

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, çalışmalarımnda ve tezim süresince benden destek ve yardımlarını esirgemeyen, bana karşı her zaman hocadan ziyade bir baba , abi gibi olan, başta Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Demir ÖZBAŐAR' a, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hakan KAYA' ya, hocalarım Sn. Yrd. Doç. Dr. Baha ORAL' a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Mesut ÖZSOY' a, değerli arkadaşlarım Dr. Tanju MANDAL' a, Dr. Yasemin BABAR' a, Dr. Çağatay GÖÇEN' e, Dr. Mehmet KARCI' ya, Dr. Hüseyin AKÇA' ya, Dr. Ali Rıza AYDIN' a, Dr. Seyit Ali KÖSE' ye;

Süleyman Demirel Üniversitesi' ndeki tüm hocalarıma, doktor arkadaşlarıma ve diğer mesai arkadaşlarıma;

En içten teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. M. Okan ÖZKAYA

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	ii
İçindekiler.....	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Prematür Over Yetmezliği.....	1
2.1.1. Galaktozemi.....	3
2.1.2. Gonadal Disgeneziler.....	3
2.1.3. Rezistan Over Sendromu.....	3
2.1.4. Otoimmün Bozukluklar.....	3
2.1.5. Kemoterapi ve Radyasyon Etkisi.....	4
2.2. Follikülogenez.....	5
2.3. Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesi.....	6
2.3.1. Ovaryan Rezerv Değerlendirilmesinde Yaklaşımlar.....	7
2.3.2. Over Hacminin Ovaryan Rezerve Etkisi.....	8
2.3.3. Bazal FSH Seviyeleri.....	9
2.3.4. Klomifen Sitrat Challenge Test.....	10
2.3.5. GnRH Stimülasyon Testi.....	11
3. MATERYAL ve METOD.....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	26
ÖZET.....	36
SUMMARY.....	37
KAYNAKLAR.....	38

1 – GİRİŞ

Bir kadının üreme sisteminde spesifik patofizyolojik değişimlerin olmadığı durumda gebe kalma yeteneğine üreme potansiyeli denir. Üreme potansiyeli yaş ile azalır. Erken dönemde bu azalma düşük gebelik hızı veya gebe kalma süresinde uzama ile karakterizedir. Yaş ile üreme potansiyelindeki azalma ovarian rezervdeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Azalmış ovarian rezervinin önemli özelliklerinden biri çok değişken olmasıdır. Bazı olgularda bu azalma 20' li yaşlarda başlarken, bazı olgularda 3. dekatın sonlarında bile normal over rezervi olabilmektedir. Son yıllarda standart tedaviye yanıt alınmayan infertil hastalarda ovarian rezervin değerlendirilmesi zorunludur.

Bu çalışmanın amacı kadın üreme potansiyelinin önceden belirlenmesinin bir aracı olarak over rezervini değerlendirmek için şu an kullanılan metotları ve araçları değerlendirmektir.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ

Prematür over yetmezliği (POY), 40. yaştan önce hipergonadotropik hipöstrojenemik durum ile karakterize amenore durumudur (1). Yaşı 40'ın altında olan kadınların %1-5' inde gözlenir (2). Primer amenore vakalarının %10-28' ini, sekonder amenore vakalarının %4-18' ini oluşturur (3).

Bu tanı özellikle çocuk isteği olan evli çiftler için oldukça önemli bir durumdur. Tanının doğrulanmasında ovarian rezervi gösteren testler önemli rol oynamaktadır. Sadece yükselmiş FSH düzeylerinin kalıcı over yetmezliğinin tanısında kesin kanıt olarak kabul edilemeyeceği gösterilmiştir (4). Prematür over yetmezliğinde olguların %15' inde folliküller normal olabilmektedir (5).

İntrauterin (İU) dönemde 5. gebelik haftasından itibaren primordial germ hücreleri mitoz bölünmeye uğrayarak oogoniumları oluşturur. Bu mitotik aktivite 8-20. gebelik haftasında en yüksek hızda devam eder ve 28. gebelik haftasında azalır (6). 20 haftalık dişi fetüsün overinde yaklaşık 6-7 milyon

oogonium bulunduğu hesaplanmıştır (7). Fetüs overinde atrezi gebeliğin 15. haftasında başlar. Doğumda oositlerin yaklaşık %80' i kaybolmuştur ve geriye yalnızca 1-2 milyon follikül kalmıştır. Pubertede bu sayı 300-400 bindir ve atrezi kadın hayatı boyunca devam eder. Ovulasyona ulaşan her oosit başına 1000 oosit atreziye uğrar ve böylece oositlerin %99.9' u ovulasyonu başaracak olgunluğa ulaşamaz (8).

Prematür over yetersizliği overde follikül bulunup bulunmamasına göre, folliküler POY ve afolliküler POY olarak ikiye ayrılır. En sık rastlanan nedeni ise kromozom anomalileridir. O nedenle 30 yaşından önce veya hemen puberte sonrasında ovaryan yetmezlik belirtileri olan hastalarda kromozom analizi şarttır. POY etyolojisi şu şekilde sınıflandırılabilir (8).

1. Germ hücre sayısının azalması
 - a- Galaktozemi
 - b- Herediter
2. Doğal olan atrezi olayının hızlanması
 - a- Gonadal disgeneziler
 - b- Timus aplazisi
 - c- Fetal hipofiz yetmezliği
 - d- Dirençli over sendromu
 - e- Heredite
3. Doğumdan sonra germ hücrelerinin tahribi
 - a- Otoimmün
 - b- Enfeksiyonlar
 - c- 17 α Hidroksilaz eksikliği
 - d- İyatrojenik nedenler
 - Radyoterapi
 - Kemoterapi
 - Cerrahi (8).

2.1.1. Galaktozemi:

Galaktozemi iki şekilde etkilidir. İU dönemde germ hücresi migrasyonunun olmaması sonucu doğuştan germ hücre sayısının az olmasına yol açar. Postnatal dönemde galaktozemi, galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz yetmezliğine bağlı olarak gelişen galaktoz metabolizmasının bozulması ve galaktozun artışı ile karakterize bir durumdur. Bu da nedeni tam anlaşılamamış olmakla beraber oositler için toksiktir (9).

2.1.2. Gonadal Disgeneziler:

Genetik bozukluklarda daima X kromozomuna ait sayı veya yapı anomalileri vardır. Sağlam folliküllerin korunabilmesi için mutlaka 2 sağlam X kromozomu gerekir. Özellikle X kromozomunun q (uzun) kolundaki anomaliler over fonksiyonunu daha fazla etkilemekle beraber hem kısa hem de uzun kol anomalilerinde ovaryan yetmezlik bildirilmiştir. Xq delesyonu sonucu mitoz ve mayoz bölünme sırasında X kromozomunda davranış değişiklikleri olmakta ve böylece oositlerin mayoz bölünmeyi tamamlayamamaları sonucu prematür follikül atrezisi gelişmektedir (3,10).

2.1.3. Rezistan Over Sendromu:

Rezistan over sendromu; otoimmün hastalık olmaksızın ovaryan foliküllerin varlığına rağmen yüksek gonadotropin seviyeli, yani hipergonadotropik amenoreye ait bulgular veren hasta grubudur (11). Tanıda laparoskopik veya laparotomik alınan biyopsilerde folliküllerin varlığı gösterilir, otoimmün hastalıklarda olan lenfositik infiltrasyonun olmadığı izlenerek tanı konur. Karyotipi 46 XX olan hastalardır. Kesin olmamakla beraber nedeni FSH reseptör veya postreseptörel olaylar olabilir (12).

2.1.4. Otoimmün Bozukluklar:

Prematur over yetmezliği olan kadınların % 11 - 39' unda germ hücrelerinin doğumdan sonra tahribi ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki

bulunmaktadır (13,14). Hipoparatroidizm, Addison hastalığı, Hipotroidizm, Diabetes mellitus gibi poliglandüler otoimmün hastalıklarda anti over antikör gelişimi söz konusudur. Otoimmün over yetersizliğinin en güzel örneği Myastenia Gravidir. Bu hastalarda anti asetilkolin reseptör antikörleri ve anti FSH reseptör antikörleri yapılır. Bu anti FSH reseptör antikörleri over harabiyetine yol açarak olayın over yetmezliği ile sonuçlanmasına nedendir (9).

2.1.5. Kemoterapi ve Radyasyon etkisi:

Radyasyon etkisi yaşa ve x ışınının dozuna bağlıdır (15,16). Overe yapılan radyasyon tedavisinden sonra 2 hafta içinde steroidler düşmeye başlar. Yoğun radyasyon tedavisine maruz kalan genç hastalarda total kastrasyona karşı görülen rezistanstan bu hastalardaki fazla oosit sayısı sorumludur. Uzun yıllar süren amenoreyi takiben fonksiyon geri dönebilir.

Radyoterapik dozun sterilize edici miktarı aşağıdaki gibidir (17).

Ovarian doz	Sterilizasyon Etkisi
60 Rad	Etki yok
150 Rad	40 yaş↑ biraz riskli
250-500 Rad	15-40 yaş arasında % 60 steril eder
500-800 Rad	15-40 yaş arasında % 60-70 steril eder
800 Rad ↑	% 100 kalıcı sterilizasyon

Kemoterapotiklerden özellikle alkileyici ajanlar gonadlara toksiktir. Özellikle etkili olduğu bilinen kemoterapotikler siklofosamid, busülfan, klorambusil, vincristin' dir (8). Kombine kemoterapotiklerin etkisi alkileyici ajanlarda olduğu gibidir. Radyoterapi' de olduğu gibi tedaviye başlama yaşı ile over yetmezliğine neden olacak doz arasında ters bir ilişki vardır (18). Kemoterapi sonrasında menslerin geri gelmesi ve gebelik oluşması mümkün olmakla beraber bunun zamanı belli değildir.

2.2. FOLLİKÜLOGENEZ

Foliküler gelişim süreklilik gösteren bir olaydır, sayıları tükenene kadar tüm fizyolojik koşullarda folliküller büyür ve atreziye uğrar. Gebelik, ovülasyon veya anovülasyon gibi tüm fizyolojik koşullarda büyüme ve atreziye gidiş kesintiye uğramamaktadır. Bu süreç IU 20. haftadan menopoza kadar her yaşta devam etmektedir. Gebeliğin 16-20. haftalarındaki maksimal sayıya ulaşıldıktan sonra oositlerde atrezi ile sayı azalır. Azalma var olan sayıya bağlıdır. Böylece en hızlı azalma IU dönemde olur, 6-7 milyondan doğumdaki 2 milyon değerine iner. Puberteye gelindiğinde fetal oosit sayısı 300-400 bin'dir. Bunlardan da sadece 500' den azı ovulasyona ulaşabilir.

Fetal yaşam boyunca follikülogenez sürer. IU 8. hafta civarında bazı primer oositlerin etrafı granuloza ve teka hücrelerinin prekürsörü olan iğ biçimindeki yassı hücrelerle kuşatılır, bu hücrelerdeki sitoplazmik uzantılar oositin plazma membranına uzanırlar. Böyle meiotik profazın diploten döneminde bulunan bir primer oosit ve etrafını kuşatan tek sıra yassı granuloza hücreleri ile çevreden ayrılan yapıya "**primordial follikül**" denir. Çapı 30-60 µm kadardır (19). Primordial follikül yapımı 20-25. haftalarda maksimal düzeydedir (20).

IU 5 - 6. ay sırasında iğ biçimindeki granuloza hücrelerinin bazıları kübikleşerek çoğalmaya ve tabaka oluşturmaya başlar. Bu folliküle "**primer follikül**" denir. Granuloza hücreleri 4 tabaka olana kadar (antrum dönemine kadar olan folliküler gelişim için), gonadotropin etkisi gerekli değildir (19 -21). Granuloza tabakası basal lamina adını taşıyan membran aracılığı ile stromal hücrelerden ayrılır. Çevredeki stromal hücreler teka interna ve teka externa tabakalarına değişirler. Büyüme bir kez başladıktan sonra follikül preantral aşamaya kadar gelişmektedir, bu safhada follikül büyür ve zona pellucida adı verilen membran ile çevrilidir. Artık bu safhadaki folliküle "**preantral follikül**" denir. Erken folliküler fazda preantral follikülün teka interna tabakasında LH için reseptörler oluşur. LH etkisi ile bu hücrelerde üretilen androstenodion ve testosteron gibi androjenler, granuloza hücrelerine ve diffüzyonla folliküler

sıvıya geçerler. Granulosa hücreleri bu androjenleri FSH ile aktive edilen aromataz ile estrojenlere çevirir.

Foliküldeki granulosa hücreleri arasında folliküler sıvı toplanır ve buna "**antral follikül**" denir. Preantral follikülün antral folliküle dönüşümünde gonadotropinler gereklidir (19). Sıvıdaki FSH ve E₂ etkisi ile mitojenik aktivite artar ve granulosa hücrelerinde çoğalma meydana gelir.

