



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

**ANTI-MÜLLERIAN HORMONUNUN (AMH) IVF HASTALARINDA
OVER REZERVİNİ BELİRLEMEKTEKİ ROLÜ**

**Dr. Haççe YENİÇERİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK**

ADANA-2011



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

**ANTI-MÜLLERİAN HORMONUNUN (AMH) IVF HASTALARINDA
OVER REZERVİNİ BELİRLEMEKTEKİ ROLÜ**

**Dr. Haççe YENİÇERİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK**

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu TF2009LTP30 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yardımla Üreme Teknikleri.....	5
2.1.1. IVF Endikasyonları.....	6
2.1.1.1. Erkek İnfertilitesi	6
2.1.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon	7
2.1.1.3. Açıklanamayan İnfertilite	8
2.1.1.4. Endometriyozis	9
2.1.1.5. Tubal Faktör İnfertilitesi	9
2.1.2. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi.....	10
2.1.2.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	10
2.1.2.2. Laboratuvar Analizleri	11
2.1.3. IVF Öncesi Değerlendirme	12
2.1.3.1. Over Kapasitesi.....	12
2.1.3.2. Erkek Faktörü	12
2.1.3.3. Enfeksiyöz Hastalıkların Taraması	12
2.1.3.4. Uterusun Değerlendirilmesi.....	12
2.1.3.5. Deneme Embriyo Transferi	12
2.2. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Ovulasyon indüksiyonu	13
2.2.1. Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan İlaçlar	14
2.2.1.1. Klomifen Sitrat	14
2.2.1.2. Gonadotropinler:.....	15
2.2.1.2.1. hMG(Human menopozal gonadotropin).....	15
2.2.1.2.2. Saf FSH (u-FSH)	16
2.2.1.2.3. İleri Derecede Saflaştırılmış FSH (u-FSH HP).....	16
2.2.1.2.4. Rekombinant FSH (r-FSH).....	16
2.2.1.3. GnRH Analogları.....	16
2.2.1.4. Kombine Tedaviler	17
2.2.2. Kontrollü Ovaryan Hipersimilasyon Protokolleri.....	18
2.2.2.1. Doğal Siklus.....	18
2.2.2.2. Klomifen Sitrat	18
2.2.2.3. Klomifen sitrat ve Eksojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi	18
2.2.2.4. GnRH agonistleri (GnRH-a).....	18
2.2.2.4.1. Uzun Dönem GnRH-a Protokolü.....	19
2.2.2.4.2. Kısa Dönem GnRH-a Protokolü	20
2.2.2.5. GnRH Antagonisti Kullanımı	22
2.2.2.5.1. Multiple Doz GnRH Antagonisti Kullanımı.....	23
2.2.2.5.2. Tek Doz GnRH Antagonisti Kullanımı	23

2.3. Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon Monitorizasyonu	24
2.4. Folikül Aspirasyonu.....	25
2.5. Fertilizasyon.....	25
2.5.1. Sperm Toplama Teknikleri	26
2.5.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI).....	27
2.6. Embriyo Transferi.....	27
2.7. Folikül ve Ovum Gelişimi	28
2.8. Over Rezervi	29
2.8.1. Yaş	31
2.8.2. FSH	31
2.8.3. E2	32
2.8.4. Serum İnhibin B Ölçümü	32
2.8.5. Klomifen Sitrat Testi	33
2.8.6. GnRH Analogu Stimulasyon Testi (GAST).....	33
2.8.7. EFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test/ Eksojen FSH Ovaryan Reserv Testi).....	33
2.8.8. Over Rezervinin Ultrasonografik Değerlendirilmesi.....	34
2.8.9. Serum AMH Ölçümü.....	34
3. MATERYAL ve METOD	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. Ovulasyon İndüksiyon Protokolü	38
3.3. Oosit Toplanması.....	39
3.4. ICSI İşlemi	40
3.5. Embriyo Transferi.....	40
3.6. AMH Ölçümü	41
3.7. İstatistiksel Yöntem	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	71

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. F.Tuncay ÖZGÜNEN, Prof. Dr. M. Turan ÇETİN, Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ, Prof. Dr. M. Ali VARDAR, Prof. Dr. Cüneyt EVRÜKE, Prof.Dr. Yılmaz ATAY, Prof. Dr. Cansun DEMİR, Yard. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ, Yard. Doç. Dr. A. Barış GÜZEL, Yard. Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT, Uzm. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Yard. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a; Yardımla Üreme Merkezi ünitesinde çalışan Canan SOSAR, Gülbin ÖNGER, Zeynep ÖZCAN, Alev GÜNEY'e, biyologlarımıza ve diğer çalışanlara; bulgularımın istatistiksel değerlendirmesindeki yardımları için Dr. Yaşar SERTDEMİR ve Uzm. Evren ASLANER DURMAZ'a; asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma, tüm hemşire, personel arkadaşlarıma; hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve bu günlere gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Haççe YENİÇERİ

