

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI
Başkan: Prof. Dr. İsmail Mete İTİL

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLU SLARINDA
ANTİMÜLLERİAN HORMONUN OVER REZERVİ VE
OVER YANITI AÇISINDAN GÜVENİLİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
Dr. Gülşah SELVİ DEMİRTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN**

İZMİR 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve becerilerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmail Mete İTİL'e ve tüm değerli hocalarıma Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı eğitimimdeki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, infertilite polikliniğinde görevli hemşire hanımlara, teknisyen ve personelimize ve istatistik analizde emeği geçen Hülya SAYGI'ya yardımları için teşekkür ederim.

Yoğun çalışması sırasında bana her zaman sonsuz destek olan sevgili eşim Ömer DEMİRTAŞ'a ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL – METHOD.....	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	30
SONUÇ.....	35
ÖZET	36
KAYNAKLAR.....	37

GİRİŞ

İnfertilite, 1 yıllık korunmasız ilişkiye rağmen konsepsiyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Fertil dönemdeki toplumun %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (1). Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85-90'nında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir.

İnfertilitenin en sık sebepleri; erkek faktörü, ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patolojik anatomidir. Uterin sebepler daha az görülmektedir ve bunların dışında kalanlar ise nedeni açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmaktadır. Tüm sebeplerin yaş ile ilişkisi mevcuttur. Tubal ve peritoneal nedenler hem gençler hem de yaşlılarda görülürler. Ovulatuvar nedenler gençlerde ağırlıklıdır. Sebebi açıklanamayan infertilite yaşlılarda daha sık olarak görülür (2).

Gonadotropinlerin kullanımı ile ovulasyon indüksiyonu alanında gelişmeler olmuştur. Araştırmalar, yeni protokoller ve daha iyi izlem teknikleri, başarılı infertilite yaklaşımları ile sonuçlanmıştır. Günümüzde infertil çiftlere yaklaşımda çeşitli tedavi olanakları vardır.

Intrauterin inseminasyon (IUI); açıklanamayan infertilite, erkek faktör infertilitesi, ovulatuvar disfonksiyon, hafif endometriozis ve servikal faktör infertilite olgularında hala popüler olan bir yöntemdir. Ucuz bir yöntem olması ve nispeten en az invazif yardımcı üreme tekniği yöntemlerinden biri olması en önemli avantajlarından birileridir. IUI yönteminde, over uyarılmadan veya klomifen sitrat (CC), human menopozal gonadotropin (hMG) ve human korionik gonadotropin (hCG) ile oluşturulan kontrollü over uyarılması sonrası çeşitli tekniklerle hazırlanmış verici spermilerin uterus içerisine enjekte edilerek gebelik elde edilmeye çalışılmasıdır (3).

Literatürde IUI başarısı üzerine etkili çeşitli faktörler incelenmiştir. Bunlar arasında kontrollü over hiperstimülasyonu için kullanılan ajanın tipi, sperm hazırlama tekniği, sperm yıkama sıvısının pH değeri, semenin toplandığı yer (ev, laboratuvar), semen toplanmasından sperm hazırlanması ve IUI'ye kadar geçen süre, spermin taze yada donmuş olup olmaması, inseminasyon sayısı, infertilitenin süresi ve nedeni, kadın yaşı, preovulatuvar follikül sayısı, endometrium kalınlığı, ovulasyon

paterni, kadının daha önce gebelik geçirip geçirmediği, sperm sayı, hareket ve morfolojisi, varikozel mevcudiyeti ve tedavisi sayılabilir.

Over rezervi, overlerde follikülogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayı ve kalitesini, yeterliliğini tanımlamaktadır. Kadının yaşı arttıkça over rezervi primordiyal folliküllerin apoptotik kaybına bağlı olarak azalır. Over rezervinin tahmini, üretkenliğin azaldığı 30'lu yaşların sonunda ve 40'lı yaşların başında çocuk isteyen kadınlarda önemlidir. Over rezervinin yaygın olarak kullanılan belirteçleri yaş, bazal follikül stimule edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyelerini içerir. Serum inhibin B ve Anti Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri, Antral Follikül Sayısı (AFC) ve over hacmi, ayrıca gonadotropin serbestleştirici hormon agonist uyarı testleri (GAST), eksojen follikül stimule edici hormon over rezerv testi (EFORT), klomifen sitrat tarama testi (CCCT) gibi dinamik testler over rezervinin belirteci olarak çalışılmıştır (4). Stimülasyon rejiminin bireyselleştirilmesi, over rezervinin analiz edilerek over yanıtının önceden belirlenebilmesi, kontrollü overyan hiperstimülasyon için önemli kriterlerdendir.

Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç; bir over rezervi göstergesi olan antimüllerian hormonun intrauterin inseminasyon sikluslarında diğer prognostik faktörler ve gebelik oluşumu arasındaki ilişkiyi göstermektir.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite isteğe rağmen 1 yıl içinde çocuk sahibi olmayan çiftleri ilgilendiren bir sorundur. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa, sekonder infertilite denir. Evlilik yaşının ilerlemesi, geç çocuk sahibi olma isteği, kontrasepsiyon kullanımının artışı, toplumda kadınların rolünün değişmesi, çevresel ve sosyo ekonomik faktörler fertilitenin azalmasını etkileyen nedenlerdir (5). Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları artmış, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Doğru tedavi için infertiliteye neden olan sebepler iyi belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır.

İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm üretimi, reproduktif traktusta gametlerin bir araya gelebilmesi, oluşan embriyonun uterin kaviteye ulaşip endometriuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamalardaki bozukluklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. İnfertil çiftlerdeki reproduktif hastalıkların dağılımı bilimsel verilerden ziyade tarıfsel gözlemlere ve hastalıklar hakkındaki varsayımlara dayanmaktadır.

İnfertiliteye neden olan belli başlı sebepleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- Ovulatuvar disfonksiyon
- Tuba - peritoneal patoloji
- Erkek faktörü
- Uterin patoloji
- Açıklanamayan infertilite

İNFERİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez:

Hastanın yaşı infertil çiftin değerlendirilmesinde önemli olup, yaş ilerledikçe kadın fertilitesi etkilenmekte ve fekundabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (6). İnfertilitenin süresi, infertilitenin primer veya sekonder olması, önceki obstetrik öyküsü, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın fertilitelerini engelleyebilir. Hastanın menstruasyon düzeni ve son adet tarihi, hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir. Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikayetleri, sigara ve alkol kullanımının sorgulanması önemli olup özellikle kadın ve erkeğin sigara içmesi fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir (7). Geçirilmiş operasyon varlığı, adhezyon ve enfeksiyon gibi etkileri nedeniyle tedavi sonuçlarını etkileyebilir. Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Fizik muayene

Rutin jinekolojik muayene ve pap smear alınması organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar. Ultrasonografi ile uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant follikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

Laboratuvar incelemeleri olarak follikül stimulan hormon (FSH), LH, östradiol (E2), prolaktin, inhibin B, serbest testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S, androstenedion, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serolojik testler olarak Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM) , hematolojik testler olarak kan grubu ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Endometrial biyopsi luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır. Histerosalpingografi,

konjenital anomaliler, intrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler ve tubal pasaj değerlendirmesinde kullanılır.

Over rezervinin değerlendirilmesi:

İnfertilite nedenlerini anlamaya çalışırken, öncelikle reproduktif yaşlanma fizyolojisini bilmek özellikle önemlidir. Fetal hayatta germ hücreleri mitoz ile bölünerek, 16- 20. gebelik haftasında, 6-7 milyon oogonyayı oluşturur. Bu haftadan sonra germ hücre popülasyonu gen düzeyinde apoptozis ile gittikçe azalır. 1. mayoz bölünmeden sonra germ hücre sayısı, doğumda 1- 2 milyon olup, pubertede 300 - 500 bin civarındadır. 35- 40 yıllık reproduktif hayat boyunca sadece 400- 500 oosit ovüle olur. Geri kalan oositler ise atreziye uğrar. Reproduktif dönem boyunca, 37- 38 yaşına kadar, follikül sayısında azalma oranı sabittir ancak bu olay menapozdan 10 - 15 yıl önce ivme kazanır. Menapozda, overde yaklaşık 1000 follikül kalmıştır. Yapılan gözlemler, menapozun yaştan bağımsız olarak, follikül sayısı belli bir seviyenin altına düştüğünde (<1000) gerçekleştiğini göstermektedir. Overyan stimülasyona zayıf cevap veren hastaların, ivmelenmiş rezerv azalması ile fertilitenin tamamen kaybolması arasındaki geçiş döneminde olan hastalar olduğu düşünülmektedir.

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. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü overyan hiperstimülasyon uygulamalarında amaçlanan sayıda follikül gelişiminin sağlanması ve overyan hiperstimülasyon sendromu gelişmesinin önlenmesi için uygun tedavi şeklinin, ilaç dozunun belirlenmesinde kullanılır.

Over Rezervini Etkileyen Başlıca Parametreler

- 1-Yaş
- 2-Geçirilmiş over cerrahisi
- 3-Şiddetli endometriosis
- 4-Obesite
- 5-Sigara içimi
- 6-Anatomik bozukluklar (adezyon gibi)
- 7-Latent veya prematür over yetmezliği
- 8-Daha önce yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt

Over rezervinin değerlendirilmesinde adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal hormon değerleri kullanılmaktadır.

-FSH: Over cevabı azaldıkça FSH' nın kan düzeyi artar. FSH' nın 10'un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.

-E2: Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. Ayrıca, kontrollü over stimülasyonunda insan korionik gonadotropini (hCG) günü E2 değerinin 800 pg/ml'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır.

-İnhibin-B: 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

-Klomifen sitrat challenge testi: Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir FSH değeri bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10- 12 mIU/mL dir (6,8).

-GnRH analogu stimülasyon testi (GAST): Adetin 2. ya da 3. günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (6).

Ultrasonografik ölçümler ile antral follikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ile gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık

saptanmıştır. Antral follikül sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (6,9).

Buna göre:

Grade I overler 4 ve altında antral follikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.

Grade II overlerde 4-6 AF bulunur. KOH'a cevap yetersizdir.

Grade III overlerde 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.