Folikül içindeki oosit etrafında granulosa hücreleri 2-3 tabakalı kumulus ooforus denilen yapıyı oluşturur. Oosite yakın granulosa hücreleri yoğunlaşarak ışınal bir görünüm oluşturur, bu bölgeye korona radiata denir (22). Ovulasyon sırasında oosit, zona pellucida, korona radiata ve bir miktar cumulus ooforus ile beraber atılır (20). Yenidoğanda ovarial dokuda ovulasyon hariç foliküler gelişimin tüm safhaları mevcuttur. Yani primordial, primer, preantral ve antral folliküller vardır.

Siklusun 5-7. günleri arasında bir follikül nedeni tam bilinmemekle beraber diğerlerine göre daha fazla estrojen sentezleyerek dominans kazanır. Bu follikül gelişime devam ederken diğer folliküller atreziye uğrarlar. Atreziye uğrayan folliküllerde FSH duyarlılığı azalmıştır ve teka kökenli androjenler birikerek folikül atrezisinde rol oynarlar (23). Bu dominant follikül çapı yaklaşık 5 mm kadardır. Folliküler faz ortalarından sonuna kadar 2.5 mm/gün çap artarak LH pikinden birkaç gün önce ortalama 20 mm çapa ulaşır ve "**graaf follikül**" adını alır (24,25)

2.3. OVARYAN REZERVİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir kadının üreme sisteminde spesifik patofizyolojik değişimlerin olmadığı durumda gebe kalma yeteneğine üreme potansiyeli denir. Yaşla azalan potansiyel bu potansiyeldir.

Şu anda üreme potansiyelindeki yaşla ilişkili düşüşten sorumlu değişikliklerin ovaryumlar içinde gerçekleştiğini gösteren kesin veriler mevcuttur (26). Üreme potansiyelindeki düşüş folliküler tükenme süreci ve azalan oosit kalitesi gibi yumurtalık rezervinin azalmasına bağlıdır (27-29).

Azalan yumurtalık rezervi ve bununla ilişkili olarak üreme potansiyelindeki düşüşün en önemli boyutu rahatsızlığın ilk belirtilerinin çok değişken olmasıdır. Bazı kadınlar 20' li yaşlarda gebe kalamazlarken bazı kadınlar 40-50' li yaşlarda gebe kalıp sağlıklı doğum yapabileceklerdir. Bu kadınlar geleneksel yöntemlerle diğer kadınlardan ayırt edilemezler (30).

2.3.1. Ovaryan Rezerv Değerlendirilmesinde Yaklaşımlar

1 - Yaş: Yaş artışı ile ovaryan rezervin düşüşü arasındaki ilişki oldukça açıktır. Infertil hastaların yüzde % 6' sı 25 yaş altında iken , % 43' ü 36 yaş üstündedir. Bu veriler yaşla beraber ovaryan rezervin belirgin azaldığını göstermektedir ama yaşın tek başına klinik tedaviyi yönlendirmeye yeterli olmadığı açıktır (30).

2 - Sex steroid seviyeleri: Overin endokrin aktivitesinin incelenmesi overin rezervi hakkında fikir verebilir. 25-50 yaş grubunda düzenli adet gören hastalarda günlük östradiol (E_2) ve progesteron (P) seviyeleri incelenmiş, üreme potansiyelinde kişiler arasında önemli farklar olmasına rağmen bu hastalardaki E_2 ve P' lar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (31). Bu nedenle sex steroidlerinin ovaryan rezerv için yeterli bir gösterge olmadığı sonucuna varmak gerekir (30).

3 - Gonadotropin (Gn) stimülasyonuna tepki: Kadınlarda yaş ilerledikçe folliküllerdeki atrezi belirgin olarak artacaktır. Bu da gonadotropin stimülasyonuna cevap verecek folliküllerde azalmayı ortaya çıkarır (32).

Gn stimülasyonunda a- gelişen follikül sayısı ve büyüklükleri
b- doruk E_2 seviyelerine bakılır.

Gn stimülasyonundan sonra düşük doruk E_2 seviyesi olan kadınlarda daha az follikül ve daha az gebelik oranları elde edilmiştir.

Ancak bu test ovaryan rezervin değerlendirilmesinde çok uygun değildir. Çünkü hem pahalıdır, hem ovaryan hiperstimülasyon gibi komplikasyonları vardır. Yani daha basit ve güvenilir testler kullanılmalıdır (30).

2.3.2. Over Hacminin Ovaryan Rezerve Etkisi

Son zamanlarda ovaryan volüm ölçümü ve ovaryan greading' de over rezervini değerlendirmek için bir gösterge olmuştur (33). Geniş hacme sahip yumurtalıklarda ovaryan hiperstimulasyon sendromu siktir (34). Ovulasyon induksiyonu öncesi overdeki antral folliküllerin sayısı da stimulasyonda çok önemlidir. Az sayıda küçük antral folliküle sahip küçük hacimli yumurtalığı olan kadınlarda stimulasyon zordur, overin hacim ve ultrasonografi (USG) görüntüsü 3. gün bazal follikül stimulan hormon (FSH) ve E₂ oranından daha iyi bir ovaryan rezerv göstergesi olduğu bildirilmiştir (35 -38).

Reprodüktif dönemde ovaryan hacim artışı en sık polikistik over (PCO)' de gözlenir. PCO 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından anovulasyonla beraber görülen bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. PCO altta çeşitli anormalliklerin de olduğu heterojen bir hasta grubunu temsil eder (39).

PCO' de sonografik görüntüde değerlendirme, büyük hacimli over, artmış kortikal antral follikül sayısı ve artmış stroma hacmi ile yapılıdır (40,41).

PCO tanımlamasında ultrasonografide overde antral follikül sayısı ve over hacmi değerlendirilmektedir. 2-5 mm çaplı antral follikül sayısı 5' den az ve hacim 5 cm³' den ↓ ise inaktif over, follikül sayısı 5-15 arası ve hacim 5 – 10 cm³ ise normal over, follikül sayısı 15' den fazla ve hacim 10 cm³' den ↑ ise PCO olarak değerlendirilir (37).

PCO' de ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) siktir. OHSS' u ovulasyon indüksiyonuna maruz kalan hastalarda iatrojenik olarak gelişen, overlerde çok sayıda luteal ve kanamalı kistlerin oluşturduğu massif ovaryan büyümenin yanında kilo alımı, hipovolemi, oligüri, hemokonsantrasyon, elektrolit denge bozukluğu, karında asit ve plevral efüzyonla kendini gösteren, böbrek, karaciğer ve solunum gibi birçok sistemin yetersizliği ile ortaya çıkan mortalite ile sonuçlanabilen bir hastalıktır.

PCO sendromunda FSH düzeyleri düşüktür ama tamamen yok olmadığı için devamlı yeni follikül gelişimi vardır. Ancak tam matürasyon ve ovulasyon olmaz ve folliküllerin ömrü uzar. 2-6 mm çaplı çok sayıda follikül vardır. Bu

folliküller nedeniyle OHSS riski yüksek iken gebelik oranları bu hastalarda düşüktür (42).

Özetle PCO' de;

1. Yüzey alanı 2 kat, ortalama hacim 2-8 kat artmıştır.
2. Aynı sayıda primordial follikül vardır, ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül sayısı normalin 2 katıdır.
3. En dıştaki tunica' nın kalınlığı % 50 artmıştır.
4. Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır.
5. Over hilus hücre hiperplazisi normalden 4 kat fazladır.

2.3.3. Basal FSH seviyeleri

Ovarian rezervin değerlendirilmesinde geleneksel teknikler hem pahalı hem de sınırlı bir klinik değer taşır. Bu nedenle bazı araştırmacılar basal FSH (adetın 3. günü FSH) düzeylerinin daha kolay, ucuz ve güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (43,44).

1970 ve 1980' li yıllarda normal reproduktif çağdaki kadınların 30' lu yaşlardan sonra FSH seviyelerinin özellikle ilk olarak erken folliküler fazda olmak üzere yükseldiğinin gösterilmesi üzerine basal FSH ölçümü ile ovarian rezerv değerlendirilmeye başlanmıştır (31,45). Yumurtalık rezervindeki azalma döneminde FSH düzeyi artmaya başlamaktadır (30).

Kan FSH tayini aynı olguda farklı menstruel siklus dönemlerinde farklılık gösterebilir. Düşük basal FSH varlığında bu farklılık az iken, yüksek FSH düzeylerinde fazladır. Bununla beraber farklı sikluslarda farklı basal FSH (yüksek ve düşük) varlığında hastanın kontrollü ovarian stimülasyona cevabı yüksek FSH ile uyumlu olarak düşüktür. Bu nedenle yüksek FSH seviyesi olanlarda aralıklarla basal FSH monitörizasyonu yapılarak, düşük değer tespit edildiğinde gonadotropin ile daha iyi stimülasyon beklemenin yararı yoktur.

İnvitro fertilizasyon (İVF) sikluslarında basal FSH değerlendirilmesi sıklıkla kullanılmaktadır. Basal FSH 15 mIU/ ml' den az olan kadınlarda gebelik oranı yüksek iken, 25 mIU/ml' den yüksek olan gruplarda gebelik oranı %5' lerden daha azdır. Bu test ovarian rezervi değerlendirmede oldukça güçlü bir

yere sahiptir. Çünkü test basittir, ucuzdur, rutin olarak yapılabilir ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (43,46-49).

2.3.4. Klomifen sitrat challenge test (CCCT)

1987' de Navot ve ark. tarafından ovaryan rezervi değerlendirmek için özellikle 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda tariflenmiştir. Siklusun 3. günü ölçülen FSH seviyelerinin siklusun 5-9. günleri arasında 100 mg/gün (5 günlük tedavi) klomifen sitrat (CC)' dan sonra 10. günde tekrar ölçülmesi esasına dayanır. Bu test bazal FSH ile açığa çıkmayan ovaryan rezerv azalmasını ortaya çıkaran provokatif bir testtir. CCCT' inin patofizyolojisinde esas, normal over rezervli olgularda gelişen folliküllerin metabolik aktivitesinin, klomifenin hipotalamik-pituitar aksa yapmış olduğu uyarıcı etkiyi baskılamasıdır. Dinamik bir test olması nedeniyle bazal FSH taraması normal olduğu halde, düşük over rezervli olguları tanımlayabilmektedir. Başka bir deyişle, sadece bazal FSH tayinine göre daha sensitif bir testtir. Siklus 3. gün FSH seviyesi yüksek olduğunda, 10. gün FSH değeri hemen daima yüksektir. Halbuki, 10. gün yüksek FSH' lı olguların ortalama % 80-85' i normal 3. gün FSH düzeyine sahiptir (50,51).

İlk tarif edildiğinde sadece 10. gün FSH düzeyi esas alınmış ve 26 mIU/ml değeri anormal test için sınır kabul edilmiştir. Bu gruplarda CCCT' ne göre azalmış rezervli grupta %6, normal rezervli grupta % 42 gebelik elde edilmektedir (50). Ardından bazal FSH ve 10. gün FSH düzeylerinin birlikte kullanılması önerilmiş, 3. ve 10. günü değerleri toplamı 26 mIU/ml ve \uparrow ise test anormal kabul edilmiştir ve 26 mIU/ml değerinden sonra gebelik oranı 0 bulunmuştur (52). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda 10. günü FSH düzeyi 12 mIU/ml ve \uparrow ise hiç gebelik olmamakta ve bu değer CCCT için anormal test değeri kabul edilmiştir (53). CCCT ile 3. gün bazal FSH normal olmasına rağmen 10. gün değeri anormal çıkma oranı 2 kat fazladır ve bu gruplarda gebelik oranı ileri derecede düşüktür (47,53).

Anormal CCCT varlığında gebelik hızı, kadın yaşından bağımsız olarak çok düşük çıkmaktadır. Bununla beraber, normal test sonucu varlığında

ilerleyen yaş ile gebelik oranı da düşmektedir. Bu nedenle normal test sonucu olan kadınları bilgilendirirken kadın yaşı da göz önüne alınmalıdır. CCCT' nin yaş ile anormal çıkma sıklığı aşağıdaki gibidir (30).

Yaş	Anormal test oranı
30 yaşından ↓	% 3
30-34 yaş	% 7
35-39 yaş	% 10
40 yaş ve ↑	% 26

CCCT şu anda anda ovarian rezervi değerlendirmede diğer indirek testlere göre daha iyi tahmin gücüne sahip olduğu bildirilmiştir.