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnfertilite nedenleri	4
Tablo 2. Semen analizi referans değerleri	7
Tablo 3. Anovulatuvar hastalıkların sınıflandırılması (WHO sınıflaması)	8
Tablo 4. Açıklanamayan infertilite nedenleri.....	8
Tablo 5. GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar	20
Tablo 6. Çalışma grubu karakteristik özellikleri	43
Tablo 7. Çalışma grubunda over rezervi değerlendirilmesi.....	43
Tablo 8. Tedavi sonucu over cevabı	43
Tablo 9. Çalışma grubunun over cevabına göre karşılaştırmalı değerlendirmesi	44
Tablo 10. Toplanan oosit sayısı ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	44
Tablo 11. AMH düzeyi ile over cevabının değerlendirilmesi	46
Tablo 12. Over cevabı ile gebelik sayısının değerlendirilmesi.....	47
Tablo 13. AMH düzeyi ve gebelik sayısının değerlendirilmesi	47
Tablo 14. AMH düzeyi ve canlı gebelik sayısının değerlendirilmesi	47
Tablo 15. AMH sekresyon evreleri.....	51
Tablo 16. Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçleri	52

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İnfertilite nedenleri.....	5
Şekil 2. GnRH agonisti ile uzun protokol	20
Şekil 3. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa yada flare protokoller	21
Şekil 4. Oral kontraseptif mikrodoz flare-up protokolü	22
Şekil 5. Folikülogenezde AMH.....	36
Şekil 6. AMH'nın folikülogenezde salındığı erken evre (preantral)foliküller	37
Şekil 7. FSH, E2, AMH ve Antral folikül sayısı ROC eğrileri	46
Şekil 8. Menstrüel siklus AMH dinamikleri	51

KISALTMALAR LİSTESİ

AFC	: Antral folikül sayısı
AMH (MIF)	: Anti müllerian hormon(müllerian inhibitor factor)
ART	: Yardımla üreme teknikleri
BMI	: Vücut kitle indeksi
CCCT	: Clomiphene Citrate Challenge Test
E2	: Östradiol
EGF	: Epidermal growth factor
ELİZA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assays
EFORT	: Exogenous FSH Ovarian Reserve Test/ Eksojen FSH Overyan Reserv Testi
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GAST	: GnRH agonist Stimulasyon testi
GIFT	: Gamet Intrafallopian Transfer
GnRH-a	: Gonadotropin releasing hormon analogları
hCG	: Human koryonik gonadotropin
hMG	: Human Menopozal Gonadotropin
IGF2	: İnsulin-like growth factor2
IUI	: İntra Uterin İnseminasyon
IVF-ICSI-ET	: İn vitro fertilizasyon- İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu-Embriyo Transferi
KOH	: Kontrollü ovarian hiperstimülasyon
LH	: Luteinizan Hormon
MESA	: Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu
OHSS	: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Oocyte pick-up
PESA	: Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PKOS	: Polikistik over sendromu
POST	: Peritoneal oosit ve sperm transferi
PZD	: Parsiyel Zona Disseksiyonu
SUZI	: Subzonal Sperm Enjeksiyonu

TESE	: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu ve Aspirasyonu
TET	: Tubal Embriyo Transferi
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	: Yardımla Üreme Teknikleri
ZIFT	: Zigot İntrafallopian transfer

ÖZET

Anti-Müllerian Hormonunun (AMH) IVF Hastalarında Over Rezervini Belirlemekteki Rolü

Amaç: Over rezervini belirlemede AMH(anti-müllerian hormon)'un diğer kullanılan rezerv belirteçleriyle kıyaslayarak etkinlik ve güvenilirliğini tespit etmektir.

Gereç- Yöntem: Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde prospektif olarak planlandı. Eylül 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında hastanemiz Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde yaşı 18-45 arası olan 89 infertil çift değerlendirmeye alındı. Hastalar ilk başvurduklarında öyküleri alınıp, fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapıldı. Adetin 3.günü bazal serum FSH, LH, E2, prolaktin, sT3, sT4, TSH seviyeleri ölçüldü. Aynı gün AMH için kan alınıp, Eliza yöntemiyle AMH değerleri ölçüldü. Transvaginal ultrason ile over volümü ve AFC (antral folikül sayısı) belirlendi. Çalışmamızda tüm hastalara GnRH agonisti ile long protokol uygulandı. 18 mm'den büyük folikül gelişen hastalardan oosit toplama işlemi yapıldı. Tedavi başarısı toplanan oosit sayısına göre belirlendi. Toplanan oosit sayısı ≥ 4 (iyi yanıt), < 4 (kötü yanıt) olarak 2 gruba ayrıldı. Daha sonra elde edilen sonuçlar over rezerv tespitinde kullanılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca AMH ile gebelik oranları arasında istatistiksel ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında infertilite süresi (p: 0,867), vücut kitle indeksi (p: 0,819), LH (p: 0,779), E2 düzeyleri (p: 0,487) ortalamaları açısından anlamlı fark görülmemiştir. İki grup arasında yaş (p: 0,027), serum FSH (p: 0,036), AMH düzeyleri (p: 0,001), hCG günü E2 düzeyleri (p: 0,001), antral folikül sayısı (p: 0,002), hCG günü folikül sayısı (p:0,001), matür oosit sayısı (p: 0,001) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. AMH için cut off değeri 0,24 ng/ml alındığı zaman sensitivitesi % 82,1; spesifitesi % 72,7 olarak saptandı. AMH en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulundu. AMH>0,24 ng/ml olan grupta 24 (% 39,3), diğer grupta ise 3 (% 10,7) gebelik izlendi ve p=0,006 idi gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. AMH>0.24 ng/ml olan grupta 17 (% 27,8) canlı gebelik, diğer grupta ise 2 (% 7,1) canlı gebelik izlendi ve p=0,075 idi ve gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Sonuç: Serum AMH seviyesi ile over cevabı arasında kuvvetli ilişki olduğunu gördük. Aynı zamanda yüksek AMH seviyeleri kimyasal gebelik başarısıyla da ilişkilidir. Ancak canlı doğumla AMH arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: IVF-ICSI-ET siklusları, AMH/MİF, over rezervi, gebelik

