra M, Lobo R, Horenstein J, d'Ablaing G, Moyer D, Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation, *Obstet Gynecol* 73:88, 1989.
81. Noyes RW, Haman JO, Accuracy of endometrial dating: correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses, *Fertil Steril* 4:504, 1953.

82. Andrews WC, Luteal phase defects, *Fertil Steril* 32:501, 1979.
83. Duggan MA, Brashert P, Ostor A, Scurry J, Billson V, Kneafsey P, Difrancesco L, The accuracy and interobserver reproducibility of endometrial dating, *Pathology* 33:292, 2001.
84. Vollman RF, The menstrual cycle, In: Friedman E, ed. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
85. Treloar AE, Boynton RE, Borghild GB, Brown BW, Variation of the human menstrual cycle through reproductive life, *Int J Fertil* 12:77, 1967.
86. Johannisson E, Parker RA, Landgren BM, Diczfalusy E, Morphometric analysis of the human endometrium in relation to peripheral hormone levels, *Fertil Steril* 38:564, 1982.
87. Lenton EA, Landgren B, Sexton L, Harper R, Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age, *Br J Obstet Gynaecol* 91:681, 1984.
88. Munster K, Schmidt L, Helm P, Length and variation in the menstrual cycle- a cross-sectional study from a Danish county, *Br J Obstet Gynaecol* 99:422, 1992.
89. Shoupe D, Mishell DR, Jr., Lacarra M, Lobo RA, Horenstein J, d'Ablaing G, Moyer D, Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation, *Obstet Gynecol* 73:88, 1989.
90. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi MM, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P, Reliability of ovulation tests in infertile women, *Obstet Gynecol* 97:92, 2001.
91. Scott RT, Snyder RR, Strickland DM, Tyburski CC, Bagnall JA, Reed KR, Adair CA, Hensley SB, The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects, *Fertil Steril* 50:888, 1988.
92. Gibson M, Badger GJ, Byrn F, Lee KR, Korson R, Trainer TD, Error in histologic dating of secretory endometrium: variance component analysis, *Fertil Steril* 56:242, 1991.

93. Scott RT, Snyder RR, Bagnall JW, Reed KD, Adair CF, Hensley SD, Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects, *Fertil Steril* 60:652, 1993.
94. Smith S, Hosid S, Scott L, Endometrial biopsy dating. Interobserver variation and its impact on clinical practice, *J Reprod Med* 40:1, 1995.
95. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP, Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation, *Am J Obstet Gynecol* 139:636, 1981.
96. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Giroto S, Barbato M, Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91:59, 2000.
97. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B, Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro, *Fertil Steril* 63:612, 1995.
98. Bonilla-Musoles F, Scanner electron microscopy of the cervical mucus, *Clin Exp Obstet Gynecol* 10:151, 1983.
99. Overstreet JW, Katz DF, Yudin AI, Cervical mucus and sperm transport in reproduction, *Seminars Perinatol* 15:149, 1991.
100. Yudin AI, Hanson FW, Katz DF, Human cervical mucus and its interaction with sperm: a fine-structural view, *Biol Reprod* 40:661, 1989.
101. Katz DF, Human cervical mucus: research update, *Am J Obstet Gynecol* 165:1984, 1991.
102. Chretien FC, Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation, *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:449, 2003.
103. Katz DF, Slade DA, Nakajima ST, Analysis of pre-ovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability, *Adv Contracept* 13:143, 1997.
104. Oei SG, Keirse MJ, Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, European postcoital tests: opinions and practice, *Br J Obstet Gynaecol* 102:621, 1995.
105. Franken DR, Pretorius E, Grobler S, De Wet JI, Important semen parameters during postcoital testing, *Arch Androl* 14:213, 1985.

106. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR, Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates, *Br J Obstet Gynaecol* 89:299, 1982.
107. Quagliarello J, Arny M, Intracervical versus intrauterine insemination: correlation of outcome with antecedent postcoital testing, *Fertil Steril* 46:870, 1986.
108. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NJ, Hull MG, The value of artificial insemination with husband's semen in infertility due to failure of postcoital sperm-mucus penetration-controlled trial of treatment, *Br J Obstet Gynaecol* 94:774, 1987.
109. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, van Kooy RJ, Kremer J, Habbema JD, The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving, *Am J Obstet Gynecol* 171:65, 1994.
110. Glazener CM, Ford WC, Hull MG, The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility, *Hum Reprod* 15:1953, 2000.
111. Collins JA, So Y, Wilson EH, Wrixon W, Casper RF, The postcoital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples, *Fertil Steril* 41:703, 1984.
112. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ, When is the post-coital test normal? A critical appraisal, *Hum Reprod* 10:1711, 1995.
113. Fehring RJ, Accuracy of the peak day of cervical mucus as a biological marker of fertility, *Contraception* 66:231, 2002.
114. Kovacs GT, Newman GB, Henson GL, The postcoital test: What is normal?, *Br Med J* i:818, 1978.
115. Mol BW, Diagnostic potential of the postcoital test, In: Heineman MJ, ed. *Evidence-Based Medicine in Clinical Practice*, American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, AL, 2001.
116. Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD, The reproducibility of the postcoital test: a prospective study, *Obstet Gynecol* 85:396, 1995.

117. Griffith CS, Grimes DA, The validity of the postcoital test, *Am J Obstet Gynecol* 162:615, 1990.
118. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ, Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial, *Br Med J* 317:502, 1998.
119. Oei SG, Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Naaktgeboren N, Keirse MJ, Evaluation of the postcoital test for assessment of "cervical factor"™ infertility, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 64:217, 1996.
120. Reuter KL, Daly DC, Cohen SM, Septate versus bicornuate uteri: errors in imaging diagnosis, *Radiology* 172:749, 1989.
121. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH, Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography, *Genitourin Radiol* 183:795, 1992.
122. Homer HA, Li TC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome, *Fertil Steril* 73:1, 2000.
123. Breitkopf D, Goldstein SR, Seeds JW, ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology. Number 3, September 2003. Saline infusion sonohysterography, *Obstet Gynecol* 102:659, 2003.
124. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K, Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle, *Ultrasound Obstet Gynecol* 3:199, 1993.
125. Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W, Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle, *Am J Obstet Gynecol* 175:625, 1996.
126. Davis PC, O'Neill MJ, Yoder IC, Lee SI, Mueller PR, Sonohysterographic findings of endometrial and subendometrial conditions, *Radiographics* 22:803, 2002.
127. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, *Hum Reprod Update* 7:161, 2001.

128. Burchell RC, Creed F, Rasoulpour M, Whitcomb M, Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage, *Br J Obstet Gynaecol* 85:698, 1978.
129. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M, Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus, *Fertil Steril* 65:750, 1996.
130. Donnez J, Jadoul P, What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?, *Hum Reprod* 17:1424, 2002.
131. Pritts EA, Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence, *Obstet Gynecol Survey* 56:483, 2001.
132. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL, Uterine fibroids: a clinical review, *Br J Obstet Gynaecol* 97:285, 1990.
133. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C, Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment, *Fertil Steril* 70:687, 1998.
134. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z, Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment, *Hum Reprod* 10:2576, 1995.
135. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA, Uterine myomata and outcome of assisted reproduction, *Hum Reprod* 13:198, 1998.
136. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD, Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study, *J Assist Reprod Genet* 18:139, 2001.
137. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB, Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome, *Fertil Steril* 75:405, 2001.
138. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C, The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study, *Hum Reprod* 17:1244, 2002.