2.3.5. GnRH stimülasyon testi (GAST)

Norfolk (54) grubu tarafından tanımlanan bir testtir. Siklusun 2. gününde serum E₂ seviyesi ölçüldükten sonra 1 mg' lık leuprolide asetat veya buserelin asetat verilmesinin ardından 3. gündeki E₂ seviyesinin ölçümünden sonra, 2. ve 3. gündeki E₂ seviyelerinin değişiminin değerlendirilmesine dayanır ve 3. günde 2. güne göre 2 kat ve daha fazla E₂ artışı varsa test normaldir. Özellikle IVF altında seçilmiş hastalarda test tavsiye edilir. Çünkü sonuçlar ile IVF başarısı arasında yakın ilişki saptanmaktadır (30). Bazı çalışmalarda GAST için triptorelin kullanılmıştır. Siklus 2. günde E₂ ve FSH düzeyleri için kan örneği alındıktan sonra 100 µg triptorelin subcutan verilmesinden 24 saat sonra tekrar kan örneği alınarak E₂ ve FSH çalışılmış ve 2, 3. gündeki değerler karşılaştırılmıştır (51). GnRH stimülasyon testi IVF programları dışında kullanılmamıştır, pahalıdır ve daha ileri bir standardizasyona ihtiyaç duyduğu için çok fazla önerilmemektedir (55).

3 - MATERYAL VE METOD

Fonksiyonel ovaryan rezervin değerlendirilmesinde ultrasonografinin ve laboratuvar yöntemlerinin geçerliliğini değerlendirmek için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' ne Mart 1999 - Nisan 2000 yılları arasında infertilite nedeniyle başvuran 67 hasta çalışmaya alındı. Vakalar 4 ayrı grupta toplandı. 1. grubu 3. günü bazal FSH (n=18), 2. grubu CCCT (n=18), 3. grubu GAST (n=13) ve 4. grubu 3. günü transvaginal USG ile over hacim ölçümü (n=18) yapılan hastalar oluşturdu. Çalışmaya alınan hastalarda;

1. 40 yaş altında olması
2. Body mass indexi (BMI) < 30 kg/m² olması
3. Geçirilmiş over cerrahi öyküsü olmaması
4. Pelvik radyoterapi ve sistemik kemoterapi almamış olması
5. Bilinen bir otoimmün hastalığı olmaması
6. PCO olmaması (overde kortikal yerleşimli 9 mm' den küçük 10' dan fazla antral follikül varlığıyla beraber, hiperekojen artmış ovarial stroması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.)
7. Hipotalamik amenoresi olmaması
8. Düzenli menstrüel sıklusa sahip olması özellikleri arandı.

Tüm hastalara adetinin 2. gününde transvaginal USG yapıldı ve overinde 8 mm üzerinde follikül olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bazal FSH, lüteinizan hormon (LH) ve E₂ için kan örnekleri adet 3. günü antecubital venden alındı.

CCCT için 3. günü FSH, LH ve E₂ için kan örneği alındıktan sonra siklusun 5-9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat (Serophene tb, Serono Laboratuvarları, Roma, İtalya) 5 gün verildi. Adetin 10. günü tekrar kan örneği alındı.

GAST için adet 2. günü E₂ için kan örneği alındıktan sonra 1 mg' lık buserelin asetat (Suprefact proenjeksiyon flakon, Hoechst, Frankfurt, Almanya

) subcutan (s.c) olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 24 saat sonra E₂ kontrolü için tekrar kan örneği alındı.

Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar 48 saat içinde çalışıldı ve bu sürede -20 °C' de bekletildi.

Ovaryan volüm ölçümü için tüm hastalarda transvaginal 6.5 MHz prob ile ultrasonografi yapıldı (Medison SonoAce 8800, Seul, Kore). Over hacim ölçümleri için bir elipsoidin formülü kullanıldı ($0.526 \times \text{uzunluk} \times \text{yükseklik} \times \text{genişlik}$). Her iki over hacmi ayrı ayrı ölçüldü ve iki over hacim toplamının ikiye bölünmesi ile ortalama over hacmi saptandı (56).

Toplanan serum örneklerinden FSH, LH ve E₂ çalışmak için kemiluminesans yöntemi uygulandı (Chiron Diagnostic ACS: 180 plus, Halstead, Londra, İngiltere) FSH mIU/ml, LH mIU/ml ve E₂ pg/ml olarak çalışıldı. FSH için intra ve interassay varyasyon katsayıları (VK) sırasıyla %2.6 ve %4.1, LH için intra ve interassay VK sırasıyla % 3.8 ve % 4.6, E₂ için intra ve interassay VK sırasıyla % 6.6 ve % 9.5 olarak saptandı.

Bazal serum FSH konsantrasyonu 10 mIU/ml' yi aştığı takdirde anormal kabul edildi. CCCT' de 10. gündeki serum FSH düzeyi 12 mIU/ml üzerinde ise test anormal kabul edildi. GAST için 3. gündeki E₂ değerinde 2. gündeki E₂ değerinden 2 kat ve daha fazla artış varsa test ovaryan rezerv için normal kabul edildi (53,55).

Tüm gruptaki veriler toplandıktan sonra takip eden 2. siklusta hastaya rekombinant FSH (Gonal-F amp 75 IU, Serono Laboratuvarları, Aubonne, İsviçre) 1x1 intramusküler (im.) başlandı. Gonal-F öncesi tüm hastalara transvaginal USG yapıldı ve rest follikül (8 mm ve ↑ follikül) olanların tedavileri ertelendi. Hastalar transvaginal USG ve seri E₂ ölçümü ile takip edilerek follikül gelişimine (14 mm ve ↑ follikül) ve kullanılan Gonal-F ampul sayısına göre değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem olarak; grupların yaş, BMI, ortalama infertilite sürelerinin değerlendirilmesinde student - t testi kullanıldı. Gelişen follikül sayısı ve kullanılan FSH miktarı ile bazal FSH, bazal E₂, ΔE₂, 10. gün FSH ve ovarian hacim arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı.

4 - BULGULAR

Bazal FSH grubundaki hastaların yaş dağılımı 24-36 yıl arasında olup ortalama 29.4 ± 3.68 yıl idi. CCCT grubundaki hastaların yaş dağılımı 23-37 yıl arasında olup ortalama 29.44 ± 3.80 yıl idi. GAST grubundaki hastaların yaş dağılımı 25-38 yıl arasında olup ortalama 31.15 ± 4.31 yıl idi. Ovaryan hacim grubundaki hastaların yaş dağılımı 25-37 yıl arasında olup ortalama 29.38 ± 3.97 yıl idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışma gruplarındaki hastaların BMI' i (kg / m^2); bazal FSH grubundaki hastaların BMI dağılım aralığı $22.9 - 26.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ olup, ortalaması $24.88 \pm 1.10 \text{ kg} / \text{m}^2$, CCCT grubundaki hastaların BMI dağılım aralığı $21.9 - 26.8 \text{ kg} / \text{m}^2$ olup, ortalaması $24.56 \pm 1.26 \text{ kg} / \text{m}^2$, GAST grubundaki hastaların BMI dağılım aralığı $23.5 - 27.5$ olup, ortalaması $25.08 \pm 1.57 \text{ kg} / \text{m}^2$ ve ovaryan hacim grubundaki hastaların BMI dağılım aralığı $22.6 - 27.8 \text{ kg} / \text{m}^2$, ortalaması $24.7 \pm 1.35 \text{ kg} / \text{m}^2$ olup gruplar arasında BMI dağılımı açısından fark yoktu.

Çalışma grubundaki hastaların infertilite süreleri; bazal FSH grubundaki hastaların infertilite süresi dağılım aralığı $2 - 15$ yıl olup, ortalama 8.33 ± 3.89 yıl, CCCT grubunda hastaların infertilite süresi dağılım aralığı $1 - 17$ yıl olup, ortalama 7.72 ± 3.72 yıl, GAST grubundaki hastaların infertilite süresi dağılım aralığı $1 - 16$ yıl olup, ortalama 7.83 ± 3.29 yıl ve ovaryan hacim grubundaki hastaların infertilite süresi dağılım aralığı $2 - 11$ yıl, ortalama 7.55 ± 3.09 yıl olup gruplar arasında infertilite süreleri açısından fark yoktu.

Çalışma gruplarının yaş, BMI ve ortalama infertilite süreleri tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo I: Bazal hormon düzeyi, CCCT, GAST ve ovaryan hacim gruplarının yaş, BMI ve infertilite süreleri

	Bazal FSH (n=18) (mean ± SD)	CCCT (n=18) (mean ± SD)	GAST (n=13) (mean ± SD)	Ovaryan hacim (n=18) (mean ± SD)
Yaş (yıl)	29.4 ± 3.68 (24 – 36)	29.44 ± 3.80 (23 – 37)	31.15 ± 4.31 (25 – 38)	29.38 ± 3.97 (25 – 37)
BMI (kg / m ²)	24.88 ± 1.10 (22.9 – 26.5)	24.56 ± 1.26 (21.9 – 26.8)	25.08 ± 1.57 (23.5 – 27.5)	24.7 ± 1.35 (22.6 – 27.8)
infertilite süresi (yıl)	8.33 ± 3.89 (2 – 15)	7.72 ± 3.72 (1 – 17)	7.83 ± 3.29 (1 – 16)	7.55 ± 3.09 (2 – 11)

Bazal FSH grubunda bazal FSH ortalaması 7.80 ± 4.43 mIU / ml, kullanılan FSH miktarı 1020.8 ± 374 IU, gelişen follikül sayısı 1.48 ± 0.84 ' idi.

CCCT grubunda 10. gün FSH ortalaması 12.02 ± 9.71 mIU / ml, kullanılan FSH miktarı 1033.3 ± 375.9 , gelişen follikül sayısı 1.33 ± 0.90 ' idi.

GAST grubunda ΔE_2 ortalaması 95.2 ± 62.02 pg / ml, kullanılan FSH miktarı 992.3 ± 345.2 IU, gelişen follikül sayısı 1.35 ± 1.44 ' idi.

Ovaryan hacim grubundaki hastaların ortalama over hacimleri 6.03 ± 2.42 cm³, kullanılan FSH miktarı 1037.5 ± 370.3 IU ve gelişen follikül sayısı 1.38 ± 0.91 idi.

Bazal FSH düzeyi, CCCT' de 10. gün FSH düzeyi, GAST grubunda ΔE_2 değeri, ovaryan hacimlerle, gruplarda kullanılan rekombinant FSH miktarı ve gelişen follikül sayıları tablo II' de gösterilmiştir.

Tablo II: Bazal hormon düzeyi, CCCT' de 10. günde FSH düzeyi, GAST grubu ΔE_2 değeri, ovaryan hacimlerle, gruplarda kullanılan rekombinant FSH miktarı ve gelişen follikül sayıları

	Ort \pm SD	Kullanılan FSH miktarı (IU)	Gelişen follikül sayısı
Bazal FSH (mIU / ml)	7.80 \pm 4.43 (3.39 – 22.68)	1020.8 \pm 374 (525 – 1800)	1.48 \pm 0.84
10. gün FSH (mIU / ml)	12.02 \pm 9.71 (3.88 – 44.8)	1033.3 \pm 375.9 (600 – 1725)	1.33 \pm 0.90
GAST ΔE_2 (pg / ml)	95.2 \pm 62.02 (4.87 – 108.8)	992.3 \pm 345.2 (300 – 1500)	1.35 \pm 1.44
Ovaryan hacim (cm ³)	6.03 \pm 2.42 (2.47 – 9.50)	1037.5 \pm 370.3 (600 – 1800)	1.38 \pm 0.91

Bazal FSH grubunda bazal FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı - 0.705 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.001).

Bazal FSH grubunda bazal E_2 ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı - 0.626 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.005).

CCCT grubunda 10. gün FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı - 0.661 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.003).

GAST grubunda ΔE_2 ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı 0.505 olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p=0.079).

Ovaryan hacim grubunda ortalama ovaryan hacim ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı 0.843 olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi (p=0.0001).

Gelişen follikül sayısı ile bazal FSH, bazal E_2 , 10. gün FSH düzeyi, ΔE_2 ve ovaryan hacim arasındaki korelasyon katsayısı ve p değerleri tablo III' de verilmiştir.

Tablo III : Gelişen follikül sayısı ile bazal FSH, bazal E₂, ΔE₂, 10. gün FSH ve ovaryan hacim arasındaki korelasyon katsayısı ve P değerleri

	Korelasyon katsayısı	P
Bazal FSH (mIU / ml)	-0.705	0.001
Bazal E ₂ (pg / ml)	-0.626	0.005
10.gün FSH (mIU / ml)	-0.661	0.003
ΔE ₂ (pg / ml)	0.505	0.079
Ovaryan hacim (cm ³)	0.843	0.0001

Bazal FSH grubunda bazal FSH ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki korelasyon katsayısı 0.636 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.005).

Bazal FSH grubunda bazal E₂ ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki korelasyon katsayısı 0.651 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.003).

CCCT grubunda 10. gün FSH ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki korelasyon katsayısı 0.583 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.011).