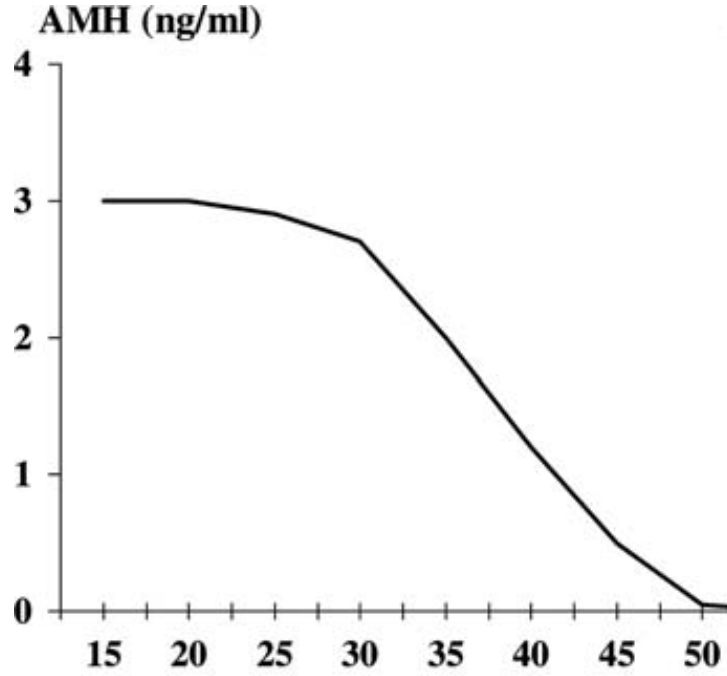
Grade IV overler PCO ya da PCO benzeri olup, bunlarda folliküler atrezi ya da OHSS riski yüksektir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi follikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir.

ANTİMÜLLERIAN HORMON (MIF)

Antimüllerian Hormon (Müllerian İnhibing Faktör), dimerik bir glikoproteindir. 72 kDa ağırlığındaki bu hormon granuloza hücrelerinden salınır (10). Vücudun başka hiçbir yerinden salınmaz (11). AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör-B ailesindedir (12). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (10). AMH erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetusun gelişiminde Müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar ve sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (12). Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası, menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tesbit edilemez (12). Temel çalışmalar AMH'nun folliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Hayvanlardaki çalışmalar AMH'nın aromataz aktivitesini ve granuloza hücrelerinde FSH'ın stimüle ettiği LH reseptör sayısını azalttığı görülmüştür. AMH folliküler gelişimi erken evrede sınırlandırmaktadır (13). Teka hücrelerinde ise testosteron yapımını azaltmaktadır.

AMH'nın büyüme sırasında, preantral ve erken antral folliküllerden salındığı gösterilmiştir. Overyan aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır (14). AMH, over rezervinin değerlendirilmesinde, granuloza hücreli tümörlerin saptanması ve takibinde, puberte prekoks ve gecikmiş pubertenin tanınmasında, kriptoorşit ve anorşit tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (12, 15). Serum AMH düzeyi, normal menstrüel siklus döneminde önemli oranda değişmemektedir. Ayrıca FSH, menstruasyon döneminde değişiklikler ve oynamalar göstermektedir. Menapoza geçiş döneminde de değişiklikler sürmektedir. AMH ve İnhibin B ise daha stabil olup, daha güvenilir bir gösterge özelliğinde olan belirteçlerdir.



ŞEKİL 1: AMH ile yaş arasındaki ilişki.

La marka ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, yaş ilerledikçe AMH değerlerinin düşme gösterdiğini ve spontan menapoz sonrası saptanamayacak düzeylere indiği gösterilmiştir (11).

Sperm yeterliliğinin değerlendirilmesi

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etioloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Semen örneği 2- 3 günlük cinsel perhiz süresi sonunda alınır. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 6- 12 hafta sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (6). Semen değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nun önerdiği değerler şunlardır (16) :

- Hacim: 2 ml veya daha fazla
- pH: 7,2 ya da daha fazlası
- Sperm konsantrasyonu: 20 milyon spermatozoa /ml ya da daha fazla
- Total sperm sayısı: 40 milyon spermatozoa /ejakülat veya daha fazlası
- Hareketlilik: Ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde %50 veya daha fazlası hareketli veya %25 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip ise normal
- Morfoloji: %30'tan fazlası normal morfolojide (kruger kriterlerine göre >%14)
- Vitalite: %75 veya daha fazlası canlı
- Lökosit sayısı: 1×10^6 'dan daha az
- İmmunobead testi: motil spermatozoaların %50'den azı immuntaneciklere bağlı
- MAR testi: motil spermatozoaların %50'den azında partiküller yapışık.

Bu referans değerlerinden farkları tanımlamak için kullanılan terminoloji herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez:

- Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- Oligozoospermi: Referans değerlerden düşük sperm konsantrasyonu
- Asthenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- Teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- Oligoasthenoteratozoospermi: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
- Azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması
- Aspermi: Hiç ejakülat elde edilememesi

Ovulatuvar disfonksiyon

Normal bir sperm, kadın genital sisteminde 3- 5 gün kalabilir ve bu süre içinde oositi fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12- 24 saattir (17). Ovulasyon ile birlikte fertilitite azalır ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik bir takım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır.

Bu amaçla yapılan testler aşağıda sıralanmıştır:

- Menstrüel hikaye
- Bazal vücut sıcaklığı ölçümü
- Serum progesteron konsantrasyonu ölçümü
- Üriner LH ölçümü
- Endometrial biopsi
- Transvajinal ultrasonografi ile ovulasyonun gözlenmesi

Menstrüel hikaye- Normal olarak ovüle olan kadınlar genellikle düzenli adet görürler. Adet miktarı ve süresi genellikle sabittir ve premenstrüel ve menstrüel semptomlar eşlik eder.

BBT- Bazal vücut sıcaklığı folliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda 0.4 - 0.8 derece artar ve menstruasyondan hemen önce tekrar bazal seviyelerine düşer. Ovulatuvar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern, sabah yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi, ovulasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir.

Serum progesteron ölçümü - Folliküler fazda genelde <1ng/ml'dir. Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur. Bu artış ovulasyondan 7-8gün sonrasına kadar devam eder ve menstruasyondan hemen önce azalmaya başlar. 3ng/ml üzerindeki değerler ovulasyon olduğunun göstergesidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstruasyondan bir hafta öncesidir. Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir. Ovulasyondan sonraki 5- 9. günler arasında alınan üç

ölçümün toplamının 30 ng /ml olması ya da tek bir ölçümün 10 ng/ ml olması luteal faz eksikliğinin olmadığına göstergesidir (18).

Endometrial biopsi- Korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini ve son organ yanıtını değerlendiren bir testtir. Progesteronun, endometrium üzerinde yaptığı değişiklikler gözlenerek ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği izlenir. Anovulatuvar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir. Endometrial biopsi diğer tanı yöntemlerinden daha fazla bilgi sağlamaz, ancak endometrial hiperplaziyi ya da kronik endometriti ya da luteal faz eksikliğini tanımak açısından faydalıdır.

TV USG (transvajinal ultrasonografi) – Ovumun atılmasından önceki ve sonraki olayların değerlendirilmesine dayanır. Gelişiminin son dönemlerinde preovulatuvar folikül günde 2 mm büyür. Ovulasyondan sonra follikül küçülür, kenarları belirsizleşir, internal eko dansitesi ve cul-de-sac'daki sıvı dansitesi artar (19). Özellikle eksojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan vakalarda, tvusg takip için vazgeçilmezdir.

Erkek faktörü

Semen analizi ile erkek faktöründen şüphelenilerek ek klinik ve biokimyasal değerlendirmelere yönelinir. Konsantrasyon, motilite ve morfoloji özellikle önemlidir. Bu 10 parametrelerden bir tanesi bozursa, infertilite olasılığı 2- 3 kat, iki tanesi bozursa 5-7 kat, üçü de bozursa 16 kat artar. Erkek faktörü dışında sperm ve mukus ilişkisi de incelenmelidir. Östrojen, servikal mukus salınımını artırır ve viskozitesini azaltır, servikal mukus berraklaşır sperm geçişine izin verir. Progesteron ise viskositeyi artırır. Post-coital test (simshuhner) testi ile servikal faktör infertilitesi taranabilir.

Uterin faktör

Kronik endometrit- endometrial reseptiviteyi bozduğunu iddia edenler vardır.

Konjenital uterin malformasyonlar— Septat uterus, fertil ve infertil kadınlarda eşit oranda (%1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha fazladır (%3.5). En sık görülen ve infertilite ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyondur.

Septal kan akımının bozukluğu, implantasyona uygun bir alan olmaması embryo gelişimini olumsuz etkilerken, relatif servikal yetersizliğin de bu duruma eşlik etmesi infertilite ile ilişkisini açıklamaktadır.

Edinsel uterin malformasyonlar- myoma uteri: İnfertiliteyi etkilediği kesinlikle bilinen, en kötü yerleşimli myom, kornual myomdur. Tüpün interstisyel segmentini bozar, uterin kontraktilite ve ovum-sperm transportu bozulur. Submüköz myomlar da implantasyonu bozarak infertiliteyi etkiler. Subseröz ve intramural myomlar da ise, endometrial kavite bozulmuyorsa fertilitate etkilenmez. Posterior duvarda yerleşimli myomlar, adezyon riskini arttırdığı için infertilite açısından risklidir.

Asherman sendromu: Hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösterir. Mukozal, fibromuskuler, ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası, normal menstruasyon düzeni %70- 90 oranında, gebelik ise %25- 70 oranında sağlanır.

Endometrial polip: Prevelansı %3- 5 dir. İnfertilite üzerine etkisi belirsizdir.

Tubal faktör: İnfertil çiftlerin %30-35'inde rastlanır. İlk pelvik enflamatuvar hastalık (PID) atağından sonra tubal adezyon riski %10-15, ikinci PID'den sonra tubal adezyon riski % 23-35, üçüncü ataktan sonra ise % 54-75 tir. Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde, gebelik şansı %50, hafif dereceli distal oklüzyonlarda gebelik şansı %80, orta dereceli oklüzyonlarda %30, ciddi oklüzyonlarda ise %15'dir. Distal tubal oklüzyonların prognozunu belirleyen adezyon dışındaki faktörler, tubal kalınlık ve ampuller mukozal yapıdır. Birçok gebelik cerrahiden sonraki iki yıl içinde gerçekleşir. Tanıda, HSG (histerosalpingografi) orta derecede duyarlı, nispeten daha özgüldür; yani HSG tubal açıklık gösterdiğinde tubanın gerçekten açık olma ihtimali %60'dır, ancak kapalı olma ihtimali düşüktür (%5).