ABSTRACT

Role of Anti-Mullerian Hormone (AMH) in Indicating the Over Reserve of IVF Patients

Objective: To find the level of effectiveness and reliability of AMH (anti-müllerian hormone) in indicating the over reserve of IVF patients in comparison with other reserve indicators used.

Materials and Methods: Our study was prospectively planned in the Clinic of Obstetrics and Gynecology of Çukurova University, School of Medicine. 89 infertile couples with ages between 18 and 45 who applied to the Assisted Reproduction Treatment Center of our hospital between September of 2009 and July of 2010 were evaluated for the study. At time of application, histories of the patients were received and physical and pelvic examinations were carried out on them. Basal serum FSH, LH, E2, prolactin, sT3, sT4 and TSH levels of female patients were measured in the 3rd day of menstruation. In the same day, blood samples were collected for AMH and AMH values were measured by use of the Eliza method. Over volume and AFC (number of antral follicles) were determined through transvaginal ultrasound. In our study, all patients were subjected to long protocol with GnRH agonist. Oocyte collection was performed for patients who developed follicles larger than 18 mm and the level treatment success was determined based on the number of oocytes collected. Patients were divided into two groups depending on the number of oocytes collected. Oocyte numbers equal to or higher than 4 were included in the “good response” group and oocyte numbers lower than 4 were included in the “bad response” group. Afterwards, the results obtained were statistically compared with other parameters used for determination of over reserve. In addition, it was discussed if there is a relationship between AMH and pregnancy rate.

Results: No significant difference was observed between the two groups in terms of average values of period of infertility (p: 0.867), body mass index (p: 0.819), LH (p: 0.779) and E2 levels (p: 0.487). On the other hand, two groups proved to display statistically significant dissimilarity in terms of age (p: 0.027), serum FSH (p: 0.036), AMH levels (p: 0.001), hCG day E2 levels (p: 0.001), number of antral follicles (p: 0.002), hCG day follicle numbers (p:0.001) and mature oocyte numbers (p: 0.001). When the cutoff value for AMH was taken to be 0,24 ng/ml, sensitivity and specificity were determined to be 82.1% and 72.7% respectively. Number of pregnancies were founded to be 24 (39.3%) in the group with AMH value higher than 0.24 ng/ml, and 3 (10.7%) in the other group. These two groups were determined to be statistically different (p=0.006). Number of live pregnancies were founded to be 17 (27.8%) in the group with AMH value higher than 0.24 ng/ml, and 2 (7.1%) in the other group. These two groups were determined not to be statistically different (p=0.075).

Conclusion: It was seen that there is a strong relationship between serum AMH level and the over response of the patients. Besides, AMH levels were determined to be

in relation with the success of providing chemical pregnancy. However, a relation between live births and AMH could not be established with this study.

Keywords: IVF-ICSI-ET cycles, AMH/MIF, over reserve, pregnancy

1. GİRİŞ

Korunmasız ve haftada en az 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınmaması infertilite olarak tanımlanmaktadır. Bu reproduktif yaş aralığındaki çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir.¹

Günümüz çağında özellikle gelişmiş batı toplumlarında eğitim ve kariyer önceliğinin artması ve profesyonel yaşamda daha aktif rol üstlenmeleri gibi sebeblere bağlı olarak bayanlar çocuk sahibi olmayı daha ileri yaşlara ertelemektedirler. Yine her yıl reproduktif dönemdeki onbinlerce bayan kanser tanısı almakta ve over dokusu üzerinde erken, hızlı ve kitlesel folikül kaybı ve erken overyan yetmezliğe yol açan kemoterapi formları ve radyasyona maruz kalmaktadır. Maalesef bu bayanların büyük bir kısmı yaşlanma ve/veya toksik kanser tedavilerin oosit sayı ve kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı kendiliğinden hamile kalamadıkları için yardımcı üreme tekniklerine başvurmak zorunda kalmaktadırlar.^{2,3}

Günümüzde infertil hastaların tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertilite tedavisindeki başarı oranı artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır. Halen yardımcı üreme tekniklerinin başarısını arttırmak için çalışmalar sürmektedir. Tedavinin başarısı, hastaların uygun olarak değerlendirilmesine, uygun tedavinin planlanmasına, uygun tekniklerin kullanılmasına ve hasta uyumuna bağlıdır. Tüm bu aşamalarda hastaların bazal olarak doğru değerlendirilmesi, semen kalitesi ve over rezervinin saptanması çok önemlidir. Çünkü yardımcı üreme teknikleri tedavisi infertil çiftler için pahalı, düzenli zaman gerektiren, aynı zamanda stresli bir tedavidir.