GAST grubunda ΔE₂ ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki korelasyon katsayısı - 0.381 olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p=0.199).

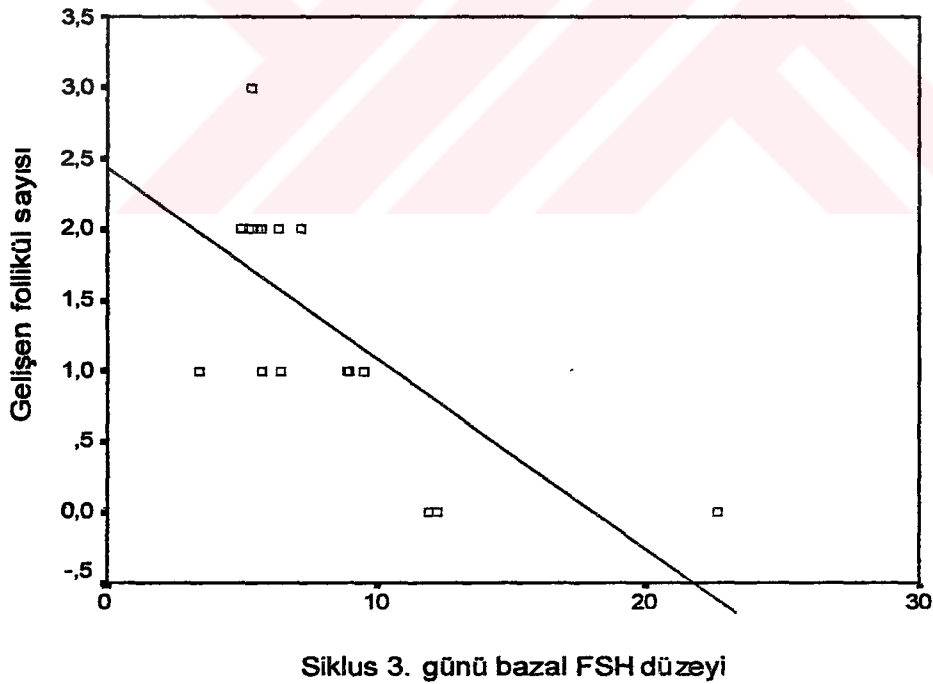
Ovaryan hacim grubunda ovaryan hacim ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki korelasyon katsayısı - 0.751 olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi (p=0.0001).

Kullanılan rekombinant FSH miktarı ile bazal FSH, bazal E₂, ΔE₂, 10. gün FSH ve ovaryan hacim arasındaki korelasyon katsayısı ve P değerleri tablo IV' de verilmiştir.

Tablo IV : Kullanılan FSH miktarı (IU) ile bazal FSH, bazal E₂, ΔE₂, 10. gün FSH ve ovaryan hacim arasındaki korelasyon katsayısı ve P değerleri

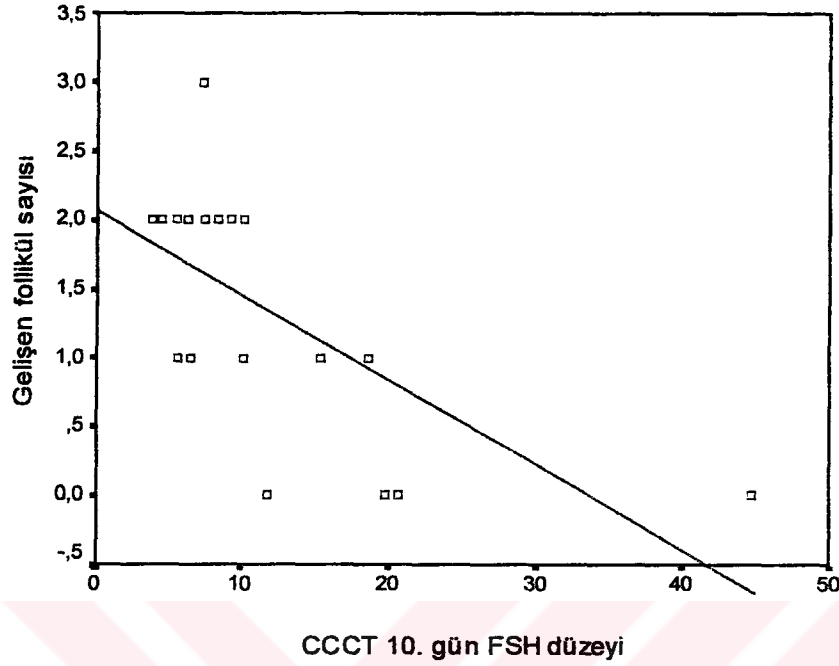
	Korelasyon katsayısı	P
Bazal FSH (mIU / ml)	0.636	0.005
Bazal E ₂ (pg / ml)	0.651	0.003
10.gün FSH (mIU / ml)	0.583	0.011
ΔE ₂ (pg / ml)	-0.381	0.199
Ovaryan hacim (cm ³)	-0.751	0.0001

Bazal FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 1' de gösterilmiştir.



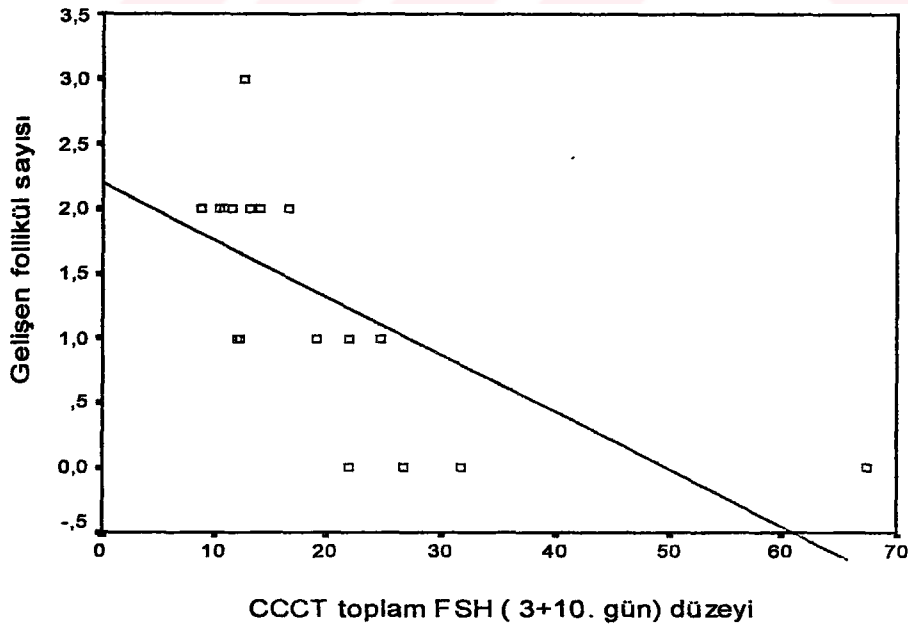
Grafik 1- Bazal FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

CCCT grubunda 10. gün FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 2' de gösterilmiştir.



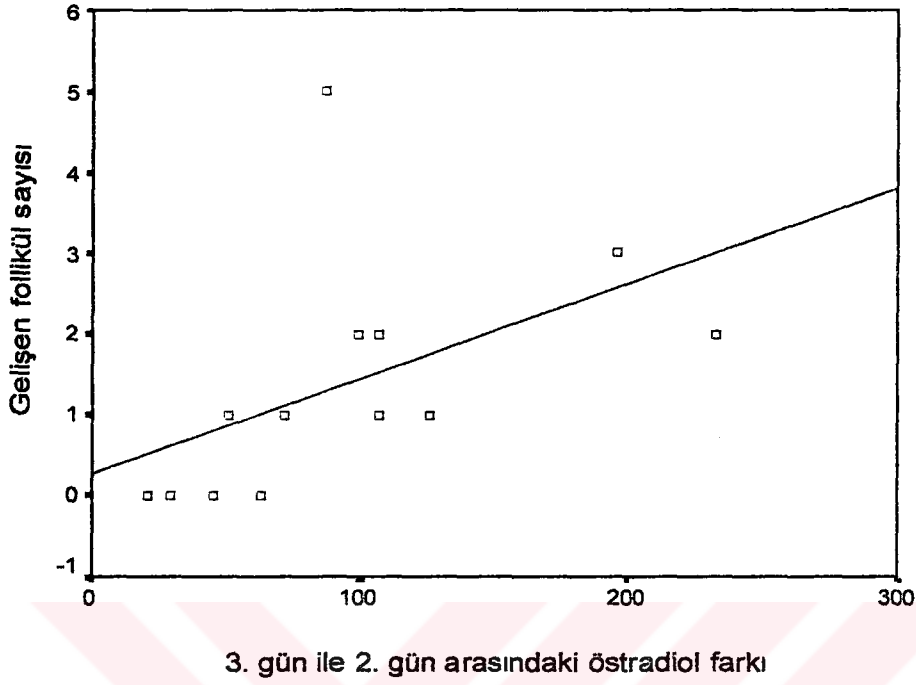
Grafik 2- CCCT grubunda 10. gün FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

CCCT grubunda toplam FSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 3' de gösterilmiştir.



Grafik 3- CCCT grubunda toplam FSH (3. gün+10. gün FSH) ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

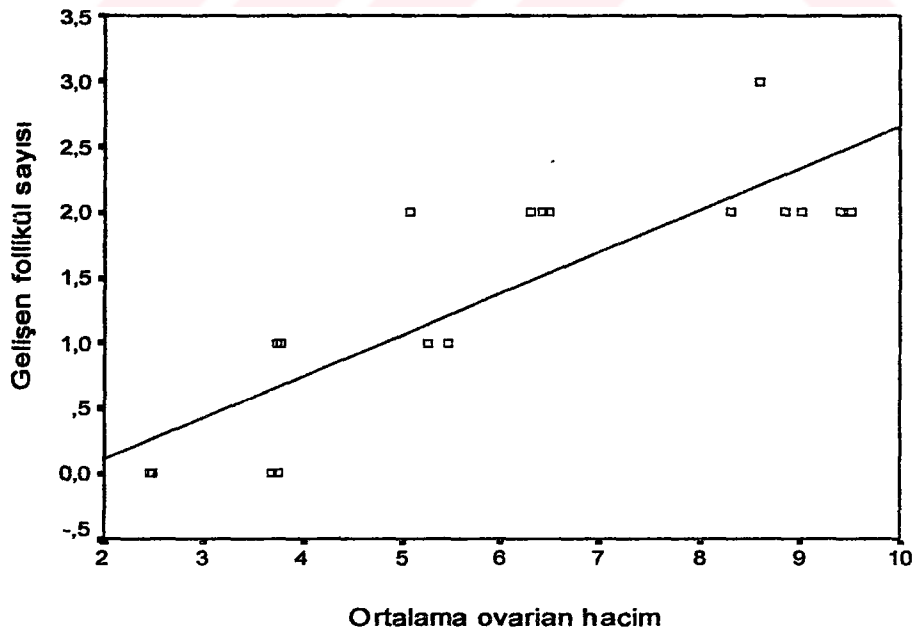
GAST grubunda ΔE_2 ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 4' de gösterilmiştir.



3. gün ile 2. gün arasındaki östradiol farkı

Grafik 4- GAST grubunda ΔE_2 ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

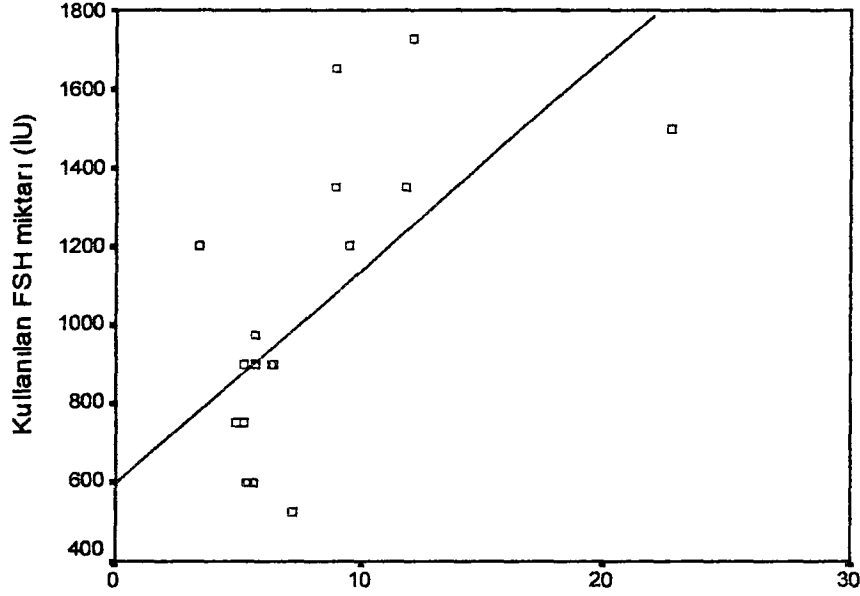
Ovarian hacim grubunda ovarian hacim ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 5' de gösterilmiştir.