Açıklanamayan infertilite

İnfertil çiftlerin %10-30'ında infertilite nedeni açıklanamaz. Bu hastalar, normal semen ve normal ovulatuvar fonksiyona sahip, normal uterus yapısı ve bilateral tubal açıklığı olan hastalardır. Bu hastalarda siklus fekunditesi %2- 4 tür. (Ortalama siklus fekondabilitesi normalde %20- 25). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir (20). Folliküler azalmanın başladığı dönemde, henüz menstrüel düzensizlikler oluşmadan önce, FSH seviyesi artmaya başlar. LH konsantrasyonu ise değişmez. Bu monotropik yükselişin nedeni, folliküllerdeki azalmaya bağlı overyan hormonların ve inhibin-B'nin azalması ve hipofizer FSH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun yeterince gerçekleşmemesi ile açıklanabilir. FSH konsantrasyonundaki artışla birlikte hatta biraz daha önce dolaşımda foliküler faz inhibin-B seviyeleri azalmaktadır (21). Daha sonra luteal faz inhibin-A seviyeleri düşer. İki inhibin de selektif olarak hipofizer FSH salınımını inhibe eden peptidler olduğundan follikül havuzundan salınan inhibin azaldıkça, özellikle erken foliküler fazda, FSH konsantrasyonu artar. İnhibin üretimindeki azalma, azalan follikül sayısını veya kalan folliküllerin azalan fonksiyonel kapasitesini gösterir. Hipofizer FSH salınımını tetikleyen aktivinler, ovarian rezerv üzerine etkili diğer peptidlerdir. Overyan steroid hormonların ise rezerv üzerine herhangi bir etkisi yoktur. FSH konsantrasyonundaki artış, estradiol seviyeleri düşmeden çok önceki senelerde gerçekleşir ve yaşlanan kadınlarda foliküler faz E2 seviyesi, genç kadınlarla aynı, hatta daha yüksektir. Luteal faz progesteron düzeyleri de yaşlı ve genç hastalarda aşağı yukarı benzerdir. Yaş ve FSH seviyesi arttıkça, foliküler faz kısalır, LH seviyesi ve luteal faz süresi ise değişmez. Sikluslar düzenli olsa da, siklus uzunluğu ve siklus variabilitesi azalmıştır. FSH arttıkça ve folliküler faz kısaldıkça E2 seviyeleri daha erken artmaya başlar. FSH artışı folliküler gelişimin daha hızlı ve erken olmasına neden olur. Follikülün erkenden iyi gelişmesi ve dominant follikülün erken seçimi, E2 seviyesinde akut artışlara neden olur (22, 23).

Sonuç olarak, menstruel siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişimler, progresif folliküler azalmadan kaynaklanmaktadır ve bunun sonucunda overyan rezervde ve erken folliküler fazda, tv usg ile saptanan antral follikül sayısında azalma gözlenmektedir. İlerleyen yaşla birlikte, folliküllerin gonadotropin stimülasyonuna duyarlılığı progresif olarak azalır ve dolayısıyla bu hastalarda multiple folliküler gelişimi sağlamak için kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi artar.

Siklusları devam eden ileri yaştaki kadınlar da gençler kadar düzenli hatta daha sık ovüle olurlar. Artan FSH değerleri ile, gonadotropin uyarısına karşı azalan sensitiviteyi kompanse ederler. Yaşlanan kadınlarda preovulatuvar folliküller daha erken yola koyulmasına rağmen normal hızda gelişir ve normal boyuta ulaşır. Folliküler sıvı karakteristikleri de bu folliküllerin sağlıklı olduklarını göstermektedir. Bütün bu olumlu verilere rağmen reproduktif yaşlanmaya bağlı fertilitenin azalmasının nedeni progresif folliküler azalma ve oositlerdeki yaşa bağlı anomali riskindeki artıştır. Yaşla birlikte leiomyom, endometrial polip, adenomyozis prevelansı artsa da, yaşlanmanın uterus ve endometrial gelişim ve fonksiyon üzerine olumsuz etkisi yoktur (24).

INTRAUTERİN İNSEMINASYON

Intrauterin inseminasyon yöntemi yaklaşık 200 yıl önce ilk defa Londra da John Hunter isimli araştırmacı tarafından hipospadiaslı bir hastanın sperm örneğini enjektör ile eşinin vagenine enjekte ederek normal gebelik elde etmesi ile gündeme gelmiştir. Genel anlamda infertilitede %40 erkek faktörü, %40 kadın faktörü, %20 kadın ve erkek faktörü beraberdir.

Erkek faktöründe en başarılı tedavi yöntemi intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile beraber veya olmadan olan in vitro fertilizasyon yöntemidir. Bu tür yöntemler gündeme gelmeden önce; daha ucuz uygulanması kolay ve basit, az invaziv olan intrauterin inseminasyon yöntemi (IUI) yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bu tür avantajlarından dolayı hala infertil olguların tedavisinde ilk basamakta uygulanan bir yöntemdir. IUI özellikle açıklanamayan infertilite olgularında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. IUI'da morfolojik olarak normal olan hareketi yeterli iyi kalite konsantre spermi hazırlayarak bunu bolus tarzında intrauterin kaviteye verip olası vaginal asitide, servikal mukus faktörü gibi engelleyici etkenlerden koruyarak fertilizasyona hazır olan oosit ile birleşerek fertilizasyonun sağlanması temel amaçtır.

Intrauterin inseminasyonda uygun hasta seçimi, ovarian siklus yönetimi, tedavinin takibi, sperm hazırlanması ve inseminasyon işlemi şeklinde temel aşamalar mevcuttur. Hasta seçiminde uygun endikasyon, normal veya hafif anormal sperm

değişiklikleri, intrauterin hastalığın olmaması histerosalpingografi (HSG) ile tubal açıklığın gösterilmiş olması kadın yaşının <40 yaş ve FSH düzeyi < 10-15 olmalıdır. Genital kanal enfeksiyonu ciddi anormal semen değişkenleri, eş de genetik anormallik, nedeni bilinmeyen genital kanama, pelvik kitle, 40 yaş üzerinde kadın, pelvik cerrahi öyküsü, gebeliğin kontraendike olduğu durumlar, yakın zamanda kemoterapi veya radyoterapi öyküsü ardışık tekrarlayan IUI siklus başarısızlığında IUI uygulanmamalıdır.

IUI da başarıyı etkileyen en önemli değişkenlerden biri kadın yaşdır. Kadın yaşı arttıkça oosit kalitesi de düşeceği için fertilitite oranları da düşmektedir. Erkek yaşı da önemli bir değişken olup yaş arttıkça sperm sayı ve motilitesinde düşüklük meydana gelecektir. İnfertilitite süresi 3 yılın altında olduğu durumlarda gebelik oranının %10.6 iken infertilitite süresi 3 yılı aşıttan sonra ise fertilitite hızı %7.1 e düşmektedir (25).

Kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanı da başarıyı etkileyen faktör olup Ferrara ve arkadaşlarının çalışmasında yapılan 1056 IUI siklusu kullanılan ovulasyon indüksiyonu ajanına göre gebelik hızları karşılaştırılmıştır. Buna göre doğal IUI siklusunda gebelik oranı %13, klomifen sitrat verilen grupta %7.2, gonadotropin verilen grupta ise %11.2 olarak bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (26). IUI öncesi preovulatuvar follikül sayısı başarıyı etkileyen önemli faktörlerden biridir.

IUI İÇİN KADININ HAZIRLANMASI

IUI doğal ve uyarılmış sikluslarda yapılabilir. Amaç 1 ila 3 arasında follikül gelişimi sağlamak olduğu için klomifen sitrat ve gonadotropinler kullanılır. Spermatozoa kadın genital sisteminde 80 saate kadar yaşayabilirken oosit ovulasyondan sonra ancak 12-24 saat yaşayabilmektedir (17). Ovulasyon LH artışından ortalama 36 saat sonrasında olmaktadır. Ejekulatın uterus kavitesine verilmesi için çeşitli özel kateterler kullanılabilineceği gibi pediatrik gavaj tüpü ve kateterler kullanılabilir. Tüm bu kateterlerde aranan ortak özellik servikal kriptalara epitele ve uterus duvarına zarar vermeden kaviteye ulaşabilmesi ve sperm için toksik olmamasıdır. Kullanılan pek çok IUI kateteri bulunmaktadır. Bunların bir kısmı

yumuşak bir kısmı da sert yapıdadır. Kateter servikal kanaldan uterus içine nazik bir şekilde zorlamadan sokulmalıdır.

IUI İÇİN SPERM HAZIRLANMASI

Sperm hazırlama tekniği seçimi veya tekniklerin bir arada kullanılması hareketli sperm sayısı, hareketli : hareketsiz sayım oranı, hacim ve antikor varlığı, pü hücreleri ve debris varlığına göre yapılır. Bütün işlemler boyunca steril olunmalıdır. Ejekulat spermatozoa içeren testiküler ve epididimal salgılarla ejakulasyon anında prostat salgılarıyla karışmış bir sıvıdır. Sperm hazırlamanın amacı motil spermatozoaları yoğunlaştırıp semeni plasma ve diğer hücrelerden ayırmaktır. Semen içindeki lökosit ve ölü sperm reaktif oksijen türlerinin kaynağı olup bunlar sperm membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Sperm yıkama, standart swim-up veya yüzeye yatırma, yoğunluk katmanlı santrifügasyon yöntemleri ile sperm hazırlanır.