Over rezervi oosit sayısı ve kalitesiyle ilgilidir ve kadının reproduktif potansiyelini gösterir. Over rezervinin gösterilmesi klinisyenin başarı şansı konusunda hastanın bilgilendirilmesini sağlar. Böylece over rezervinin kötü olduğu hastaların başarısız bir tedavi siklusu yaşamasından kaynaklanan emosyonel stres, maddi kaynaklarının boşa harcanması ve zaman kaybı önlenmiş olur. Bunun yanısıra tedaviden fayda görebilecek hastaların da tedavi programında tutulması sağlanır.

Günümüze kadar gelen yayınlarda belirtilen ve over rezervini değerlendirmede kullanılan geleneksel parametreler yaş, bazal FSH ve E2 düzeyleri, vücut kitle

indeksidir. Bunların yanı sıra over volümü, antral folikül sayısı (AFC), ovarian ve uterin arterlerin vasküler rezistansı üzerinde de çalışılmıştır.⁴

Halen tüm dünyada over rezervini belilemede kesin bir standartizasyon yapılmamıştır. En güvenilir parametrenin ne olduğu konusunda tartışmalar ve karşıt çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle araştırmalar sürmektedir.

Bu bağlamda yakın zamanda Transforming growth factor-beta (TGF-b) ailesinin bir üyesi olan anti-müllerian hormon (AMH) over rezervinin belirteci olarak ortaya çıkmıştır.³

Bizim çalışmamızın amacı; over rezervini belirlemede AMH'nu diğer kullanılan rezerv belirteçleriyle kıyaslayarak etkinlik ve güvenilirliğini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Korunmasız ve haftada en az 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınamaması infertilite olarak tanımlanmaktadır. Bu reproduktif yaş aralığındaki çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir.¹ Fekundabilite, tek menstrüel siklusda gebe kalabilme olasılığıdır (Normal çiftlerin % 25'i). Fekundite ise tek menstrüel siklusda canlı doğum elde edilebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.⁵ Günümüzde evlilik yaşının ileri olması, evlendikten sonra gebeliğin ileri yaşlara ertelenmesi, doğum kontrol seçeneklerinin artması, provake abortusun yasal olması fertilitede azalmaya neden olan en önemli faktörlerdir.⁵

İnfertilite tedavisindeki bilimsel ve teknolojik gelişmeler başarı oranlarının artmasını sağlamıştır. Böylece infertil çiftlerin beklentileri ve bu konudaki yardım arayışları artmıştır. Bu nedenle giderek daha fazla çift infertilite nedeniyle hastanelere başvurmaktadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin tarihsel gelişimini inceleyecek olursak; İlk embriyo transferi çalışmaları 1890'larda yapılan tavşan deneyleriyle başlamıştır. 1949'dan itibaren çiftlik hayvanlarında embriyo transferi çalışmaları yapılmış, böylece hayvanların genetik potansiyellerini arttırmak amaçlanmıştır. Bugün bu amaçla in vitro fertilizasyon dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Spermatozoanın fertilizasyon önce dişi genital organlarında kapasitasyon geçirmesi gerektiği anlaşıldıktan sonraki ilk in vitro fertilizasyon, tavşanlarda yapılmıştır. 1969'ların sonlarında Edwards ve arkadaşları, insan oositleriyle ilk başarılı in vitro fertilizasyonu gerçekleştirdiklerini açıklamışlardır. İlk IVF gebeliği 1976 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen ektopik gebeliktir ve nihayet yaklaşık 30 yıl önce, 1978 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen in vitro fertilizasyon ilk tüp bebek, Cambridge de Louise Brown adında sağlıklı bir bebek olarak dünyaya gelmiştir. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, bunlarda uygun hastalarda kullanıma girmiştir. 1983'de Trounson ve arkadaşları tarafından ilk kez donör oosit ve dondurulmuş embriyo kullanılarak gebelik ve doğum elde edilmiş, 1984'de ilk GIFT bebeği (Asch ve arkadaşları) ve 1986'da ilk ZIFT bebeği (Devroey ve arkadaşları) dünyaya gelmiştir. SUZI tedavisiyle ilk doğum 1988

Ng ve arkadaşları tarafından, ilk ICSI gebeliği 1992’de Palermo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.⁶

IVF tedavisi dünyanın birçok yerinde birçok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır. Stimülasyon ve monitörizasyon protokolleri de artık daha az komplikasyon içermektedir. Normal folikülogenezin anlaşılmasındaki ilerlemeler, moleküler düzeyde yapılan araştırmalar ve teknik gelişmelerle daha kaliteli oosit elde edilmesi ve gebelik oranlarının artırılması mümkün olmuştur. Yardımcı üreme teknikleriyle başarılı sonuçların alınması hastanın iyi değerlendirilmesi, uygun tedavinin verilmesi ve doğru teknik özelliklerin uygulanması ile sağlanabilir. Bu nedenle tedaviye başlangıç aşamasında over rezervinin araştırılması ve değerlendirilmesi önemlidir.