Ortalama ovarian hacim

Grafik 5- Ortalama ovarian hacim ile gelişen follikül sayısı arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

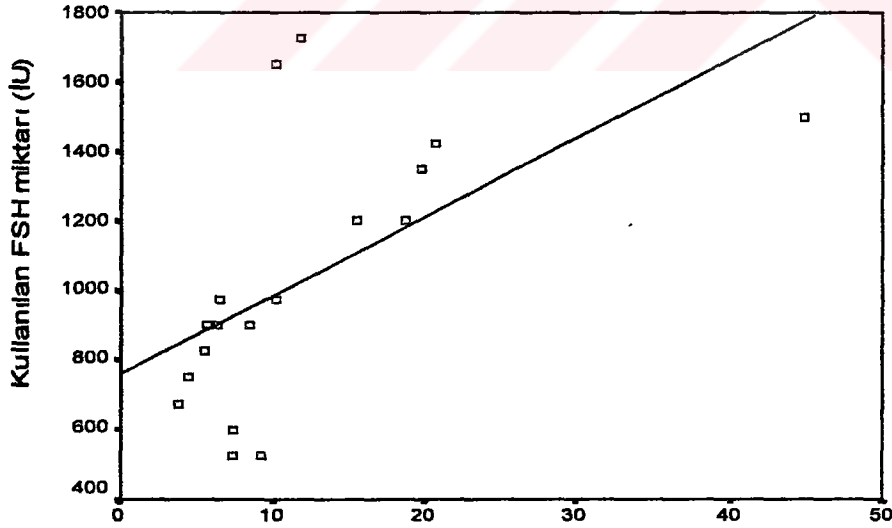
Bazal FSH grubunda bazal FSH ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 6' da gösterilmiştir.



Siklusun 3. günü bazal FSH düzeyi

Grafik 6- Bazal FSH ile Kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

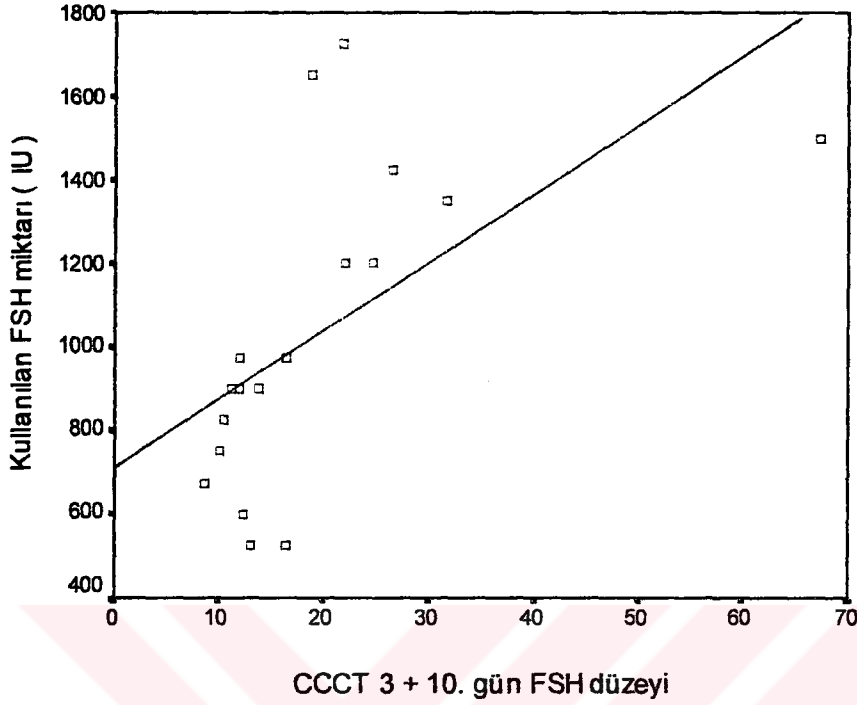
CCCT grubunda 10. gün FSH ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 7' de gösterilmiştir.



CCCT 10. gün FSH düzeyi

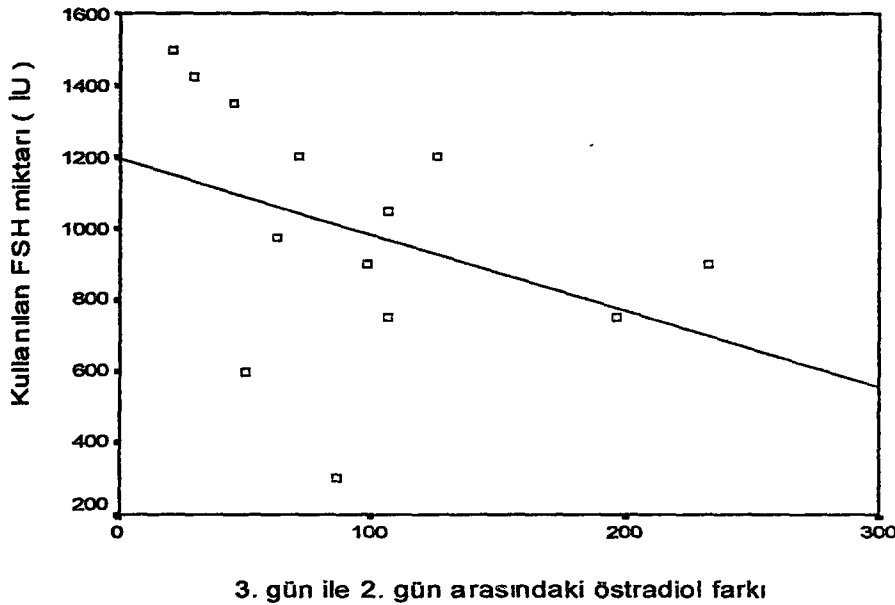
Grafik 7- CCCT grubunda 10. gün FSH ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

CCCT grubunda toplam FSH (3. gün+10. gün FSH) ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 8'de gösterilmiştir.

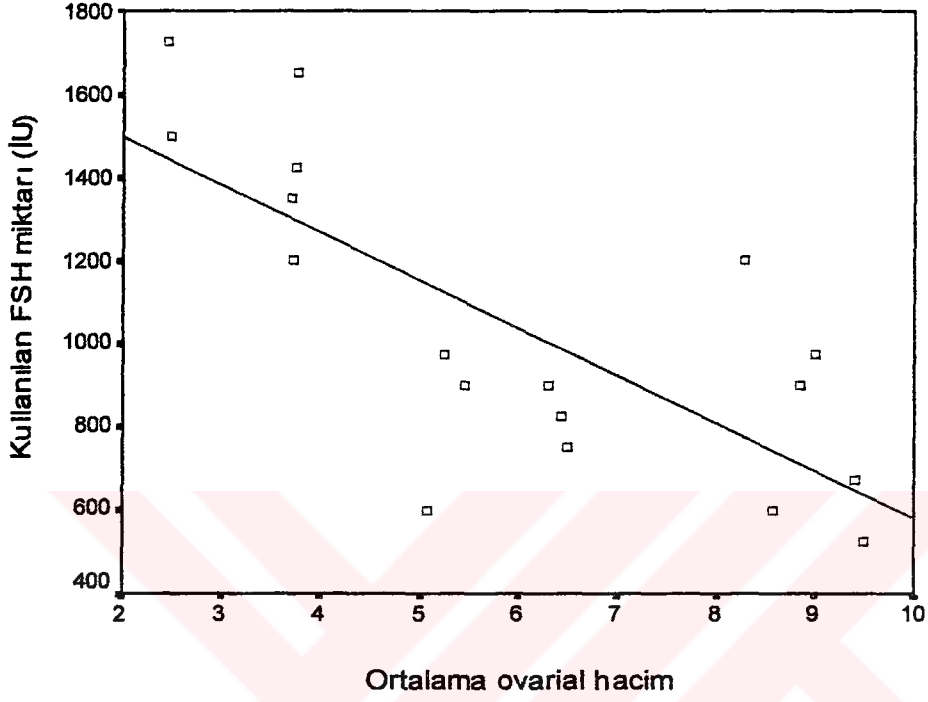


Grafik 8- CCCT grubunda toplam FSH (3+10. gün FSH) ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

GAST grubunda ΔE_2 ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 9' da gösterilmiştir.



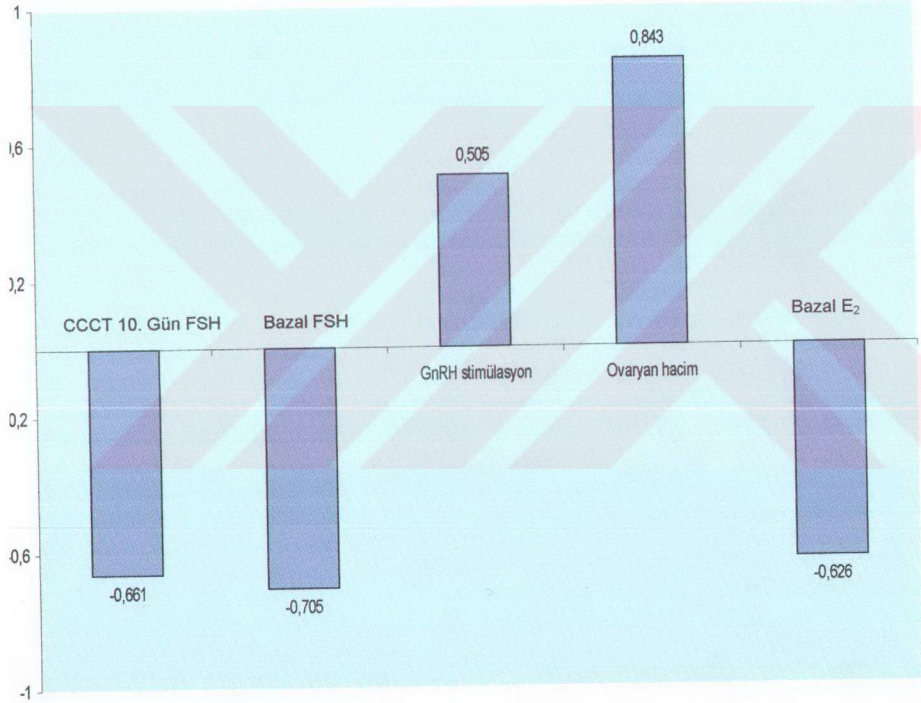
Ovarian hacim grubunda ovarian hacim ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi grafik 10' da gösterilmiştir.



Grafik 10- Ortalama ovarian hacim ile kullanılan rekombinant FSH arasındaki ilişki ve regresyon eğrisi

Gelişen follikül sayısına göre CCCT' de 10. gün FSH, bazal FSH, ΔE_2 (GnRH stimülasyon testi), ovaryan hacim ve bazal E_2 arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları grafik 11' de gösterilmiştir.

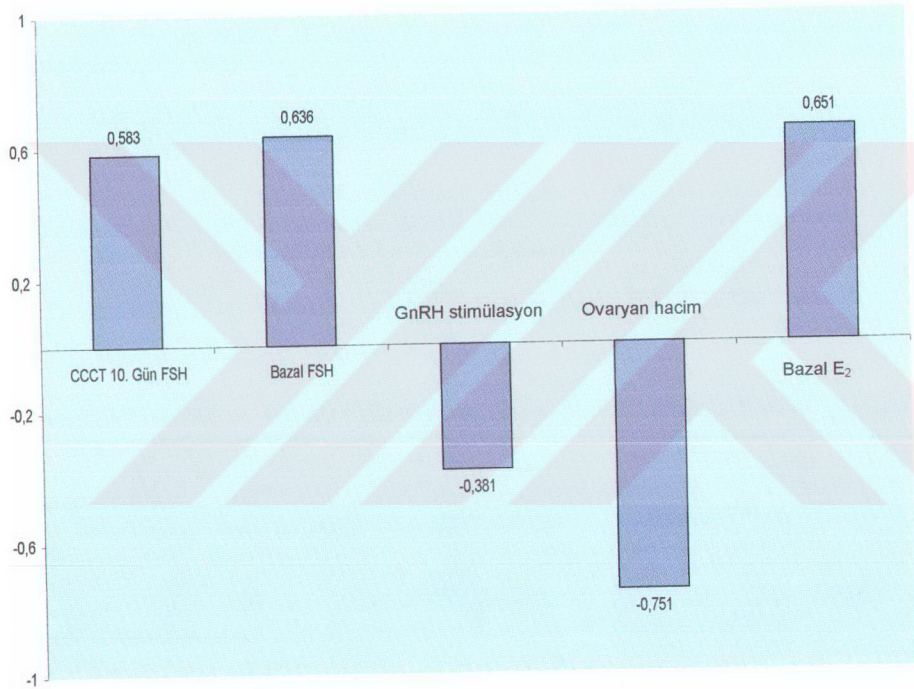
Folikül Sayısına Göre Korelasyon Katsayıları



Grafik 11- Gelişen follikül sayısına göre CCCT' de 10. gün FSH, bazal FSH, ΔE_2 (GnRH stimülasyon testi), ovaryan hacim ve bazal E_2 arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları

Kullanılan rekombinant FSH miktarına göre CCCT' de 10. gün FSH, bazal FSH, ΔE_2 (GnRH stimölasyon testi), ovaryan hacim ve bazal E_2 arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları grafik 12' de gösterilmiştir.