SPERM DEĞERLENDİRİLMESİ

Sperm örneği genellikle inseminasyon zamanından 2 saat önce yapılır. Sperm steril tek kullanımlık plastik toksik olmayan bir kapaklı kaba toplanır. Daha önceden sperm antikorlarının varlığı biliniyorsa örnek %50 serum albümini içeren bir medyum ile yoğunluk katmanlı bir yıkama ortamı içine konulmalıdır. Likefaksiyon yaklaşık 30 dk içinde tamamlanmalıdır. Analiz öncesinde örnek iyice karıştırılır, rengi, kıvamı kaydedilir. Kıvamlı örnekler pipet içine kolayca gelmez ve yapışkan lifler bırakır. Daha sonra sperm sayımı yapılır. Aynı anda spermin hareketliliği de değerlendirilir. Yabancı hücreler sayılır. Sperm parametrelerinin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri kullanılmalıdır (16). Hareketlilik 1'den 4'e kadar ölçeklendirilir. 1- Hareketsiz sperm. 2-Öne doğru ilerlemeyen hareketli sperm. 3- Öne doğru yavaş ilerleyen sperm. 4- Öne doğru hızlı ve düzenli ilerleyen hareketli sperm. Morfolojik olarak normal bir baş, baş: genişlik oranı: 1,50:1,75 ve oval olmalıdır. Akrozom bölgesi başın %40-70'ini kaplamalı ve belirgin olmalıdır. Boyun, orta parça veya kuyruk anormallikleri olmamalıdır.

İNSEMİNASYON TEKNİĞİ

İnseminasyon için bir çok teknik mevcuttur. Bunların bir kısmı invaziv teknikler olup başarılarının IUI dan iyi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde daha çok IUI yöntemi tercih edilmektedir. Vagen asiditesinin spermatozoaya zararlı etkilerinden dolayı intravaginal paraservikal inseminasyon yöntemleri kullanılmamaktadır.

IUI KOMPLİKASYONLARI

IUI en az invaziv olan yardımcı üreme tekniklerinden biridir. Yan etkiler daha çok kullanılan ovulasyon indüksiyonu ajanlarına bağlıdır. Ovarian hiperstimülasyon, çoğul gebelik, over kanseri, enfeksiyon, allerjik reaksiyonlar, düşük, ektopik gebelik gelişebilecek komplikasyonlardır.

Bu çalışmada amacımız AMH düzeylerini diğer rezerv değerleri ile karşılaştırarak güvenilirliğini araştırmak idi. Over yanıtına göre grupları karşılaştırdık. Tedavinin başarısını follikül sayısı ve boyutuna göre değerlendirdik.

MATERYAL- METHOD

Çalışmamız over rezervini belirlemek açısından bazal belirtilen değerlerle Antimüllerian Hormonu (MIF) karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Gebeliğin elde edilmesi sonucu over rezervinin yanısıra erkek faktörü, endometrium yapısı gibi diğer faktörlerden etkilendiğinden literatüre uygun olarak tedavinin başarısını oosit sayısına ve boyutuna göre değerlendirdik. Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı İnfertilite Polikliniğine Eylül 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran ve İntrauterin inseminasyon yapılan 80 olgu dahil edilmiştir.

A) Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

İntrauterin inseminasyon ile tedavi endikasyonu

18-40 yaş arasında olmak

Primer yada sekonder infertilite tanısı almak

Düzenli menstrüel sıkluslara sahip olmak (21- 35 gün)

Bazal FSH değeri < 15

Normal TSH ve PRL değerleri

B) Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ;

Polikistik over sendromu,

İleri evre endometriozis, tubal faktör olması

Over kisti olması

Ciddi erkek faktör

Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması

Daha önce 3 den fazla başarısız IUI uygulaması

Polip, submükoz myom, septum uteri gibi yer kaplayan lezyon tespit edilmesi.

C) Siklus iptali için kriterler

Başarısız fertilizasyon

Ovulasyon induksiyonu sonucu >18mm üzerinde folikül olmaması

Östrojen seviyesinde düşüş: İki kontrol günü arasında %50 den fazla düşüş

Östradiol konsantrasyonu ≥ 2000 pg/ml olma durumu.

Çalışmaya alınan hastalar polikliniğimizde takip edildiler. Hastalar polikliniğe başvurduklarında ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, takip dosyaları açıldı. Hastaların genel fizik ve jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra, bazal değerlendirme için gerekli olan tetkikleri istendi. Bu tetkikler; spermioqram, menstrüasyonun 3. gün yapılan USG ve hormonal değerlendirme, histerosalpingografi, serolojik testler (HbsAg, anti-HBC, anti-HIV, Rubella-IgG, Toxo-IgG), servikovajinal smear, rutin kan tetkikleri, kan grubu ve tam kan sayımından oluşuyordu. Bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstrüel siklusun 3.günü immunoenzimatik yöntemle kan FSH, E2, LH düzeyleri alındı ve aynı gün yapılan ultrasonografik değerlendirme sırasında antral folikül sayımı (2-10mm) yapıldı (General Elektrik Alfa Logic 200 marka 5 mHz ultrason probu). Aynı gün hastalardan iki adet biyokimya tüpüne Anti Müllarian Hormon analizi için kan alındı. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 5 dk santrifüje edildi ve elde edilen serum ayrılıp steril boş bir tüpe konuldu ve -20 derecede saklandı. Bu hastaların 7 tanesi polikistik over ve 2 tanesi hipotalamohipofizer yetmezlik tanısı aldı. Bu nedenle, çalışma grubuna dahil edilmediler. Diğer 71 hasta açıklanamayan infertilite tanılı veya hafif erkek faktörü olan düzenli adet gören ovulatuar ve ek hastalığı olmayan hastalardı. Tedavide kullanılacak klomifen sitrat (CC) ve gonadotropin dozu, hastanın yaşı, bazal FSH değeri, vücut kitle indeksi dikkate alınarak bireysel olarak belirlendi. Toplam 10 nedeni bilinmeyen infertilite tanılı hastaya klomifen sitrat tedavisi verilirken 61 hastaya gonadotropin tedavisi uygulandı. Bu amaçla 150 - 450 IU/gün arasında değişen dozlarda r-FSH ile 50-150 mg dozlarında klomifen ile tedaviye başlandı. Grupların homojen olması için klomen sitrat ve gonadotropin kullanılan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiler. Gonadotropin tedavisi uygulanan 1 hastada Bhcg nin 2482 olması ve ovaryan hiperstimülasyon riski nedeniyle siklus iptal edildi ve hasta spontan koite bırakıldı. Hastalar adetlerinin 3.gününde bazal tetkiklerin yapılması için polikliniğe başvurduklar ve hastalara 2,3 günde bir ultrason kontrolü yapıldı. 18mm ve üzerinde folikül gelişim görüldüğünde 10000 IU HCG IM olarak uygulandı. HCG uygulanmasını takiben 36 saat sonra intrauterin inseminasyon uygulandı. Hastalara luteal faz destekleyici tedavi verilmedi. IUI sonrası 2 hafta sonra hastaların kanaması olmadı ise Bhcg tahlili istendi. Gebelik, Bhcg pozitifliği ve transvaginal ultrasonografi ile fetal kalp atımı gösterilen gebelikler olarak tanımlandı. AMH ve diğer bazal değerlerin analiz edilmesi için polikistik over ve hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı 9 hasta hariç diğer 71 hasta over cevabına göre; (İ)Az cevap veren over ; ≥ 18 mm tek

folikül ve ≥ 14 mm folikül olmayan over (ii)Normal cevap veren over ; iki adet 18mm'lik folikül ve 2,3 adet ; ≥ 14 mm'lik folikül, (iii)Fazla cevap veren over ; >3 adet 14mm lik folikül ve iki adet 18mm'lik folikül olarak belirlendi ve hastalar tedaviye yanıtlarına göre az normal ve fazla yanıt olarak gruplara ayrıldılar. Serum AMH örnekleri AMH/MIS kiti (Immunotech, Beckman Coulter, Marseilles, France) kullanılarak ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm verilerde tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım için kolmogorov-Smirnov, varyansın homojenliği için Levene testi ile test edildikten sonra, varsayımları sağlayan iki grup için Student's t testi, üç grup için ise varyans analizi kullanıldı. Bunun yanında, varsayımlar sağlanmadığında ise iki grup için Mann-Whitney U testi, üç grup için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Uygun olan gruplara Khi-kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için ise anlam düzeyi 0.05 ile belirlendi. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 15.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 80 hastanın 7'si polikistik over ve 2 si hipotalamohipofizer yetmezlik(HHPY) tanısı aldı. 71 hasta nedeni bilinmeyen infertilite tanısı ile takip edildi (Çizelge 1).

Çizelge 1. Ek hastalığı olmayan ve PCOS + HHPY tanılı hastalar arasındaki istatistiksel farklılıklar.

Değişkenler	DİĞER(71)	PCOS+HHPY(9)	t testi	p
	Ort±S.S	Ort±S.S		
Yanıt	1,614±0,708	2,500±0,850	-3,610	0,001 ^{**}
BAMH	2,477±1,845	3,690±3,132	-1.762	0,082 ^{ns}
İnfertilite süresi	3,729±2,282	5,400±5,118	-1,790	0,077 ^{ns}
Yaş	28,500±3,922	27,200±4,392	0,966	0,337 ^{ns}
Toplamantral follikül sayısı	8,628±3,149	13,300±7,718	-3.493	0,001 ^{**}
BFSH	6,527±1,980	4,040±2,028	3,706	0,000 ^{**}
BLH	5,897±3,620	7,200±4,849	-1,019	0,311 ^{ns}
BPRL	14,900±6,316	12,200±5,493	1,283	0,203 ^{ns}
BE2	35,593±17,541	30,700±17,670	0,824	0,412 ^{ns}

Ns: önemsiz, * 0,05 anlam düzeyi, **0,01 anlam düzeyi

HHPY: Hipotalamohipofizer yetmezlik

İstatiksel olarak ovulatuar ek hastalığı olmayan hastalar ile PCOS ve hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı hastalar karşılaştırıldığında bazal FSH, toplam

antral folekül sayısı, ve klinik yanıt açısından anlamlılık saptanmıştır. (Hasta sayısının az olması nedeniyle PCOS ve hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı hastalar aynı grup içinde ele alınmıştır.) Ovulatuvar hastaların 10'una klomifen sitrat ve 61 hastaya gonadotropin kullanıldı (Çizelge 2).