139. March CM, Intrauterine adhesions, *Obstet Gynecol Clin North Am* 22:491, 1995.
140. Al-Inany H, Intrauterine adhesions. An update, *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:986, 2001.
141. Schenker JG, Margalioth EJ, Intrauterine adhesions: an updated appraisal, *Fertil Steril* 37:593, 1982.
142. Jensen PA, Stromme WB, Amenorrhea secondary to puerperal curettage (Asherman's syndrome), *Am J Obstet Gynecol* 113:150, 1972.
143. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD, Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women, *Obstet Gynecol* 94:168, 1999.
144. Mastrominas M, Pistofidis GA, Dimitropoulos K, Fertility outcome after outpatient hysteroscopic removal of endometrial polyps and submucous fibroids, *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 3(Suppl):S29, 1996.
145. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P, Swiderska K, The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility, *Clin Exp Obstet Gynecol* 30:23, 2003.
146. Hourvitz A, Ledee N, Gervaise A, Fernandez H, Frydman R, Olivennes F, Should diagnostic hysteroscopy be a routine procedure during diagnostic laparoscopy in women with normal hysterosalpingography?, *Reprod Biomed Online* 4:256, 2002.
147. La Torre R, De Felice C, De Angelis C, Coacci F, Mastrone M, Cosmi EV, Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps: a comparison with two dimensional and three dimensional contrast sonography, *Clin Exp Obstet Gynecol* 26:171, 1999.
148. Gronlund L, Hertz J, Helm P, Colov NP, Transvaginal sonohysterography and hysteroscopy in the evaluation of female infertility, habitual abortion or metrorrhagia. A comparative study, *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:415, 1999.
149. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M, Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography, *Hum Reprod* 12:487, 1997.

150. Behjatnia Y, Mohammad K, Dabirashrafi H, Zandinejad K, Maghadami-Tabrizi N, Comparative hysteroscopic findings in women with primary and secondary infertility, *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 3(Suppl):S3, 1996.
151. Kim MR, Kim YA, Jo MY, Hwang KJ, Ryu HS, High frequency of endometrial polyps in endometriosis, *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10:46, 2003.
152. Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T, Tan SL, A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions, *Fertil Steril* 79:1222, 2003.
153. Lindheim SR, Morales AJ, Comparison of sonohysterography and hysteroscopy: lessons learned and avoiding pitfalls, *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9:223, 2002.
154. Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC, Stevens CE, Kuo CC, Stamm WE, Miettinen A, Soules M, Eschenbach DA, Holmes KK, Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 152:280, 1985.
155. Korn AP, Bolan G, Padian N, Ohm-Smith M, Schachter J, Landers DV, Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 85:387, 1995.
156. Korn AP, Hessol N, Padian N, Bolan G, Muzsnai D, Donegan E, Jonte J, Schachter J, Landers DV, Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis. *Sex Transm Dis* 22:335, 1995.
157. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Amortegui AJ, Heine RP, Landers DV, Sweet RL, Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 100:456, 2002.
158. Paukku M, Puolakkainen M, Paavonen T, Paavonen J, Plasma cell endometritis is associated with *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Clin Pathol* 112:211, 1999.
159. Mount S, Mead P, Cooper K, *Chlamydia trachomatis* in the endometrium: can surgical pathologists identify plasma cells?, *Adv Anat Pathol* 8:327, 2001.

160. Taylor-Robinson D, Mycoplasma genitalium-an up-date, *Int J STD AIDS* 13:145, 2002.
161. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B, Recommendations of the ESHRE workshop on “Unexplained Infertility”. Anacapri, August 28-9, 1992, *Hum Reprod* 8:977, 1993.
162. Marcoux S, Maheux R, Berube S, and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis, Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis, *New Engl J Med* 337:217, 1997.
163. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS), conference in Rotterdam, Netherlands, March, 2003
164. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* Mar 11;2004 428(6979):145–50.
165. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* Jul 29;2005 122(2):303–15.
166. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S & Volpe A.. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reproduction* 2007 Mar;22(3):766-71.
167. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2000 Apr;73(4):859-61.
168. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Starus JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive age women. *Fertil and Steril* 2007; 87 (1): 101–106.
169. Siow Y, Kives S, Hertweck P, Perlman S, Fallat ME. Serum Müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):938-44.

170. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Jul;32(7):687-90.
171. H. Irene Su, Mary D. Sammel, Ellen W. Freeman, Hui Lin, Tracey DeBlasis, Clarisa R. Gracia. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause.* 2008 ; 15(5): 857–861.
172. Christine LC, Yong S, Amy GB. Relationship between serum mullerian inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with PCOS and normal women. *Fertility and Sterility* 2002; 77(1): 141 – 146.
173. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian Hormone as surrogate for antral follicle count for definition of Pcos. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 941-45.
174. Moran LJ, Harrison CL, Hutchison SK, Stepto NK, Strauss BJ, Teede HJ. Exercise decreases anti-müllerian hormone in anovulatory overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Horm Metab Res.* 2011 Dec;43(13):977-9.
175. Lisa J. Moran, Manny Noakes, Peter M. Clifton, and Robert J. Norman. The Use of Anti-Müllerian Hormone in Predicting Menstrual Response after Weight Loss in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(10):3796–3802
176. El-Halawaty S, Rizk A, Kamal M, Aboulhassan M, Al-Sawah H, Noah O, Al-Inany H. Clinical significance of serum concentration of anti-Müllerian hormone in obese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2007 Nov;15(5):495-9.
177. Villarroel C, Merino PM, López P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iñiguez G, Codner E. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2011 Jul 21. [Epub ahead of print]
178. Romualdi D, De Cicco S, Tagliaferri V, Proto C, Lanzone A, Guido M. The metabolic status modulates the effect of metformin on the antimullerian hormone-androgens-insulin interplay in obese women with polycystic ovary

- syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):E821-4. Epub 2011 Feb 9.
179. Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 Jul;24(7):1732-8. Epub 2009 Apr 2.
180. Anne Z. Steiner, Frank Z. Stanczyk, Stan Patel, and Alison Edelman. Antimüllerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception.* 2010 March ; 81(3): 245–248.
181. Chu MC, Carmina E, Wang J, Lobo RA. Müllerian inhibiting substance reflects ovarian findings in women with polycysticovary syndrome better than does inhibin B. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1685-8.
182. Skalba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huó A, Sikora J, Martirosian G, Romanik M, Olszanecka-Glinianowicz M. Is the plasma anti Müllerian hormone (AMH) level associated with bodyweight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *European J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):254-9. Epub 2011 Jul 12.
183. Visser JA et al.: Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 131; 1, 2006
184. Siow Y et al.: Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 84:938, 2005
185. Hudson PL, Dugas I, Donahoe PK, Cate RL, Epstein J, Pepinsky RB et al. An Immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 76: 16 – 22.
186. Josso N, Legeai L, Forest MG, Chaussain JL, Brauner R. An enzyme linked immunoassay for anti-müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 13 – 27.

187. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211 (1–2): 85–90.
188. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP: Anti-müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed online* 2007; 14(5) : 602-610.
189. Bayramoğlu ZB: Anti-Müllerian Hormonun IVF sikluslarında over rezervini belirlemedeki rolü *Uzmanlık Tezi*, 2005–35.
190. 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? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005 Oct:112(10).1384–1390.
191. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seiler DB, Keefe DL & Blazar AS. Mullerian inhibiting substance levels at the time of hCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod*. 2006 Jan;21(1):159-63.
192. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A & Tapanainen JS. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005 Jul;20(7):1820-6.
193. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, Dewailly D. [Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Mar;39(3):141-5.
194. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol*. 2007 May;23(5):267-72.
195. Słopień R, Lewandowski K, Kolacz E, Zawilska K, Warenik-Szymankiewicz A. Comparison of fibrinolytic and metabolic system parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome and women with simple obesity. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Nov;22(11):651-4.
196. Nagata C, Wada K, Nakamura K, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Associations of body size and reproductive factors with circulating levels of

- sexhormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Causes Control*. 2011 Apr;22(4):581-8. Epub 2011 Feb 2.
197. Macklon NS, Fauser BC. Ovarian reserve. *Semin Reprod Med* 2005;23: 248–256.
198. 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;12: 685–718.