Kullanılan FSH Miktarına Göre Korelasyon Katsayıları



Grafik 12- Kullanılan rekombinant FSH miktarına göre CCCT' de 10. gün FSH, bazal FSH, ΔE_2 (GnRH stimlasyon testi), ovaryan hacim ve bazal E_2 arasındaki ilişkinin korelasyon katsayıları

5 – TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde evlenme yaşının artışı ve doğumun ileri yaşlara ertelenmesi üreme potansiyelinin önemli oranda azalmasına sebebiyet vermiştir. Üreme potansiyelindeki azalma infertilite sıklığını ve beraberinde tedavide hem girişimsel yöntemleri hem de maliyeti artırmaktadır.

Yaş artışı ile üreme potansiyelindeki azalma belirgin olarak ilişkili olmakla beraber, üreme potansiyelindeki azalmanın ilk belirtileri oldukça değişkendir. Bazı kadınlarda 2 dekatta bile üreme potansiyelinde azalma görülebilirken, bazen 4-5. dekatta bile normal gebelik şansı yakalanabilmektedir.

Yaşla beraber kadınlardaki üreme potansiyelindeki bu azalmadan en önemli sorumlu faktör ovarial değişikliklerdir. Kadınlardaki üreme potansiyeli overlerdeki toplam primordial follikül sayısı ile yakından ilişkilidir. Bu da ovaryan rezerv olarak değerlendirilir. Yani ovaryan rezervin değerlendirilmesi birçok hastaya üreme potansiyeli ve doğurganlığı hakkında yeterli bilgi verilebilmesini sağlayacaktır.

Bir kadının yaşı onun gebe kalma şansı ile direkt alakalıdır ve 35 yaş üzerindeki kadınlarda yardımcı üreme teknikleri kullanılsa dahi doğurganlıktaki azalma gösterilmiştir (57).

Günümüzde infertil hastalarda üreme potansiyeli ve doğurganlığın belirlenmesi için ovaryan rezervin değerlendirilmesi başlangıçta yapılan yöntemler haline gelmiştir. Şu anda ovaryan rezervi değerlendirmede kullanılan testlerin çoğu indirek olarak ovaryan rezervi göstermekte olsalar da oldukça güvenilir bilgi vermektedirler (30,37,50,54,56). Ovaryan rezervi değerlendirmede en sık kullanılan testler, bazal FSH, CCCT, GAST, ovaryan hacim ve greading yöntemleridir (53, 66,67).

Biz çalışmamızda ovaryan rezerv değerlendirilmesinde bilinen yöntemleri birarada kullandık. Yapılan literatür taramasında ovaryan rezerv testlerinin aynı çalışmada değerlendirildiği araştırmaya rastlanılmadı.

Ovaryan rezerv değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve en çok araştırılmış test bazal FSH testidir. Ovülasyon indüksiyonunda azalmış ovaryan rezervin belirlenmesi, gonadotropinlere cevabın azalması, sonucunu doğuracağından günümüzde değerini halen korumaktadır (43-48, 50,58).

Bazal FSH düzeyi ilk kez Navot ve arkadaşlarının gonadal hipotalamik aks rezervinin değerlendirilmesinde yaptıkları prospektif bir çalışmada kullanılmıştır. Overdeki primordial follikül sayısının azalması, granuloza hücrelerinde yapılan inhibin düzeyinin azalması ile sonuçlanmaktadır. Bu da hipofizer düzeydeki FSH yapımı üzerindeki inhibisyonu azaltacaktır. Klimakteryumun da başlangıcını oluşturan bu farklılık, aynı zamanda bazal FSH düzeyi ve bir ölçüde de CCCT' nin temelini oluşturmaktadır (58-62).

Bazal FSH düzeyinin artışı ile gelişen follikül sayısının azalması, stimüle edilen veya edilmemiş sıklulardaki gebelik oranlarının azalması arasındaki direkt ilişki daha sonraki yapılan çalışmalarda da desteklenmiştir (46-48,53,63-65).

Navot ve arkadaşlarının çalışmasından kısa bir süre sonra Mausher ve arkadaşları 88 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada bazal FSH düzeyinin güvenilir bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, ovülasyon indüksiyonuna cevap olarak yükselen E₂ düzeyi, aspire edilen oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı en fazla bazal LH / FSH oranının en yüksek olduğu grupta gerçekleştiği bildirilmiştir. Bazal FSH / LH oranının yüksek olduğu grupta hiç gebelik elde edilmemiştir (47).

758 IVF siklusunu içeren retrospektif bir çalışmada bazal FSH düzeyindeki artışın gebelik oranını belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada bazal FSH düzeyinin 25 mIU/ml üstünde olduğu vakalarda gebelik oranı %5' den az olduğu bildirilmiştir (43).

Bazal FSH düzeyinin değeri 1478 IVF siklusunu içeren daha büyük bir çalışmada araştırılmış ve hem gebelik oranının, hem de siklus iptalinin belirlenmesindeki yeri doğrulanmıştır. IVF sonuçları açısından hem bazal FSH hem de yaşın rolünün ortaya konulduğu bu çalışmada bazal FSH düzeyinin yalnız başına yaşa göre daha iyi belirleyici olduğu ortaya konulmuştur. Siklus

iptali, pik E_2 düzeyi, aspire edilen follikül sayısı, elde edilen follikül sayısı, fertilize olan ve transfer edilen oosit ve embriyo sayısı ve gebelik oranları açısından bazal FSH düzeyinin belirleyici rolü olduğu belirtilmiştir (46).

Bizim çalışmamızda bazal FSH düzeyinin yerini araştırdığımız 18 vakada follikül gelişiminin sağlanabildiği en yüksek 3. gün FSH düzeyi değeri 9.5 mIU/ml idi. Bazal FSH düzeyinin sırayla 11.9 mIU/ml, 12.2 mIU/ml, 22.7 mIU/ml olduğu üç hastada hiç folliküler gelişim sağlanamadı. Bazal FSH düzeyindeki referans alınabilecek eşik değer üzerinde görüş birliği yoktur. Scott ve ark. ile Pearlstone ve ark.'nın çalışmalarında bu değer 25 mIU/ml alınmıştır. Biz çalışmamızda vaka sayımızın literatürdeki çalışmalara göre sınırlı olmasından dolayı bazal FSH düzeyi için eşik değer vermedik. Eşik değer yerine bazal FSH düzeyi ile gerek gelişen follikül sayısı, gerekse kullanılan rekombinant FSH (rFSH) miktarı arasındaki korelasyonu araştırdık.

Ranieri' nin çalışmasında gelişen follikül sayısı ile 2. gün FSH düzeyi arasındaki korelasyon değeri -0.480 olup P değeri 0.001 olarak bildirilmiştir (66). Bu çalışma 177 IVF siklusunda yapılmıştır. Bizim çalışmamızda bazal FSH düzeyi ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon değeri -0.705 ($P = 0.001$), kullanılan rFSH miktarı arasındaki korelasyon değeri ise 0.636 ($P=0.005$) olarak bulundu. Ranieri ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızdaki korelasyon değerleri farklı olmasına rağmen P değeri aynı gerçekleşmiştir. Bunun Ranieri ve arkadaşlarının çalışmasındaki vaka sayısının daha fazla olmasından kaynaklandığı açıktır.

Normal fizyolojik bir siklusta, siklusun 5-10. günleri arasındaki folliküler seleksiyon dönemi ve dominans döneminde granuloza hücrelerinden üretilen E_2 ' nin hipofizer düzeydeki (-) feedback etkisi ile FSH düzeyinin siklusun 10. gününde azalması beklenir. Bu etkide granuloza hücrelerinden üretilen inhibin'in de rolü olduğu gösterilmiştir. CC ile stimüle edilen sikluslarda siklusun 10. günündeki FSH düzeyinin yüksek olması ovarian stereidogenezin ve inhibin üretiminin CC' ın hipotalamik pituiter aksa yapmış olduğu uyarıcı etkiyi baskılayamamasından olduğu düşünülmektedir (30). Dinamik bir test olması nedeniyle bazal FSH tayinine göre daha sensitiftir.

Yapılan çalışmalarda 3. gün FSH seviyesinin yüksek olması durumunda 10. gün FSH hemen daima yüksek iken, 10. gün FSH düzeyinin yüksek olduğu olguların ortalama %80-85' inde normal 3. gün FSH düzeyi bulunmuştur (30,50,52,53,67,68).

CCCT ilk kez 1987 yılında Navot ve arkadaşlarının ovaryan rezervi değerlendirme amaçlı olarak 35 yaş üzeri kadınlarda yaptığı bir çalışmada tariflenmiştir. Navot ve arkadaşları 51 kadını incelemişler, vakaların hepsi normal 3. gün FSH düzeyine sahip iken CCCT sonunda 18 hastada artmış 10. gün FSH düzeyi saptamışlardır. Burada ovaryan rezerv değerlendirmek için 10. gün FSH düzeyini dikkate alınmış ve eşik değer olarak 26 mIU/ml olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar anormal saptanan grupta %6, normal FSH düzeyine sahip grupta %42 gebelik oranı izlemişlerdir. Bu çalışmada Navot ve ark.' ı CCCT' nin azalmış fertilitate potansiyelini %94 oranında doğrulukla belirlediğini ileri sürmüşlerdir.

Tanbo ve arkadaşları 1992 yılında İVF amaçlı başvuran 91 hastada CCCT' ini çalışmışlar, 10. gün FSH düzeyi 12 mIU/ml ve üzerinde iken testi anormal kabul etmişlerdir. Anormal sonuç olan 37 hastanın 20 sinde hem 3, hem de 10. gün yüksek FSH izlenirken, 17 hastada 3. gün FSH normal sınırlarda iken 10. gün değeri anormal çıkmıştır. Bu çalışmada tek başına bazal FSH yerine CCCT kullanılarak iki kat daha fazla azalmış ovaryan rezerve sahip hasta açığa çıkarılabildiği belirtilmiştir.

114 serilik bir hasta grubunda yapılan çalışmada ise anormal test değeri, 3. gün + 10. gün FSH değeri toplanarak belirlenmiş ve düzey 26 mIU/ml ve üzerinde iken hiç gebelik elde edilememiştir (52).

En az 1 yıl süre ile takip edilen 236 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada CCCT değerlendirilmiş, 10. gün FSH düzeyi 10 mIU/ml anormal test sınırı kabul edilip yapılan araştırmada anormal FSH düzeyine sahip grupta gebelik oranı %9 iken, normal FSH düzeyine sahip grupta gebelik oranı %43 bulunmuştur. Bu araştırmada açıklanamayan infertil hastalarda %38 oranında anormal CCCT izlenmiş ve açıklanamayan infertilite tanısını koymadan önce ovaryan rezervin değerlendirilmesinin önemi belirtilmiştir. Bu çalışmada genel

infertil popülasyonda CCCT' nin anormalliği %10 sıklıkta bildirilmiş ve bu oranın yaş ile birlikte daha da arttığı gösterilmiştir (68).

Biz çalışmamızda hem 10. gün FSH hem de toplam FSH düzeyini değerlendirdiğimiz 18 hastayı inceledik. İncelenen 18 hastada follikül gelişimi sağlanabilen en yüksek 10. gün FSH düzeyi 18.7 mIU/ml, en yüksek toplam FSH düzeyi 22.09 mIU/ml idi. Hiç folliküler gelişimin elde edilemediği 10. gün FSH değeri sırasıyla 11.8 mIU/ml, 19.8 mIU/ml, 20.7 mIU/ml, 44.8 mIU/ml ve toplam FSH değeri 23 mIU/ml, 26 mIU/ml, 31.7 mIU/ml ve 67.48 mIU/ml olaolarak bulunmuştur. Sonuçlar literatür ile uyumludur.