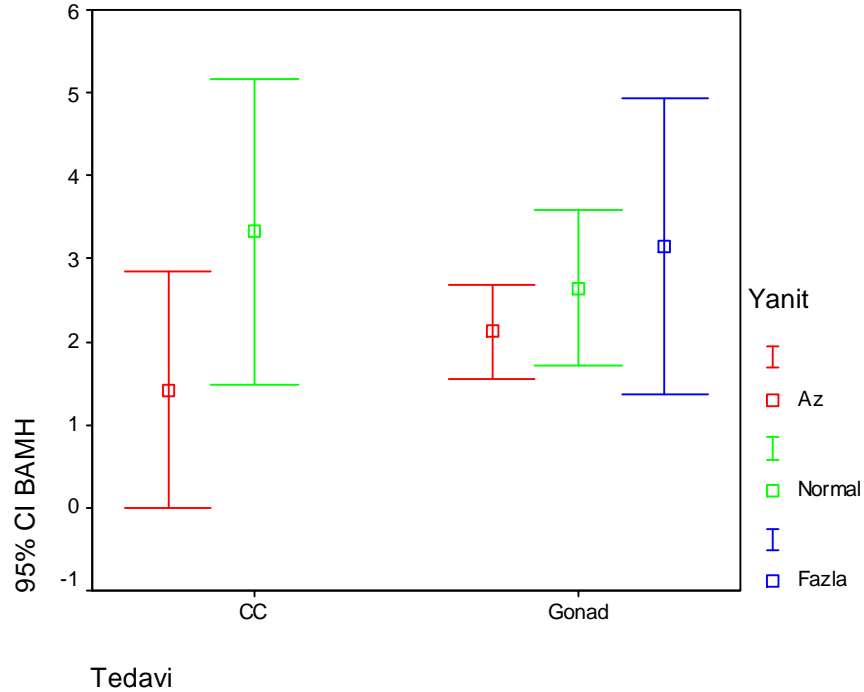
Çizelge 2. CC ve Gonadotropin kullanan hastalar arasındaki farklılıklar

Değişkenler	CC(10)	Gonad(61)		
	Ort±S.S	Ort±S.S	t testi	p
Yanıt	1,818±0,603	1,576±0,7724	1.041	0,302 ^{ns}
BAMH	2,755±1,889	2,448±1,849	-1.762	0,082 ^{ns}
İnfertilite süresi	1,650±0,783	4,049±2,261	10,392	0,002 ^{**}
Yaş	28,600±4,993	28,442±3,748	0,042	0,967 ^{ns}
Toplam antral follikül sayısı	8,900±3,178	8,606±3,226	0,001	0,977 ^{ns}
BFSH	5,970±0,902	6,534±2,144	-1,012	0,315 ^{ns}
BLH	5,360±1,483	5,988±3,839	-0,385	0,702 ^{ns}
BPRL	16,420±5,488	14,406±6,297	1,269	0,209 ^{ns}
BE2	38,720±13,512	34,513±16,780	1,662	0,101 ^{ns}

Ns: önemsiz, * 0,05 anlam düzeyi, **0,01 anlam düzeyi

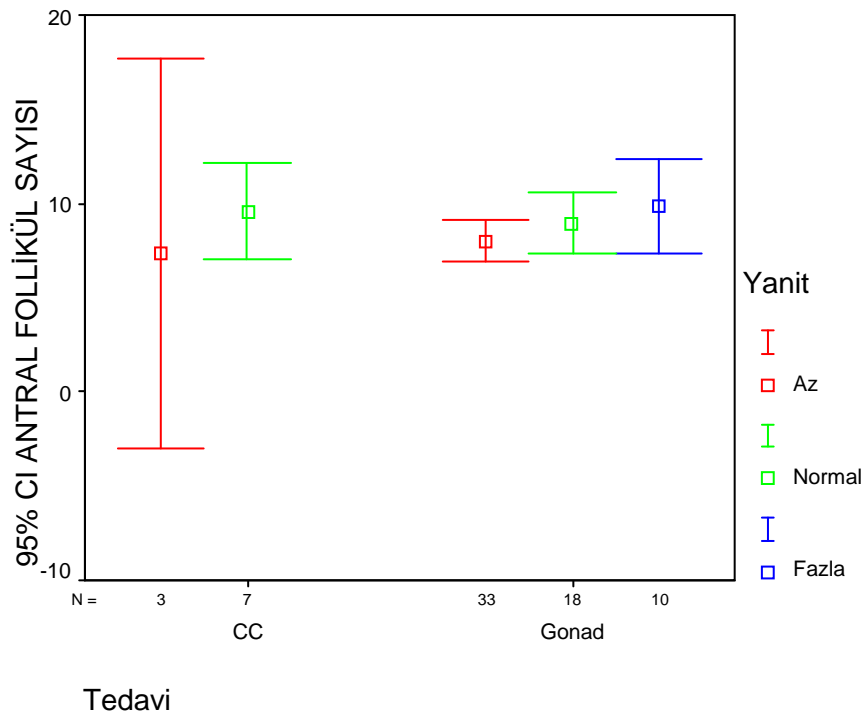
Gonadotropin (Gonad) ve klomifen sitrat (CC) kullanan hastalar yanıt, bazal Antimüllerian hormon (BAMH), infertilite süresi, yaş, toplam antral folikül sayısı, bazal FSH (BFSH), bazal LH (BLH), bazal prolaktin (BPRL), bazal estradiol (B E2) değişkenleri açısından karşılaştırıldığında sadece infertilite süresi istatistiksel olarak

anlamli bulunmaktadir ($p < 0,01$). Hastalarda alinan cevaplara göre, (i)Az cevap veren over ; ≥ 18 mm tek folikül ve ≥ 14 mm folikül olmayan over (ii) Normal cevap veren over; iki adet 18mm'lik folikül ve 2,3 adet ; ≥ 14 mm'lik folikül, (iii) Fazla cevap veren over ; >3 adet 14mm lik folikül ve iki adet 18mm'lik folikül olarak belirlendi ve gruplar tedaviye verdikleri yanitlar açısından az, normal, fazla yanit olarak ayrıldılar. Klomifen sitrat kullanılan grupta az ve normal yanit izlenirken hiç fazla yanitli hastaya rastlanmadı. Gonadotropin kullanılan hastalarda ise az, normal ve fazla yanita göre hastalar gruplandırıldılar. Klomifen sitrat tedavisin az yanit veren hasta sayisi 3, normal yanit veren hasta sayisi ise 7 idi. Gonadotropin tedavisi verilen grupta ise 33 hastada az yanit, 18 hastada normal yanit, 10 hastada ise fazla yanit izlendi. Klomifen ve gonadotropin kullanan gruplar yanitlara göre AMH değerleri açısından karşılaştırıldı. Klomifen kullanan ve tedaviye az yanit veren hasta grubunda bazal AMH değerleri ($1,4 \pm 0,5$ ng/dl) ile normal yanit veren hasta grubunda AMH değerleri ($3,3 \pm 1,9$ ng/dl) karşılaştırıldığına istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Gonadotropin tedavisine az, normal ve fazla yanit veren hasta gruplarının AMH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunmadı. ($2,1 \pm 1,6$ ng/dl, $2,7 \pm 1,9$ ng/dl, $3,2 \pm 2,5$ ng/dl) (Şekil 2).



Şekil 2. BAMH değişkeninin tedavi ve yanit açısından %95 güven aralığı.

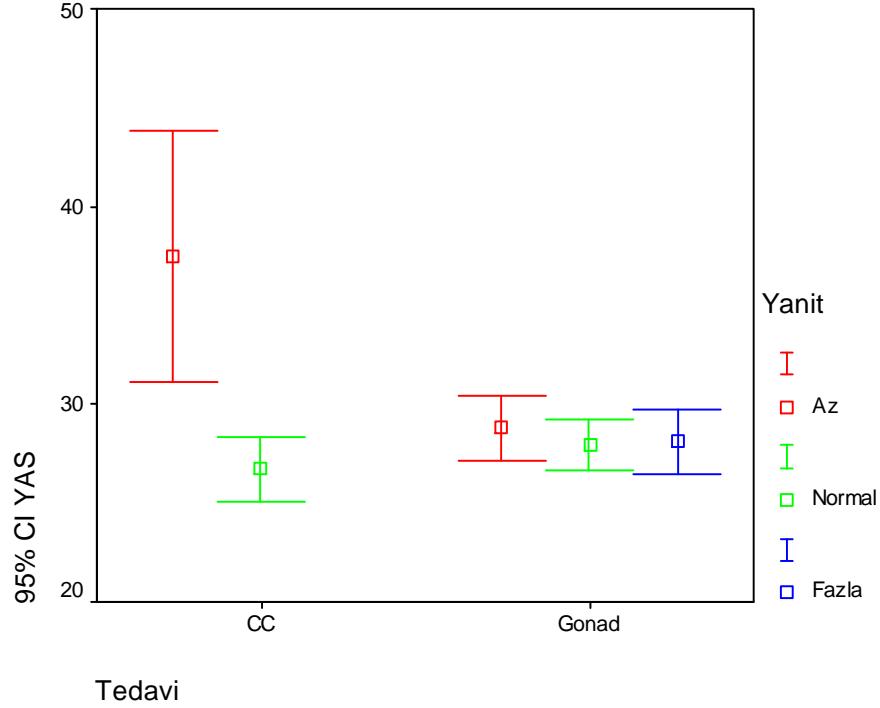
Hastalar antral folikül sayısına göre karşılaştırıldığında farklı yanıt veren gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamakla birlikte klomifen tedavisi verilen hasta grubunda normal yanıt veren hastaların ortalama antral folikül sayısı az yanıt veren hastaların antral folikül sayısına göre, gonadotropin tedavisi verilen grupta ise fazla yanıt veren hastaların ortalama antral folikül sayısı normal ve az yanıt veren hastalara göre daha fazla saptandı. İstatistiksel olarak farklılık ortaya çıkmamıştır ($p \geq 0.05$), (Şekil 3).



Şekil 3. Toplam antral folikül sayısı (AFC) değişkeninin tedavi ve yanıt açısından %95 güven aralığı.