İnfertil çiftlerde spontan gebelik olasılığı da vardır. Bir yıllık infertilitesi olan çiftlerin yaklaşık yarısında takip eden bir yıl içinde spontan gebelik oluşur.⁵

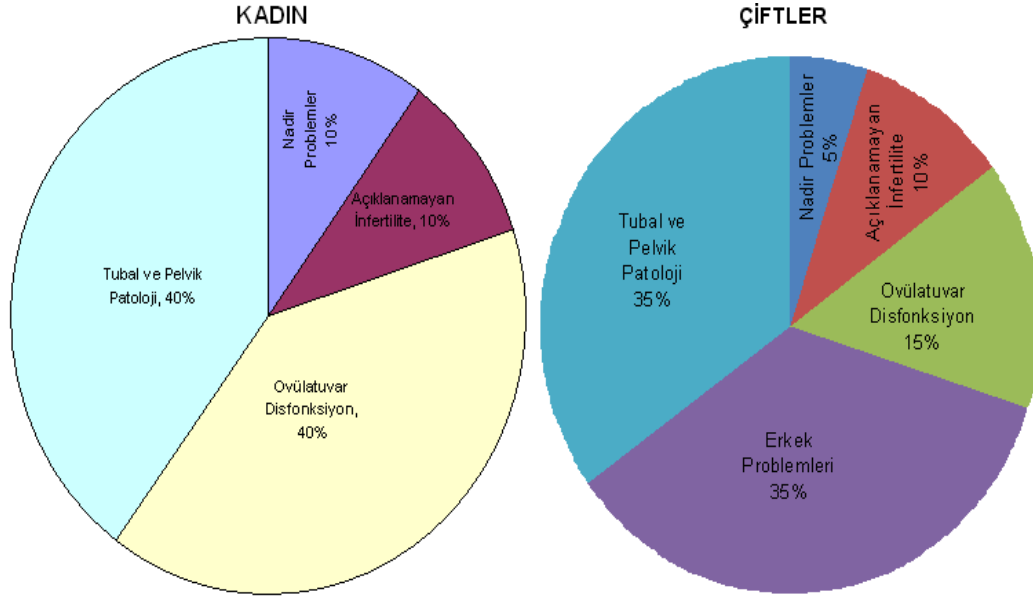
İnfertilite problemi olmayan bir çiftin ovulatuvar siklus başına hamile kalabilme şansı (fekundabilite) % 25’tir. Kontrasepsiyon kullanılmayan normal çiftlerin % 57’si ilk 3 ayda, % 72’si 6 ay içinde, % 85’i 1 yılda, % 93’ü ise 2 yılın sonunda gebe kalmaktadır. Yaklaşık % 7-15 vakada ise açıklanamayan nedenlerle gebe kalma süresi daha uzun zaman almakta veya gebelik gerçekleşmemektedir.⁵

Tedavide amaç öncelikle infertilitenin sebebini bulmak ve bunu düzeltmek olmalıdır. Ayrıca amaç sadece gebelik elde etmek değil, gebeliğin elde edilmesine kadar geçen zamanı kısaltmaktır. Tedavi süresince infertil çiftlere emosyonel destek sağlanmalı, gerek çocuk sahibi olamamaktan, gerekse tedaviden kaynaklanan anksiyeteleri giderilmelidir. Her aşamada çiftin bilgilendirilmesi sağlanmalı, tedavinin ne zaman kesileceği de anlatılmadığıdır. Over rezervinin belirlenmesi bu bilgilerin sağlanması için önemlidir.

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık göstermektedir. Çiftlerin % 30-40’ında erkek, % 40-50’sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. % 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testlerle izah edilemeyen (açıklanamayan infertilite) mevcuttur.

Tablo 1. İnfertilite Nedenleri⁵

İnfertilitenin Genel Nedenleri	İnfertilitenin Kadına Bağlı Nedenleri
1.Tubal ve pelvik patoloji (% 35)	1.Tubal ve pelvik patoloji (% 40)
2.Erkek faktörü (% 35)	2.Ovulatuvar disfonksiyon (% 40)
3.Ovulatuvar Disfonksiyon (% 15)	3.Açıklanamayan infertilite (% 10)
4.Açıklanamayan İnfertilite (% 10)	4.Nadir problemler (% 10)
5.Nadir problemler (% 10)	



Şekil 1. İnfertilite nedenleri

2.1. Yardımla Üreme Teknikleri

Yardımla üreme teknolojisi (ART: Assisted Reproductive Technology), overden oositlerin elde edilmesini sağlayan tüm teknikleri içermektedir. İlk ve en yaygın yöntem in vitro fertilizasyondur, ancak gün geçtikçe teknolojik yöntemler de sayıca artmaktadır.