Şu ana kadar yapılan araştırmalarda CCCT' de alınabilecek bir referans değer için görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalarda toplam FSH, bazı çalışmalarda 10. gün FSH değeri göz önüne alınmıştır. Çalışmalarda her grup kendi referans değerini belirlemiştir. Literatürdeki çalışmalara göre vaka sayımız az olduğu için biz çalışmamızda eşik değer belirtmedik. Eşik değer yerine gerek gelişen follikül sayısı gerekse kullanılan rFSH miktarı ile 10. gün FSH düzeyi arasındaki korelasyonu araştırdık. Gelişen follikül sayısı ile 10. gün FSH düzeyi arasındaki korelasyon katsayısı -0.661 ($P=0.003$), kullanılan rFSH ile 10. gün FSH düzeyi arasındaki korelasyon katsayısı 0.583 ($P=0.011$) olup, toplam FSH düzeyi (3. gün + 10. gün) arasındaki korelasyon katsayısı 0.590 ($P= 0.01$) olarak gerçekleşti.

GnRH agonist verilmesinden sonra hipofizer düzeydeki ilk etki flare up etkidir. Hipofizden salınan gonadotropinlerin overdeki etkisi ile kanda estradiol düzeyi belirgin olarak artar. Bu fizyolojik etkiye dayanan GAST overlerin gonadotropinlere olan cevabını ölçmeye yarar. GAST ilk kez Norfolk grubu (Winslow ve ark.) tarafından, 1 mg leuprolide acetat kullanılarak tanımlanmıştır. GnRH' ın flare up etkisinden yararlanılarak 2., 3. ve 4. gün E_2 farkı (ΔE_2) çalışılmıştır (54,70).

Gerek kullanılan ilacın farklılığı,gerekse kullanılan doz farklılığından dolayı GAST için standardizasyon mevcut değildir. GnRH agonist olarak bazı çalışmalarda 1 mg leuprolide acetat, bazılarında 1 mg buserelin acetat s.c uygulanmış ve 24 saat sonraki E_2 değişimi değerlendirilmişken, bazı

araştırmalarda ise 100 µg triptorelin s.c uygulanmış, 24 saat sonraki E₂ düzeyi ölçülerek overdeki antral follikül sayısına bakılarak değerlendirilmiştir (54,55,71). Bazı çalışmalarda da GAST için intranasal nafarelin acetat 400 µg kullanılmış, 2. ve 3. günde FSH, LH, E₂ oranları gelişen follikül sayısına göre değerlendirilmiştir (72). GAST en sık 1 mg leuprolide asetat veya 1 mg bucerelin asetat'ın s.c verilmesinden sonraki 24. saatte 2. ve 3. günler arasındaki E₂ değişimine bakılarak uygulanmaktadır.

Norfolk grubu GAST'ni IVF siklusunlarını içeren vakalarda çalışmışlardır. Bu çalışmada test 228 IVF siklusunda uygulanıp, 3. günde E₂ artışı ve 4. günde 3. güne göre E₂ değişimi değerlendirilmiş ve 2. ve 3. gün arasındaki E₂ değişimi 2 kat ve daha fazla ise normal kabul edilmiştir. GAST anormal olan grupta gebelik oranı %6, normal olan grupta ise %24.6 olarak saptamışlardır. Çalışmada bazal FSH ve yaşa göre E₂ seviyesinin korelasyon katsayısı GAST grubunda daha fazla bulunmuştur. E₂ artışı fazlalařtıķça gebelik oranının arttığı gösterilmiştir (54,69,70).

Scheffer ve ark. 42 hastalık bir seride yaptıkları çalışmada 100 µg triptorelin kullanarak GAST uygulamışlar bu hastalarda transvaginal ultrasonografi ile antral follikül (2-10 mm) sayısını saptamışlardır. E₂ artışının fazla olduğu hastalarda antral follikül sayısının fazla olduğunu ve IVF sikluslarında GAST' in iyi bir ovaryan rezerv göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (71).

Gülekli ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 35 yaş üzerinde laparotomi endikasyonu konulmuş hastalarda bazal FSH, CCCT ve GAST çalışılmıştır. Bu çalışmada laparotomide oofektomi yapılan hastalardan over biyopsisi yapılarak primordial follikül yoğunluğu ölçülmüştür. GAST sonucu normal ve anormal olan hastalar arasında birim doku başına düşen ortalama follikül miktarı arasında fark bulunmamıştır. Diğer testlere göre GAST, duyarlılığı en az olan test olarak belirtilmiştir (55). Ranieri ve Serhal folliküler sayının basit statik bir anatomik oluşum olmadığını, aksine dinamik bir olay olup GAST'ı Gülekli ve arkadaşlarının yaptığı gibi değerlendirmenin doğru olmadığını belirtmişlerdir (73).

İVF siklusunda izlenen 177 hastada yapılan bir araştırmada buserelin nazal sprey (1200 µg/gün) kullanılarak GAST uygulanmıştır. Hastalarda 2. gün bazal FSH, E₂, FSH/LH oranı ve 3. gün değerlerinden sonra ΔE₂ ve ΔFSH değerleri saptanıp gelişen follikül sayısı ile arasında korelasyon araştırılmıştır. Bu çalışmada ΔE₂ ile gelişen follikül sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmış (P<0.001) ve GAST' in ovaryan rezervin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda 13 hastada GAST uygulandı. Hastalarımızın 4' ünde (%30.7) hiç follikül gelişimi saptanmadı. Bunlarda sırasıyla ΔE₂ değeri 21 pg/ml, 30 pg/ml, 46 pg/ml ve 51 pg/ml idi. Bu 4 hastanın 3' ünde 3. gün E₂ değeri 2. gün E₂ değerinin 2 katından azdı. ΔE₂ değeri ile gerek gelişen follikül sayısı, gerekse kullanılan rFSH miktarı arasındaki korelasyonu araştırdık. ΔE₂ ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı 0.505 (P=0.079), kullanılan rFSH ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı -0.381 (P=0.199) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. GAST uyguladığımız 13 hastanın 5' inde (%38) E₂ değeri 2 katından fazla artış gösterdi. Bu 5 hastanın 3'ünde hiç follikül gelişimi saptanmadı. E₂ değerinin 2 katından fazla olduğu 8 hastada kullanılan ortalama rFSH miktarı 853.1 ± 268.7 IU iken, test sonucu anormal olan 5 hastada ise rFSH miktarı 1215 ± 361.2 IU olarak gerçekleşti. Test normal ve anormal olan grupta kullanılan rFSH miktarı arasında fark izlenmedi (P=0.06). Ranieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gelişen follikül sayısı ile ΔE₂ arasındaki korelasyon katsayısı 0.650 (P=0.001) saptanmıştır (66). Bizim çalışmamız ile Ranieri' nin çalışmasındaki korelasyon katsayısı ve istatistiksel anlamlılığının farklı olmasının nedenini bizim çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yaşla beraber ultrasonografik olarak overlerde primordial ve antral follikül sayısı azalmaktadır (56,74). Bazal FSH seviyesi overdeki antral follikül sayısı ile yakından ilişkilidir. İVF' da elde edilen oosit sayısı ile antral follikül sayısı orantılıdır (71). Premenopozal dönemde over boyutlarının azalması

ovaryan cevabın azalmasında erken bir göstergedir. Hatta FSH yükselmesinden önce ovaryan volüm azalması görülür ve bu folliküler tükenmenin hızlanmasının sonucudur. Ovülasyon indüksiyonundan önce over hacim ölçümü önerilen bir yaklaşım olmuştur. Over hacminin 3 cm^3 den az olması ovulasyon indüksiyonuna cevabı belirgin düşürmektedir (56).

Lass ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmada 60 infertil kadında diagnostik laparoskopi, myemektomi, tubal girişim nedeniyle laparotomi sırasında ovaryan biyopsi almışlar ve yaş arttıkça ovaryan volümde ve folliküler yoğunlukta azalma saptamışlardır (74).

Lass ve ark. 1997 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada IVF siklusuna dahil edilen 140 infertil hastayı araştırmışlar, HMG başlamadan önce tüm hastaların transvaginal ultrasonografi ile over hacimlerini saptamışlardır. Over hacmi 3 cm^3 altında olan 17 hasta bir grupta, over hacmi normal sınırlarda olan 123 hasta diğer grupta incelenmiştir. Birinci grupta 9 (%52.8), ikinci grupta 11(%8.9) hastada folliküler gelişim saptanamamış ve siklus iptal edilmiş. İkinci grup ile karşılaştırıldığında ilk grupta daha fazla HMG kullanılmasına rağmen daha az follikül gelişimi saptanmıştır. Araştırmada follikül gelişimi açısından gruplar arasında belirgin fark varken, gebelik oranları ve transfere uygun embriyo sayısı açısından fark bulunmamıştır. Over hacminin ovaryan rezerv değerlendirilmesinde önemli bir temel olduğu vurgulanmıştır (37).

Sharara ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmalarında siklusun 3. günü bazal FSH ve E_2 düzeyini ölçüp, gonadotropin tedavisine başladığı gün ovaryan volüm ve antral follikül sayısını belirlemişlerdir. Buna göre yaş ile bazal FSH arasında anlamlı ilişki mevcutken ($P<0.001$), yaş ile ovaryan hacim arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0.69$). Ovaryan volüm ile bazal FSH arasında anlamlı ilişki yok iken ($P=0.29$), gelişen follikül sayısı ile bazal FSH arasında ilişki saptamışlardır ($P<0.001$). Over hacmi 3 cm^3 ve altında olan grupta overlerde follikül sayısında azalma bulunmuş ve yüksek oranda siklus iptaline gidilmiştir. Ovaryan volüm ve antral follikül sayısı azaldıkça ovaryan rezervin azaldığını belirtmişlerdir (56).

Syrop ve arkadaşlarının 261 hastayı içeren çalışmalarında ovaryan volüm ölçümü ile 3. gün bazal FSH değeri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen nedeni açıklanamayan infertilitede over hacimleri daha az bulunmuştur ($p=0.053$). Elde edilen verilerde 40 yaşındaki bir kadında over hacmi 10. persentilde iken gebelik şansı %24, 90. Persentilde iken %39 bulunmuştur. Over hacminin ovaryan rezerv belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (33).

Scheffer ve ark. yaptıkları bir çalışmada İVF siklusunda elde edilen oosit sayısının tedavi öncesi saptanan 2-10 mm çaplı antral follikül sayısı ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (71).

Biz çalışmamızda 18 hastada ovaryan hacim ile gerek gelişen follikül sayısı, gerekse kullanılan rFSH miktarı arasındaki korelasyonu araştırdık. Ovaryan hacim ile gelişen follikül sayısı arasındaki korelasyon katsayısı 0.843 ($P=0.0001$), kullanılan rFSH arasındaki korelasyon katsayısı -0.751 ($P=0.0001$) idi. Toplam 18 hastanın 4'ünde (%22) hiç folliküler gelişim saptanmadı. Bu 4 hastada sırasıyla ovaryan volümler 2.47 cm^3 , 2.50 cm^3 , 3.70 cm^3 ve 3.75 cm^3 idi. Bu 4 hastada kullanılan rFSH miktarı ortalama 1481.2 ± 177.2 IU, follikül gelişimi saptanan 14 hastada ise kullanılan rFSH miktarı ortalama 889.2 ± 304 IU bulundu. Follikül gelişimi olan hasta grubu ile follikül gelişmeyen hasta grupları arasında kullanılan rFSH yönünden anlamlı fark izlendi ($P=0.002$).

Ovaryan rezervi değerlendirmeye yönelik ikisi provakatif (CCCT ve GAST) ve ikisi provakatif olmayan (bazal FSH ve ovaryan hacim) 4 farklı test yada yöntemin bir arada değerlendirildiği bu çalışmada gelişen follikül sayısı ve kullanılan total rekombinant FSH miktarı azlığı ile en yüksek korelasyon ovaryan hacim belirlenmesinde gerçekleşti. Bunu sırasıyla bazal FSH, CCCT ve GAST takip etti.

Bu çalışmadaki sonuç çok daha fazla vakaları içeren çalışmalarda ve İVF sikluslarında da daha farklı parametreler (elde edilen oosit sayısı, fekundite oranı, transfer edilen embriyo sayısı ve embriyo kalitesi, siklus başına gebelik ve transfer edilen embriyo başına gebelik oranı) üzerinde

doğrulanırsa ovaryan hacim ölçümü, hem uygulama kolaylığı, hem labaratuvara ihtiyaç göstermemesi, hemde provakatif bir test olmaması nedeniyle ovaryan rezerv ölçümünde tercih edilebilir görünmektedir.



ÖZET

Fonksiyonel Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesinde Laboratuvar Yöntemleri Ve Ultrasonografinin Yeri

Bu çalışmada ovaryan rezerv değerlendirilmesinde bazal FSH, Klomifen Sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimülasyon test (GAST) ve ovaryan hacim testleri ile gelişen follikül sayısı ve kullanılan toplam FSH miktarı arasındaki ilişki araştırılarak ovaryan rezerv belirlenmesinde yararlılıkları araştırıldı.

Bazal FSH testi için siklusun 3. günü kanda FSH düzeyi belirlendi ve bunun gelişen follikül sayısı ve kullanılan rekombinant FSH miktarı arasındaki korelasyonu araştırıldı (sırasıyla, Korelasyon Katsayısı (KK)= - 0.705, P=0.001 ; KK= 0.636, P=0.005).