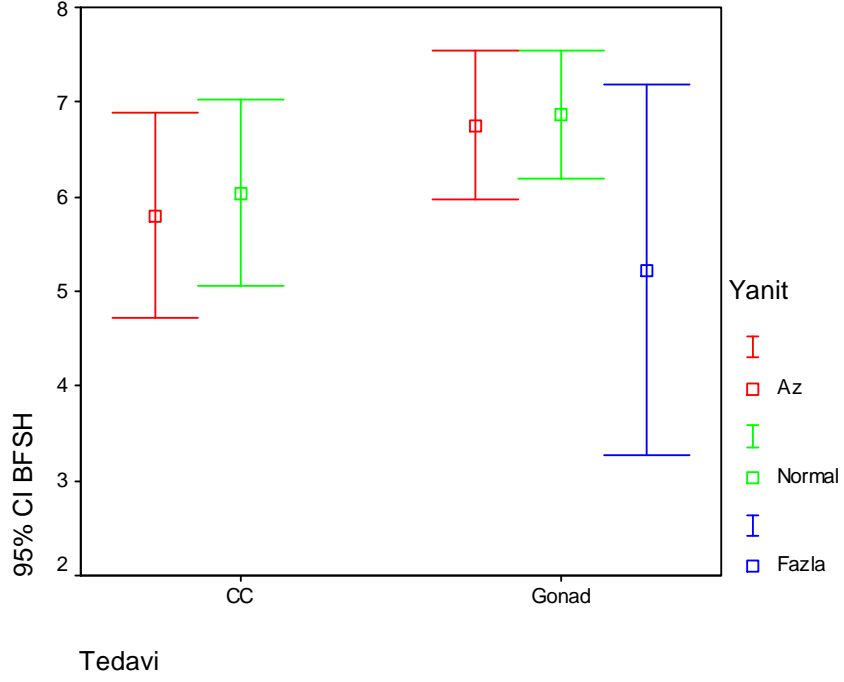
Gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde klomifen tedavisi verilen ve az yanıt veren hastalarda ortalama yaş 37.5 ± 0.71 iken normal yanıt veren hastalarda ortalama yaş 26.7 ± 1.8 idi ve bu iki yanıt açısından farklılık saptanmıştır ($p \leq 0,05$). Bunun nedeni ise az yanıt veren bireylerin yaşlarının çok yüksek olmasıdır. Gonadotropin tedavisi verilen grup ortalama yaş açısından değerlendirildiğinde ise az

yanıt veren hastalarda ortalama yaş 28.8 ± 4.6 , normal yanıt veren hastalarda 27.9 ± 2.6 , fazla yanıt veren hastalarda ise 28.1 ± 2.3 idi ve bu üç yanıt biçimi açısından istatistiksel olarak bir farklılık görülmemektedir ($p \geq 0.05$) (Şekil 4).



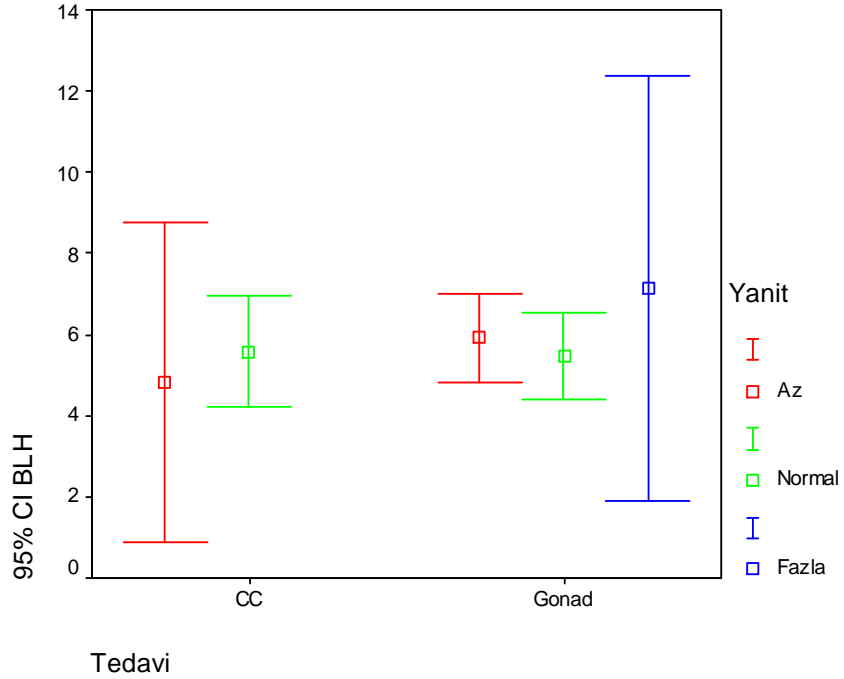
Şekil 4. Yaş değişkeninin tedavi ve yanıt açısından %95 güven aralığı

Hastalar bazal FSH değerlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda gruplar arasında bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0.05$) (Şekil 5).

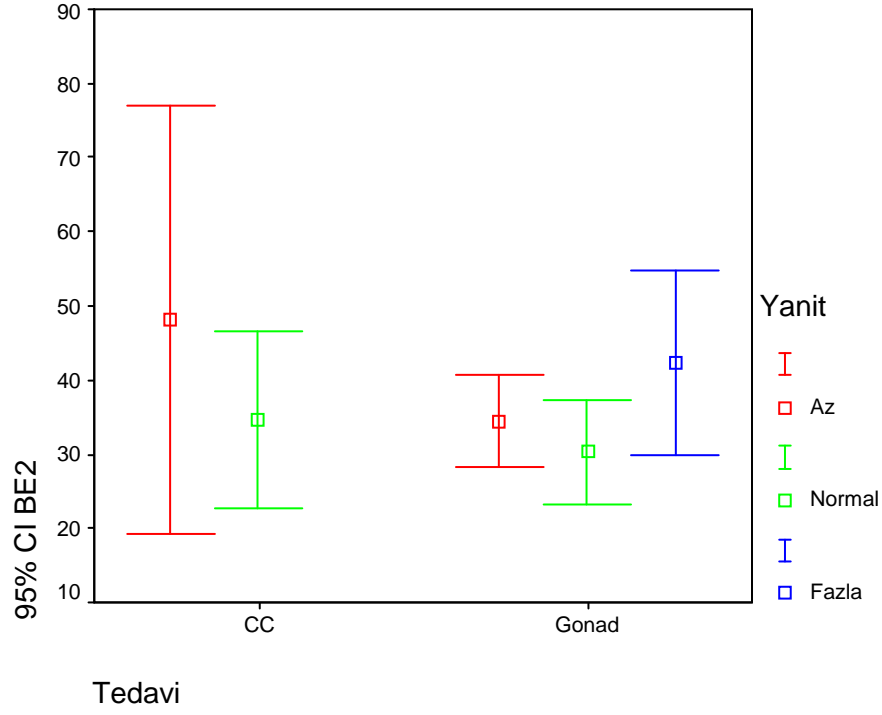


Şekil 5. BFSH değişkeninin tedavi ve yanıt açısından %95 güven aralığı.

Gruplar bazal LH ve E2 değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0.05$) (Şekil 6, Şekil 7).



Şekil 6. BLH değişkeninin tedavi ve yanıt açısından %95 güven aralığı.



Şekil 7. BE2 değişkeninin tedavi ve yanıt açısından %95 güven aralığı.

AMH ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon incelendiğinde AMH'ın yaş ($P < 0,05$) ve antral folikül sayısı ($P < 0,01$) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmektedir (Çizelge 3).

Çizelge 3. BAMH için korelasyon katsayıları

Değişkenler	r ^a	p-değeri
İnfertilite süresi	-0.139	0,244 ^{ns}
Sigara ^a	0,138	0,249 ^{ns}
Yaş	-0,265	0,024*
Antral folikülsayısı	0,723	0,000**
BFSH	-0,131	0,272 ^{ns}
BLH	-0,023	0,846 ^{ns}
BPRL	0,015	0,900 ^{ns}
BE2	-0,127	0,139 ^{ns}
BHCG ^a	0,128	0,286 ^{ns}

ns korelasyon katsayısı önemli değildir.

* Korelasyon katsayısı 0,05 anlam düzeyinde önemlidir.

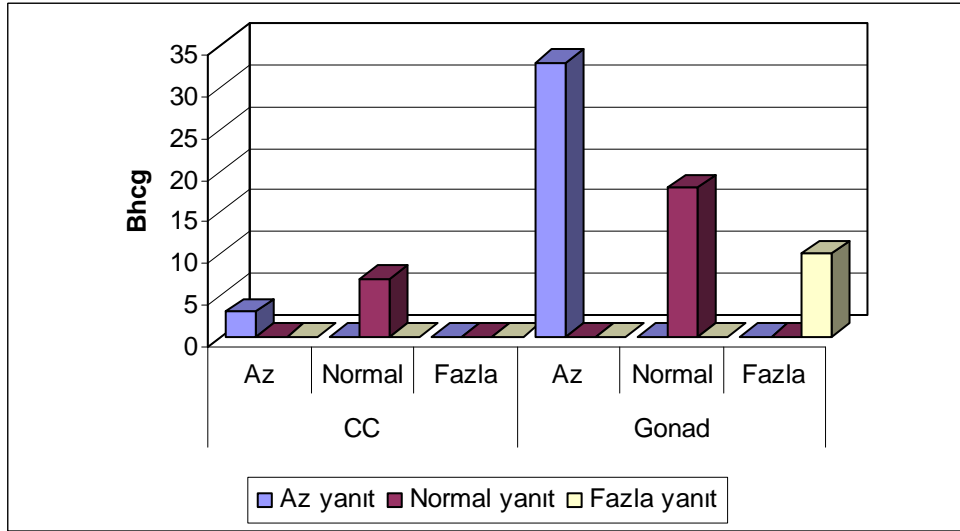
** Korelasyon katsayısı 0,01 anlam düzeyinde önemlidir.

^a Evet - hayır veya var - yok şeklinde cevaplananlar için korelasyon katsayısı parametrik olmayan test için spearman korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır.

Çalışma dışı bırakılan 2 hipotalamohipofizer yetmezlik ve polikistik over tanılı hastalar değerlendirildiğinde bir polikistik over tanılı hastada tedavi sırasında Bhcg sinin 2412 olması ve hiperstimülasyon riski nedeniyle siklus iptaline gidildi. Diğer üç polikistik over tanılı hastada da fazla yanıt gelişirken bir hastada normal ve bir hastada az yanıt gelişti.

Hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı hastaların biri fazla yanıt diğeri ise az yanıt geliştirdi. Polikistik over ve hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı hastalar(n=9) diğerk hastalarla karşılaştırıldığında (n=71) yanıt açısından istatistiksel olarak farklılık ortaya çıkmıştır (p<0,01).

Hastalar Bhcg pozitifliği ve klinik gebelik oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hasta grupları arasında bir anlamlılık saptanmamıştır (şekil 7).