IVF-ET işlemi, eksojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovarian stimülasyonu, transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemi, laboratuarda fertilizasyonu ve embriyoların transservikal olarak transferini içerir.⁷

GIFT (Gamet Intrafallopian Transfer): 1984 yılında ilk olarak Asch tarafından tanımlanan bu yöntem, başlangıçta tubal patolojinin olmadığı, açıklanamayan ve erkek infertilitesi olanlarda tercih edilmiştir. Bu yöntemde toplanan oositler ve sperm bir araya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin in vitro izlenmemesi ve ektopik gebelik riskinin fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır. GIFT ile, döllenme in vitro yerine in vivo ortamda olmaktadır. Bu sebepten dolayı GIFT kişisel moral, geleneksel nedenlerden dolayı bazı çiftlerde IVF'e alternatif olabilir.^{8,9}

ZIFT (Zigot Intrafallopian Transfer): Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara laparoskopi yardımıyla transfer edilir.¹⁰ ZIFT ve GIFT teknik olarak embriyo transferi yapılmadığı durumlarda

uygulanmaktadır. ZİFT’de dölleme in vitro olurken GİFT ’de dölleme in vivo olmaktadır. IVF’e göre ZİFT ve GİFT’de ektopik gebelik riski daha fazladır ve çoğul gebelik oranları benzerdir.

PZD (Parsiyel Zona Disseksiyonu): Spermin oosite ulaşılabilmesi için zona pellicudada spermin geçebileceği bir açıklık oluşturduktan sonra oositin insemine edilmesidir.^{11,12}

SUZI (Subzonal Sperm Enjeksiyonu): Spermlerin mikroenjeksiyon yöntemi ile subzonal bölgeye yerleştirilmesidir.^{11,12}

TET (Tubal Embriyo Transferi): Laparoskopi yardımıyla fallop tüpüne bölünmeye başlamış embriyoların bırakılmasıdır.

POST (Peritoneal Oosit ve Sperm Transferi): Oosit ve spermlerin pelvis boşluğuna bırakılmasıdır.

ICSI (Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu): Tek bir spermin çok ince pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir.

2.1.1. IVF Endikasyonları

2.1.1.1. Erkek İnfertilitesi

Toplumda infertil çiftlerin 1/3’ünde etyoloji erkek faktörü kaynaklıdır, bir diğer 1/3’ünde erkek ve kadın faktörü birlikte etkili olmaktadır. Bir başka deyişle infertil çiftlerin yaklaşık yarısında erkek faktörü sorun olmaktadır. Erkek infertilitesini araştırırken anamnezde, infertilite öyküsü, seksüel öykü, çocukluk ve gelişim, medikal öykü, cerrahi öykü, geçirilmiş enfeksiyonlar ve travmalar, gonadotoksinler, aile öyküsü ve sistemlerin incelenmesi dikkatle yapılmalıdır. Fizik ve ürogenital muayene sonrası noninvazif yöntemlerden başlanarak laboratuvar incelemeleri semen analizi ile başlar. 2-5 günlük cinsel abstinans süresi sonunda elde edilen semen 2 saat içinde incelenmelidir.

13

Normal değerleri belirlemede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır.^{14,15}

Tablo 2. Semen Analizi Referans Değerleri (WHO)

Görünüm	: Homojen, gri-opak
Viskozite	: <2 cm
Likefaksiyon süresi	: <60 dk
Volüm	: >2 ml
Ph	: 7,2-8,0
Sperm sayısı	: >20 milyon/ml
Total sperm sayısı	: >40 milyon/ml
Total motilite	: >% 50
(a)Hızlı ileri hareket	: >% 25
Morfoloji	: >% 30 WHO kriteri (>% 14 Kruger strict kriteri)
Vitalite	: >% 75
Beyaz küre	: <1 milyon/ml

2.1.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

21-35 günde düzenli menstruasyonu olan kadınların çoğunda ovulasyon gerçekleşir. Anovulasyon veya ovulasyon disfonksiyonu menstrüel siklus sıklığını ve süresini etkilemektedir. Oligomenorenin en sık sebebi polikistik over hastalığı (PKOS) olup üreme çağındaki kadınların % 14'ünde infertiliteye neden olabilmektedir. Anovulasyon ise amenore ile sonuçlanmaktadır. Primer amenore genelde gonad gelişim defektleri, Turner Sendromu (45X) ile ilişkili olabilir. Sekonder amenore en az 6 ay süre ile ovulasyonun olmamasıdır. Ciddi endokrin disfonksiyonu yapan tirod, adrenal, pituiter (hiperprolaktinemi) hastalıkları neden olabilir. Ancak en sık prematür over yetmezliği ile karşılaşılmaktadır.¹⁶

Ovulasyon varlığı için mid-luteal serum progesteron düzeyine bakılabilir. Foliküler fazda <1 ng/ml'dir. Beklenen menstruasyondan 7 gün önce 3 ng/ml düzeylerinde olması ovulasyon göstergesidir. 10 ng/ml düzeyi luteal faz eksikliğinin olmadığını, korpus luteumun progesteron ürettiğini gösterir.^{17,18}