CCCT için siklusun 3. günü FSH düzeyi belirlendikten sonra siklusun 5-9. günleri arasında 5 gün süreyle klomifen sitrat verildi ve siklusun 10. günü FSH düzeyine bakıldı. Siklus 10. günü FSH düzeyi ile gelişen follikül sayısı ve kullanılan rekombinant FSH miktarı arasındaki ilişki araştırıldı (sırasıyla, KK= -0.661, P=0.003 ;KK= 0.583, P=0.011).

GAST için siklusun 2. günü kanda E₂ düzeyi belirlenip 1 mg buserelin asetat s.c uygulandı. 24 saat sonra kanda E₂ düzeyi belirlendi. E₂ düzeyindeki artış ile gelişen follikül sayısı ve kullanılan rekombinant FSH miktarı arasındaki ilişki araştırıldı (sırasıyla, KK= 0.505, P=0.079 ; KK=-0.381, P=0.199).

Ovaryan hacim belirlenmesi siklusun 3. günü yapıldı ve bununla gelişen follikül sayısı ve kullanılan rekombinant FSH miktarı arasındaki ilişki araştırıldı (sırasıyla, KK=0.843, P=0.0001 ; KK=-0.751, P=0.0001).

Sonuç olarak; ovaryan rezerv değerlendirilmesinde ovaryan hacim ölçümünün diğer testlerden daha fazla belirleyici olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Ovaryan Rezerv, Bazal FSH, CCCT, GAST, Ovaryan Hacim

SUMMARY

The Value Of Laboratory Tests And Ultrasonography In Evaluating Functional Ovarian Reserve

The correlation between basal FSH levels, clomiphene citrate challenge test (CCCT), GnRH-a stimulation test (GAST), ovarian volume and the number of developing follicles and recFSH doses was investigated and their usefulness in predicting ovarian reserve was assessed.

Basal levels of FSH was measured on cycle day 3 and the correlation between basal FSH levels and the number of developing follicles and the dose of recFSH was assessed (correlation coefficient (cc)= -0.705, P= 0.001; CC= 0.636, P= 0.005, respectively)

The CCCT combines measurement of serum FSH levels during the interval of recruitment in early follicular phase (cycle day 3) and then 1 week later (cycle day 10) following 5 days of clomiphene citrate therapy (100mg/day) given on cycle days 5-9. The correlation between FSH level on day 10 and the number of developing follicles and the dose of recFSH was assessed (cc= -0.661, P= 0.003; cc= 0.583, P=0.011, respectively).

GnRH-a Stimulation Test (GAST): The change in E₂ level was determined from cycle day 2 to 3 after the subcutaneous administration of 1 mg busereline acetate. The correlation was assessed between the increase in E₂ level and the number of developing follicles and the administered dose of recFSH (cc:0.505, P=0.079; cc= -0.381, P= 0.199, respectively).

Ovarian volume were measured on cycle day 3 and the correlation between ovarian volume and the number of developing follicles and the dose of recombinant FSH was assessed (cc: 0.843, P= 0.0001; cc: -0.751, P= 0.0001, respectively)

In conclusion; evaluation of ovarian volume seems to be more sensitive marker of ovarian reserve than basal FSH level, CCCT and GAST.

Key Words: Ovarian Reserve, Basal FSH, CCCT, GAST, Ovarian Volume

KAYNAKLAR

- 1- deMorales M, Jones GS. Premature ovarian failure: *Fertil Steril*, 18: 440, 1967.
- 2- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67: 604, 1986.
- 3- Alman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 66: 9, 1985.
- 4- Rebar RW. Premature menopause. *Seminars Reprod Endocrinol* 1: 169, 1983.
- 5- Plunkett FR, Garner PR. Ovarian failure: Possible etiological mechanism: Biology of Reproduction-Basic and clinical studies. Edited by J. Velardo and B. Kasprow. New Orleans, Pan American Congress of Anatomy, 235, 1972.
- 6- Tavmergen E. Düşük cevaplı olgularda ovulasyon indüksiyonu. *Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eğitim Dergisi* 1(3-4): 275-283, Aralık 1997.
- 7- Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Prof R Soc Lon (Biol)* 158: 417, 1963.
- 8- Atasü T, Şahmay S. Reprodüktif Endokrinoloji. Jinekolojik Endokrinoloji Demeği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 429-435, 1990.
- 9- Hammond CB. Klimakterik Dönem. Erez S, Erez R çevirisi: Danfort's Obstetrik ve Jinekoloji, İstanbul 788, 1997.
- 10- Jewelewicz R, Schwartz M. Premature ovarian failure. *Bul NY Acad Med* 62: 219, 1986.
- 11- Sperof L, Glass RH, Nathan GK. Amenore. Erk A. Çevirisi: Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve Infertilite Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 424, 1996.
- 12- Chiavzzi V, Cigorraga S, Escobar ME, et al. Inhibition of follicle-stimulating hormone receptor binding by circulating immunoglobulins. *J Clin Endocrol Metab* 54: 1221, 1982.
- 13- Coulam CB, Kempers RD, Randal R. Premature ovarian Failure: Evidence for the autoimmune mechanism. *Fertil Steril* 36: 238, 1981.
- 14- Vasquez AM, Kenny FM. Ovarian failure and antiovarian antibodies in association with hypoparathyroidism, moniliasis and Addison's and Hashimoto disease. *Obstet Gynecol* 41: 414, 1973.
- 15- Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy. *Seminars Oncol* 16: 425, 1989.
- 16- Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamanen HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol* 1:75, 1989.
- 17- Asch P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 53: 271, 1980.
- 18- Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long - term survivors of childhood cancer. *New Engl J Med* 317: 1315, 1987.
- 19- Şahmay S: Kadında reprodüktif aks ve follikülogenezis. *Obstetrik ve Sürekli Eğitim Dergisi* 1(3-4): 207-227, Aralık 1997.
- 20- Seibel MM. Oocyte maturation and follicle development. In. Seibel MM, (ed), Infertility. Appleton & Lange, Norwalk 37, 1990.
- 21- Lunenteld B, Lunenfeld E. Ovulation induction: HMG. In. Seibel MM, (ed), Infertility. Appleton & Lange, Norwalk 311, 1990.
- 22- Mastroianni L, Coutifaris C. Reproductive physiology. The Parthenon Publishing group, New Jersey, 1990.
- 23- Erickson GF, Magoffin DA, Oyer CA, et al. The ovarian androgen producing cells: a review of structure / function relations. *Endocrine Rev* 6: 371, 1985.
- 24- Espey LL, Halim IA. Characteristics and control of the normal menstrual cycle. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 17: 275, 1990.

- 25- Beck WW. The menstrual cycle. In: Beck WW (ed). *Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and sons, New York, s.213, 1989.
- 26- Navot D, Drews M, Bergh PA, et al. Age related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 61: 97-101, 1994.
- 27- Pezia AS, Thompson IE, Alper MM, et al. Successful use of gamete intrafollicular transfer does not reverse the decline in fertility in women over 40 years of age. *Obstet Gynecol* 77: 37-39, 1991.
- 28- Baker TG, Challoner S, Burgoyne PS. The number of oocyte and the rate of atresia in unilaterally ovariectomized mice up to 8 months after surgery. *J Reprod Fertil* 60: 449-456, 1990.
- 29- Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1231-1237, 1987.
- 30- Scott RT, Hoffmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 63(1): 1-11, 1995.
- 31- Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, et al. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Human Reprod* 7: 851-855, 1988.
- 32- Rosenwaks Z, Mausher SJ. Recruitment of fertilizable eggs. In: Jones HW, Jones GE, Hodgen GD, Rosenwaks Z, editor. *In vitro fertilization: Norfolk*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins, 30-52, 1986.
- 33- Syrop CH, Dawson JF, Husmann KJ, et al. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Human Reprod* 14(7): 1752-1756, 1999.
- 34- Danninger B, Brunner M, Obruca A, Feichtinger W. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome of baseline ovarian volume prior to stimulation. *Human Reprod* 11: 1597-1599, 1996.
- 35- Syrop CH, Wilhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume. A novel predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 64: 1167-1171, 1995.
- 36- Thomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Human Reprod* 12: 220-223, 1997.
- 37- Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Human Reprod* 12: 294-297, 1997.
- 38- Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 69:505-510, 1998.
- 39- van Santbrink EJP, Hop WC, Fauser BCJ. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 67(3): 452-458, 1997.
- 40- Adams J, Polson DW, Abdulwahid N, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine feature and response to pulsatile GnRH. *Lancet* 2: 1375-1378, 1985.
- 41- Dewailly D, Robert Y, Helin I, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41: 557-562, 1994.
- 42- Fleming R, Haxton MJ, Hamiltom MPR. Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of LHRH agonist and exogenous gonadotrophins. *B J Obstet Gynecol* 92: 363, 1985.

- 43- Scott RT, Toner JP, Mausher SJ, et al. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 51: 651-654, 1989.
- 44- Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, et al. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endoc Metab* 67: 1190-1194, 1992.
- 45- Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas* 10: 35-43, 1988.
- 46- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Mausher SJ. Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 55: 784-791, 1991.
- 47- Mausher SJ, Oehninger S, Simonetti S, et al. The value of basal and / or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 50: 298-307, 1988.
- 48- Khalifa E, Toner JP, Mausher SJ, Acosta AA. Significance of basal follicle-stimulating hormone levels in women with one ovary in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 57: 835-839, 1992.
- 49- Kreiner D, Iskovitz j, Drosch K, et al. Serum follicle stimulating hormone inhibition is a marker for preovulatory oocytes in in-vitro fertilization. *Human Reprod* 4: 381-383, 1989.
- 50- Navot D, Rosenwaks Z, Margoloth E. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 2: 645-647, 1987.
- 51- Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LFJMM, et al. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas* 30: 205-214, 1998.
- 52- Loumaye E, Billion J-M, Mine J-M, et al. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by mean of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 53: 295-301, 1990.
- 53- Tanbo T, Dale PO, Lunde O, et al. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 57(4): 819-824, 1992.
- 54- Winslow KL, Toner JP, Oehninger SC, et al. The gonadotropin – releasing hormone agonist stimulation test-a predictor of performance in the flare – up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 56: 711-717, 1991.
- 55- Güleli B, Bulbul Y, Onvural A, et al. Accuracy of ovarian reserve tests. *Human Reprod* 14(11): 2822-2826, 1999.
- 56- Sharara FI, McClamrock HD. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. *Obstet Gynecol* 94(1): 57-60, 1999.
- 57- Tan SL, Royston P, Campbell S, et al. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. *Lancet* 339: 1390-1394, 1992.
- 58- Hughes EG, Robertson DM, Handlesman DJ, et al. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endoc Metab* 70: 358-364, 1990.
- 59- Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 69(3): 474-477, 1998.
- 60- Seifer DB, Gardiner AC, Lambert-Merserlion L, et al. Differential secretion of dimeric Inhibin in cultured luteinized granulosa cells as a function of ovarian reserve. *J Clin Endoc Metab* 81(2): 736-738, 1996.
- 61- Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 70(1): 119-123, 1998.

- 62- Petraglia F, Zanin E, Faletti A, Reis FM. Inhibins: paracrine and endocrine effects in female reproductive function. *Obstet Gynecol* 11: 241-247, 1999.
- 63- Fenichel P, Grimaldi M, Olivero JF, et al. Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 51: 845-849, 1989.
- 64- Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, et al. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 58: 674-679, 1992.
- 65- Hansen Lm, Batzer FR, Gutmann JN, et al. Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestadiol variability during cycle days 2-5. *Human Reprod* 11(3): 486-489, 1996.
- 66- Ranieri DM, Quinn F, Malehlouf A, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 β -estadiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 70(2): 227-233, 1998.
- 67- Tanbo T, Dale PO, Abyhom T, et al. Follicle-stimulating hormone as a prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin-stimulated cycles for in vitro fertilization. *Human Reprod* 6: 647-650, 1989.
- 68- Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, et al. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the General infertility population. *Obstet Gynecol* 82(4): 539-545, 1993.
- 69- Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 53: 302-305, 1990.
- 70- Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 53: 288-294, 1990.
- 71- Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, et al. The number of antral follicles measured by transvaginal ultrasound (TVS) is the best predictor of reproductive age in a group of normal fertile women. *Human Reprod* 13: 78, 1998.
- 72- Lashen H, Afnan M, McDougall L, Clark P. Prediction of over response to ovarian stimulation in an intrauterine insemination programme. *Human Reprod* 14(11): 2751-2754, 1999.
- 73- Ranieri DM, Serhal P. Letters to the Editor. *Human Reprod* 15: 1423-1424, 2000.
- 74- Lass A, Silye R, Abrams DC, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Human Reprod* 12(5): 1028-1031, 1997.