şekil 7. Gruplar arasında gebelik oranlarının karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Over rezervi kadının reprodüktif potansiyelini gösterir, follikül sayısı ve oosit kalitesini yansıtır. Bu rezervin azalması, yaşla ilişkili olmasına rağmen başlangıç zamanı değişken olabilmektedir. Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal testler ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invazif, prediktif değeri iyi olmalıdır. Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. İnhibin B, aktivin, folistatin üzerinde çalışılan belirteçlerdir. Son yıllarda ise AMH'un over rezervini belirlemedeki önemi gittikçe daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır (27, 28). Primordial follikül havuzunun hacmi serum AMH düzeylerini yansıtır. AMH salınımı ilk olarak follikül havuzunda primer follikülde saptanır ve pre-antral follikül ve küçük antral folliküllerde daha güçlü olarak salınır. AMH dominant follikülün seçiminde önemli bir role sahiptir. İn utero AMH yapımı ve follikül havuzunun etkin olduğu erken folliküler fazda AMH düzeyi hipotalamohipofizer akstan bağımsızdır. Bunun için AMH'in diğer gonadotropin bağımlı over rezervi belirteçlerinden daha farklı olduğu düşünülmektedir (29).

Çalışmamıza dahil edilmeyen hipotalamohipofizer yetmezlikli 2 olgunun AMH değerleri 1ng/dl ve 0,2 ng/dl olup gonadotropin tedavisine fazla ve az yanıt geliştirmişlerdir ve her iki hastada klinik gebelik elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda serum AMH düzeylerinin İn vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında stimülasyon sonrasında over yanıtı ve elde edilecek oosit sayısını tahmin etmede yol gösterici olduğu bulunmuştur (30). Çalışmamız IUI öncesi over stimülasyonu yapılan ovulatuvar hastalarda yapılan üçüncü AMH değerlendirme çalışmasıdır.

Çalışmamızda 3.gün AMH konsantrasyonunun yaş ve AFC ile ilişkili olduğu fakat over cevabı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. AMH ile değişkenler arasındaki korelasyon incelendiğinde AMH'ın yaş ($p<0,05$) ve antral follikül sayısı arasındaki ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). AMH overde büyümekte olan 4-6mm çapındaki antral folliküllerden salınır (10). AFC ise 2 ile 10mm boyutundaki folliküllerden oluşur ve bu folliküllerin ise 4-6mm boyutunda primer evrede olanları yüksek AMH salgılamaktadır ve bu evredeki folliküller ultrason ile değerlendirilmede saptanamayabilirler. AMH ve AFC arasındaki bu güçlü fakat

belirgin olmayan ilişkinin sebebi budur. Bununla birlikte AMH salınımı folliküller arasında aynı evre ve boyutta değişebilmektedir (10).

Çalışmamızda uygulanan tedavi dozları hastalara ve klinik yanıtı göre düzenlendi. Bu şekilde her hasta için tedavi dozu açısından yarar görebileceği doz kullanılmıştır. Bu durum çalışmamızın tedavi dozu açısından standardizasyonun olmaması nedeniyle kısıtlayıcı bir yönü olabilir.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında bazal AMH değerlerindeki anlamlı küçük farklılıkların saptanamaması diğer bir kısıtlayıcı özelliktir. Klomifen sitrat kullanılan grupta az ve normal yanıt izlenirken hiç fazla yanıtı hastaya rastlanmadı. rFSH kullanılan hastalarda ise az, normal ve fazla yanıtı göre hastalar gruplandırıldılar ve fazla yanıt gelişen bir hastada overyan hiperstimülasyon riski açısından siklus iptali yapıldı. Bu bulgu klomifen sitrat tedavisinin gonadotropin tedavisine göre overyan hiperstimülasyon riski açısından daha az riskli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda klomifen verilen hasta grubunda az ve normal yanıtı hastalar arasında ve gonadotropin verilen grupta az, normal ve fazla yanıtı hastalar arasında bazal AMH açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Ancak az yanıtı grupta normal ve fazla yanıtı gruplara göre ortalama AMH düzeyleri daha düşük olarak saptanmıştır. Hastalar antral follikül sayısına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da farklı yanıt veren gruplar arasında normal ve fazla yanıt veren hastaların ortalama antral follikül sayısı az yanıt veren hastaların antral follikül sayısına göre daha fazla saptandı.

Freiesleben ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada standart rFSH ile tedavi edilen 62 IUI uygulanan hasta over cevabına göre az, normal ve fazla yanıt olarak gruplandırılmıştır ve bu gruplar arasında çalışmamızda olduğu gibi bazal AMH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (31). Ancak aynı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak AFC ve bazal FSH ile over yanıtı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Bazı IVF çalışmaları serum AMH konsantrasyonlarının yaş, BMI, AFC, FSH, LH, inhibin B ve östradiole göre klinik cevabı tahmin etmede daha üstün olduğunu göstermiştir (32, 33, 34).

Başka bir çalışmada serum AMH ve AFC'nin IVF sikluslarında oosit verimliliği için karşılaştırılmalı prediktörler oldukları gösterilmiş (35) ve bir metaanalizde serum AMH'in IVF sikluslarında en az AFC kadar az cevaplı ve gebe olmayan olgularda aynı doğruluk seviyesinde ve klinik değerde olduğunu göstermiştir (36). Bu IUI çalışması ve IVF çalışmaları arasındaki farklı sonuçlar stimülasyonları farklı içerikleri nedeniyle açıklanabilir. IUI hastalarında verilen FSH dozu serum FSH eşik değerini aşmadı ve bu şekilde kohortta 2 veya 3 FSH sensitif follikül gelişimi sağlanmış oldu (37). Bununla birlikte 2 veya 3 follikül gelişmesi tam over cevabını tahmin etmeyi zorlaştırır. Diğer taraftan konvensiyonel IVF'te over stimülasyonunda genellikle 2 veya 3 follikül gelişimini sağlamak için daha yüksek FSH dozlarını amaçlar ve düşük AFC ve korele serum AMH düzeyleri gibi over rezervini gösteren diğer faktörler stimülasyona ovaryan cevabı kısıtlamaktadır (38). Bu nedenle IUI öncesi stimülasyon şekli, IVF sikluslarında uygulanan stimülasyona göre anovulatuvar hastalardaki ovulasyon stimülasyonu ile daha benzer oldukları söylenebilir.

Bu temelde sonuçlar, rFSH ile ovulasyon indüksiyonu yapılan PCOS'lu hastalardaki çalışma sonuçları ile benzer olup Laven ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki gibi serum AMH ve rFSH'a olan cevap dozu arasında belirgin bir korelasyon yoktur. (Tanımlanan rFSH dozu ilk follikül 10mm veya daha fazla büyük olduğunda tanımlanmıştır) (39). Aynı zamanda ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat kullanılan obez polikistik hastayı içeren bir çalışmada serum AMH ve matür folliküller arasında belirgin anlamlılık rapor edilmemiştir (40).

Çalışmamıza alınan ovulatuvar hastalar ile PCOS ve hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı hastalar bir grup olarak karşılaştırıldığında bu hastaların da bazal AMH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (PCOS'lu hasta sayısının az olması nedeniyle hipotalamohipofizer yetmezlik tanılı hastalar ile birlikte gruplandırılmıştır). Ancak antral follikül sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,01$). Diğer çalışmaların belirttiği gibi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak bir farklılık olmamasına rağmen ortalama AMH ve Antral follikül sayısı PCOS'lu hastalarda diğer hastalara göre daha fazladır. Bu durum polikistik over görünümü ile ilişkili olan çok sayıdaki küçük follikülün artmış AMH üretiminin kaynağı olduğunu göstermektedir (41,42). Çalışmamızdaki polikistik over tanılı bir hastada tedavi sırasında Bhcg sinin 2412 olması ve hiperstimülasyon riski nedeniyle siklus iptaline gidildi. Diğer üç polikistik over tanılı hastada da fazla

yanıt gelişirken bir hastada normal ve bir hastada az yanıt gelişti. Fazla yanıt gelişen PCOS'lu hastalarda bazal AMH değerleri 11ng/ml, >10 ng/ml, > 10 ng/ml, normal yanıt gelişende bazal AMH 1,5ng/dl ve az yanıt gelişen PCOS'lu hastada bazal AMH 2,7 ng/dl idi. Polikistik over tanılı hastalar (n=7) diğer hastalarla karşılaştırıldığında (n=71) bazal AMH açısından istatistiksel bir fark saptanmasa da ortalama AMH değerleri daha fazla bulunmuştur (p>0,05). Nardo ve arkadaşları bazal AMH seviyelerinin AFC ile birlikte her follikül başına 0,2 ng/ml oranında uyumlu bir şekilde arttığını saptamışlardır (43). 81 hastanın dahil edildiği 4 yıllık bir çalışmada (ortalama yaş başlangıçta 39.6 ve çalışmanın sonunda 43.6) AFC bu süre içinde değişim göstermezken AMH, FSH ve inhibin B seviyeleri belirgin değişiklik göstermiştir. Bununla birlikte bu çalışmada AMH'nın hem genç kadınlarda(35 yaşlarında) hem de 40 yaşın üzerindeki kadınlarda zaman boyunca azalma gösteren tek overyan rezerv göstergesi olduğu belirtilmiştir (44).

Çalışmamızda da bazal AMH seviyesi ile yaş arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (p<0,05). Her ne kadar diğer alışmalar IVF hastalarında gebelik için serum AMH'in prediktif değeri olduğunu saptansa da (45) alışmamızda benzer olarak yanıtla ra göre gruplar gebelik açısından karşılaştırıldığında bir fark saptanmamıştır. Bu konuda daha geniş ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. AMH, inhibin-B, FSH düzeyleri ve antral follikül sayısı gebeliğin oluşmasının tahmininde kullanılan parametrelerdir. Gebelik oluşumu oosit kalitesine de bağlıdır. Normal over rezervi olan hastalarda gebelik oluşmayabilir. Kötü cevaplı hastalar düşük olasılıkla da olsa gebe kalabilirler (46,47).

Çalışmamızda klinik gebelik oranı ile over yanıtı ve AMH düzeyleri arasında bir anlamlılık saptanmamıştır. Broer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebelik açısından AMH ve AFC'nin benzer olarak düşük performansa sahip olduklarını ve AMH'nın zayıf cevabı ve gebeliği tahmin etme gücünün en az AFC kadar etkin olduğu ve klinik değere sahip olduğu gösterilmiştir (48). Birçok araştırmacı, AMH'nın gebelik başarısı ve başarısızlığını tahmin etmek için ayırıcı bir cut off değeri belirlemeye çalışmışlardır (49, 50, 51). Bununla birlikte bu çalışmayı yapanların çoğu AMH lmnn bu sınır değeri tahmin etmede faydalı olmadığını belirtmiştir.