Foliküler fazda yapılan, dominant folikülün büyüme takibi rüptür öncesi 18-25 mm boyutlarına dek izlenebilir. Folikülün takiplerde kaybolması ve Douglas'da sıvı varlığı ovulasyonu gösterir.¹⁹⁻²¹ 48-50 saat süren kısa zamanlı LH artışı tespiti ile ovulasyon öngörülebilir. Ancak pratikte rutin kullanımda değildir. Progesteronun termojenik etkisinden yararlanarak vücut ısısı artışı takibiyle ovulasyon zamanı tespit edilebilir. 0,4-0,8°C artış izlenir. Isı artışı 10 gün sürer.²² Siklusun 21-24. günlerinde yapılan endometrial biyopside sekretuar endometriumun bulunması ovulasyonu destekler.²³

Anovulasyon nedeniyle korpus luteum oluşmadığı ve progesteron üretimi gerçekleşmediği için anovulatuvar kadınlarda endometrium devamlı foliküler fazdadır, artmış östrojen uyarısıyla sürekli proliferasyon göstermektedir. Luteal faz yetmezliği olarak bilinen progesteron üretim defekti endometriumu sekretuar faza getiremediği için implantasyona uygun ortam sağlayamaz.²⁴

Ovulasyon indüksiyonu, cerrahi yaklaşım ve IVF anovulasyon nedenli infertiliteye yaklaşım tedavileridir. Klasik ovulasyon indüksiyonu ile bu grupta 2 yılda % 71 oranında kümülatif gebelik elde edilebilir. Klomifen sitrat ilk seçenek, gonadotropinler ise ikinci seçenek ilaçlardır. Yaşı ileri hastalarda IVF ilk seçenek düşünülmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anovulatuvar olguları endojen östrojen, endojen prolaktin ve endojen gonadotropin düzeylerine göre sınıflandırmaktadır.²⁵

Tablo 3. Anovulatuvar hastalıkların sınıflandırılması (WHO sınıflaması)

Grup 1	Hipotalamo- Hipofizer Yetmezlik
Grup 2	Hipotalamo- Hipofizer Disfonksiyon
Grup 3	Ovaryen Yetmezlik
Grup 4	Konjenital veya Akkız Genital Yol Bozuklukları
Grup 5	Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar
Grup 6	Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar
Grup 7	Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

2.1.1.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Açıklanamayan infertilite de IUI tedavisi 3-4 kez denenebilir. Gebelik oluşmazsa IVF-ICSI yöntemine geçilir. İleri kadın yaşında özellikle 38 yaş üzeri IUI uygulamaksızın direk IVF-ICSI yapılabilir.²⁶

Tablo 4. Açıklanamayan infertilite nedenleri²⁶

<ol style="list-style-type: none">1. Antagonist servikal sekresyonlar2. Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite3. Anormal tubal siliyal aktivite4. Defektif ovum pick-up mekanizması5. Luteinize unrüptüre follikül sendromu6. Ek hormonal anormaliteler (örnek; luteal faz defekti)7. Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi8. Minimal veya orta düzeyde endometriozis9. İmmünolojik faktörler10. Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi11. Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

2.1.1.4. Endometriyozis

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriyozis, endometrial dokunun, gland ve stroma olarak, uterus kavitesinin dışında yerleşmesine denir. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir.

Endometriyozisin fekunditeyi gerçekten etkileyip etkilemediği ve eğer etkiliyorsa bunu hangi mekanizmalarla yaptığı henüz netliğe kavuşmamıştır. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriyozis ile ilişkili infertilitede esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir.^{27,28}

Geleneksel olarak endometriyozis kaynaklı infertilite sorunu olan hastalara yaklaşım prensiplerini bekleme tedavisi, tıbbi tedavi ya da ciddi vakalarda cerrahi tedavi oluşturur. Medikal tedavilerle ilgili yapılan randomize çalışmaların fertilitate ile ilişkili sonuçları metaanalizlerle değerlendirilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; bu ilaçlardan hiçbirinin diğer bir ilaca ya da plaseboya üstünlüğü bulunmamaktadır.^{29,30}

Minimal ve hafif endometriyozis varlığında tedavi seçenekleri bekleme tedavisi, cerrahi tedavi, ovulasyon indüksiyonu + IUI (İntra Uterin İnseminasyon), IVF olabilir. İleri evre endometriyozisde tedavi seçeneği cerrahi tedavi ve IVF'i içerir. İkisini karşılaştıran randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Şiddetli semptomları olan için cerrahi en iyi başlangıç tedavisidir. Cerrahi sonrası hastanın yaşı, cerrahi başarısı ve fertilitateyi etkileyen ek faktör olup olmasına göre IVF-ICSI uygulanabilir. İleri ve asemptomatik vakalara cerrahi ya da IVF-ICSI uygulanabilir.