Li ve arkadaşlarının 248 IUI yapılan hastayı dahil ettikleri çalışmada hem birinci hem de toplamda 3 siklus sonrası başarılı canlı doğum yapan hastalarda

tedavi başarısızlığı olan hastalara göre belirgin yüksek AMH konsantrasyonları olduğunu ve serum AMH değerlerinin AFC, anne yaşı, total gonadotropin dozu ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada AMH'nin fazla yanıtı hastalarda belirgin bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (52).

Çalışmamızda ise AMH ortalama değerlerinin fazla over yanıtı olan hastalarda daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak bir anlamlılığın olmadığı saptanmıştır. Yanıtlara göre gruplar gebelik açısından karşılaştırıldığında bir fark saptanmamıştır. AMH değeri laboratuvar ortamında elde edilen kişisel yorumdan bağımsız somut bir değerdir. Buna karşın antral follikül sayısı tespiti ultrason (USG) ile yapılır. USG değerlendirmesinde ultrasonu yapan kişiler arasında farklılıklar olabilir. Antral follikül sayısı hem klinisyenin deneyimine hem de kullanılan cihazın kalitesine bağlıdır. Bu da antral follikül sayısının over rezervini değerlendirmede ne kadar güvenilir olacağı sorusunu aklımıza getirmektedir.

Günümüzde infertil çiftlerin çocuk sahibi olma umudunu artıran IUI ve IVF gibi yardımcı teknikler, olumlu ve olumsuz sonuçları ile beraber maddi ve manevi olarak hastalara ve topluma yük getirmektedir. Bu nedenle uygun hastaların tedavi programına alınması ve bireysel özelliklere uygun tedavinin seçilmesi çok önemlidir. Böylece over rezervinin tayini ile başarı oranı artırılabilir. Günümüzde over rezervinin tayini önemini gitgide artırmaktadır.

IUI tedavisi sırasında serum AMH değerleri ve over yanıtları arasında istatistiksel olarak belirgin olmamakla birlikte farklılıklar saptadık ve AMH'nin yaş, AFC ile korele olduğunu gösterdik. Elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak IVF sikluslarında olduğu gibi anlamlı olmasa da AMH'nin önümüzdeki yıllarda geleneksel olarak over rezervi tayininde kullanılan parametrelere eklenerek IVF ve IUI sikluslarında başarı oranını artıracığına inanıyoruz.

SONUÇ

Sonuç olarak, temel bulgu serum AMH konsantrasyonunun rFSH ve klomifen sitrat ile tedavi edilen ovulatuvar IUI hastalarında over cevabını tahmin etmede anlamlı olmadığıdır. Dahası çalışmamızda diğer çalışmaların aksine AFC ve FSH'ın da over cevabı ile daha iyi ilişkili olmadığı görülmektedir. Bu sonuç stimülasyon farklılıklarına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu bulguyu doğrulamak için daha çok çalışma gerekmektedir.

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda intrauterin inseminasyon sikluslarında over rezervini değerlendirmede Antimüllerian hormon ile diğer rezerv belirteçlerini karşılaştırarak Antimüllerian hormonun (AMH) güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır

MATERYAL METHOD: Eylül 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Bölümü'ne başvuran ve intrauterin inseminasyon yapılan 80 hasta değerlendirilmiş olup bu hastaların 9'unda polikistik over ve hipotalamohipofizer yetmezlik tanısı konulması üzerine çalışma grubuna dahil edilmediler ve çalışmaya dahil edilen 71 hasta klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Her grup over yanıtına göre kendi arasında az, normal, fazla over yanıtı olarak ayrılarak gruplar bazal AMH, LH, FSH, E2, PRL, yaş, antral follikül sayısı, gebelik açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Klomifen sitrat ve gonadotropin verilen gruplar karşılaştırıldığında sadece infertilite süreleri arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0,01$). Az, normal, fazla over yanıtına göre AMH, FSH, LH, antral follikül sayısı, yaş, E2 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. AMH'nin antral follikül sayısı ($p<0,01$) ve yaş ($p<0,05$) ile korele olduğu saptanmıştır. Klinik gebelik ile over yanıtı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

SONUÇ: Sonuç olarak, temel bulgu serum AMH konsantrasyonunun rFSH ve klomifen sitrat ile tedavi edilen ovulatuvar IUI hastalarında over cevabını tahmin etmede anlamlı olmadığı ancak AMH'nin antral follikül sayısı ve yaş ile korele olduğudur.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility 6th edition 1999; 84, 171, 213, 236, 1013.
2. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:952.
3. Kılıc S, Beytur A, Altunoluk B, Beytur L, Oguz F, Atmaca R. Results of 78 intrauterin inseminasyon (IUI) cycles with husband sperm in infertility and factors affecting IUI success: Türk Üroloji Dergisi: 2005; 31 (4): 516- 523.
4. Doğan DG, Berker B. Over rezervinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008; 18: 254- 265.
5. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, Fertil Steril 1991; 5: 192.
6. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83(129): 4177- 4188.
7. Kahraman S, Yakın K.. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
8. The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Human Reproduction 2000;15(3): 723- 732.
9. Carmina E, Lobo RA. In In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed, 2004; 939- 961.
10. Weenen C. , Laven J.S.E. , von Bergh A.R.M, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol. Hum. Reprod. 2004;10, 77- 83.

11. LaMarca A, De Leo V, Giulini S, et al. Anti-müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005; 12, 545- 548.
12. 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.
13. Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 18–21.
14. Van Rooj I.A.J, Broekmans F.J.M, Te Velde E.R, Fauser B.C.J.M. Serum anti-Müllerian hormone levels: A novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.*2002;17(12):3065- 3071.
15. Gruijters M.J, Visser J.A, Durlinger A.L, Themmen A.P. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211(1- 2): 85- 90.
16. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge, UK; New York, NY:Published on behalf of the World Health Organization Cambridge University Press;1999.
17. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD, Postovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure, *Human Reproduction*1998; 13: 394- 7.
18. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, *Fertil Steril*1994; 62: 54.
19. Ecocard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 59.
20. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Stenkamp MP, Efficacy of treatment of unexplained infertility, *Fertil Steril* 1998; 70: 207- 213.

21. Seifer DB, Scott RT, Jr., Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR, Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone, *Fertil Steril* 1999;72: 63.
22. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR, Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicular development, *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5746.
23. Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER, Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women, *Hum Reprod* 2003;18: 495.
24. Donnez J, Joudel P, what are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17: 1424.
25. Tomlinson MJ, Amis Arthur JB, Thompson KA, Kasraie J L, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination(IUI): Statistical model for IUI success. *Hum. Reprod* 1996;11: 1892- 6.
26. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas J G. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation to age and ovarian stimulation regime. *Hum. Reprod* 2002;17: 2320 -2324.
27. Seifer D. B, Lambert-Messerlian G, Hogan J.W, Gardiner A.C. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril.* 1997;67(1):110- 114.
28. Porchet H. C, Cottonne J. Y, Loumaye E. Clinical pharmacology of recombinant human follicle stimulating hormone. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling after repeated subcutaneous administration. *Fertil Steril.* 1994; 61: 687- 695.
29. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005;234: 81–86.

30. David B. Seifer, MD, David T, MacLaughlin, PD, Benjamin P, Christian BA. Early follicular serum anti-Müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2002; 77: 468- 471.
31. Freiesleben NC, Rosendahl M, Johannsen TH, Lossl K, Loft A, Bangboll S, Friss Hansen L, Pinborg A, Andersen N A. Prospective investigation of serum anti-Müllerian hormone concentration in ovulatory intrauterine insemination patients: a preliminary study *Reproductive BioMedicine* 2010; 20: 582– 587.
32. Barad, D.H, Weghofer, A, Gleicher, N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil. Steril.* 2009; 91, 1553–1555.
33. Lee, T.-H, Liu, C.-H, Huang, C.-C, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum. Reprod.* 2008; 23, 160–167.
34. Nardo, L.G, Gelbaya, T.A, Wilkinson, H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2009;92, 1586–1593.
35. Lekamge, DN, Barry M, Kolo M, et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod. Biomed.* 2007;14: 602–610.
36. Broer SL, Mol BWJ, FJM, Hendriks D, et al. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil. Steril.* 2009;91: 705–714.
37. Freiesleben NC, Lossl K, Bogstad J, et al. Predictors of ovarian response in intrauterine insemination patients and development of a dosage nomogram. *Reprod. Biomed.* 2008; 17: 632–641.
38. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, et al. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Müllerian hormone. *Hum. Reprod.* 2006;21: 1436–1441.

39. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, et al. Anti-mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89: 318–323.
40. El-Halawaty, S, Rizk, A, Kamal, M, et al. Clinical significance of serum concentration of anti-Mu"llerian hormone in obese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod. Biomed* 2007; 15, 495–499
41. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of Anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957–5962.
42. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruukonen 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; 20: 1820–1826.
43. Nardo LG, Yates A P, Roberts SA , Pemberton P, Laing L. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2009; 24(11):2917–2923.
44. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, deJong FH, Themmen AP, Te Velde ER. Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11: 601–606.
45. Elgindy, E.A, El-Haieg, D.O, El-Sabaey, A. Anti-Mu"llerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil. Steril.* 2008;89: 1670–1676.
46. Hall, J.E, Welt, C.K. and Cramer, D.W. Inhibin A and Inhibin B reflect ovarian fuction in assisted reproduction but are less useful predicting outcome. *Hum. Reprod.* 1999;14: 409- 415.

47. Bancsi, L.F, Huijs, A.M, Den Quden, C.T, Broekmans, F.J, Looman, C.W. Basal folliclestimulating hormone levels are of limited value in predicting ongoing pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;73: 552 -557.
48. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91(3):705- 712.
49. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82: 1323–1329.
50. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20: 3178–3183.
51. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007;87: 223–226.
52. Li HW, Yeung WS, Lau EY, Ho PC, Ng EH. Evaluating the performance of serum antimullerian hormone concentration in predicting the live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination *Fertil Steril*. 2010 ;94 (6):2177- 81.