2.1.1.5. Tubal Faktör İnfertilitesi

Distal tubal hastalıkta hafif hasar veya minimal peritubal yapışıklık varlığında yaşı genç hastalarda cerrahi denense de ciddi hasar varlığında yardımcı üreme tekniği mutlaka uygulanmalıdır.³¹ Cerrahiye rağmen 1 yıl içerisinde gebe kalamayan olgularda, hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak yaşı ileri olan kadınlarda ve tekrarlayan distal tubal tıkanıklığı olan hastalarda yardımcı üreme tekniği tercih edilmelidir.

Şiddetli distal tubal hastalığı olan kadınlar IVF öncesi cerrahiden fayda görebilir. Uterin kavite ile bağlantısı olan hidrosalpinks varlığında (proximal açık, distal tıkalı)

IVF ile elde edilen gebelik ve canlı doğum oranları neredeyse yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir.³² Hidrosalpinks sıvısı inflamatuvar karakterlidir, embriyo ve endometriyuma toksik etki gösterebilir. IVF öncesi laparoskopik kornual blok yapılmasının IVF başarısını arttırdığı görülmüştür.³³

Proximal tubal tıkanıklık tanısı konulduktan sonra cerrahi denenebilir. Tubal cerrahi başarısızlığı durumunda, postoperatif 6-12 ay geçmesine rağmen gebelik oluşmamış ise IVF-ICSI denenmelidir.

Hem proksimal hem de distal tubal hasar varsa cerrahi başarısı çok düşük olacağından IVF-ICSI en uygun yöntemdir.

2.1.2. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

2.1.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir.

Öyküde dikkat edilmesi gereken konular şunlardır;

- Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar
- Siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti
- Yaş sorgulanır; yaş ilerledikçe fertilité oranı azalır.
- İnfertilite süresi; bu süre uzadıkça başarı şansı azalır.
- İlave sorumlu olabilecek medikal faktörler araştırılır.
- Koitus sıklığı; haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı % 83, haftada 1 veya daha az ise bu oran % 16'ya düşer.
- Koitus ile ilgili alışkanlıkları; vajinal lavaj, pozisyon vs.
- Geçirmiş olduğu hastalıklar
- Geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar)
- Sigara, alkol veya diğer madde kullanımları
- Tiroid hastalık semptomları, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparoni⁵

Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur. Fizik ve jinekolojik muayene aşağıdaki esaslara göre yapılmalıdır;

- Kilo ve vücut kitle indeksi

- Tiroid bezinde genişleme, nodül, hassasiyet
- Memede sekresyon ve özellikleri
- Artmış androjen bulguları
- Pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümesi veya kitle
- Vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı
- Adneksler veya cul-de-sac'da kitle, hassasiyet veya nodularite⁵

Kadın infertilitesinin sebebini belirlemede yapılan testler hormon profili, postkoital test (servikal mukusun değerlendirilmesi), bazal vücut ısısı takibi, endometrial biyopsi, luteal faz progesteron ölçümü (ovulasyonun değerlendirilmesi), USG, histerosalpingografi ve endikasyon varlığında histeroskopi ve laparaskopidir (uterus, tuba, over anatomisinin değerlendirilmesi).⁵

2.1.2.2. Laboratuvar Analizleri

- Hormonal testler
- Serolojik testler (HbsAg, Anti- HCV, Anti-HIV, RubellaIgG, Toxo-IgG)
- Hematolojik testler (Kan grubu, tam kan sayımı)
- Erkek için semen analizi, serolojik, hematolojik, gerekiyorsa hormonal testler, karyotip analizi ve genetik araştırmalar.
- Ayrıca USG ile yapılan değerlendirmede; Over boyutları, yeri, şekli, yapısı, polikistik over varlığı
- Endometrial kalınlık, görünüm
- Myom varlığı
- Konjenital anomali, diğer anormalliklerin varlığı
- Hidrosalpenks, pelvik sıvı birikimi araştırılır.

Hormon profili normal sonuçları:

E2 < 80 pg/ml

FSH<12

LH<5 IU / l

Progesteron < 1 ng/ml

Tedavinin başarısında overlerdeki foliküllerin sayısı, fonksiyonu ve kalitesi çok önemlidir.

2.1.3. IVF Öncesi Değerlendirme

IVF öncesi; over kapasitesi, erkek faktörü, enfeksiyöz hastalıkların taranması, transfer testi ve uterusun değerlendirilmesi yapılmalıdır.

2.1.3.1. Over Kapasitesi

Over kapasitesi testinin prognostik önemi vardır ve IVF planlanan her kadına yapılmalıdır. Over cevabı 3. gün FSH seviyeleri ile ters orantılı olduğu için sonuçlar uygun tedavi rejimini seçmek ve gonodotropin dozunu belirlemek için önemlidir.

2.1.3.2. Erkek Faktörü

IVF öncesi sperm tahlili tekrarlanmalıdır. Total motil sperm sayısı ICSI'nin önerilip önerilmeyeceğini belirler.

2.1.3.3. Enfeksiyöz Hastalıkların Taraması

IVF başarısını azaltabilecek ya da gebe kalınan siklusda spontan düşük riskini artırabilecek fark edilmemiş Klamidya enfeksiyonunu saptamak için rutin tarama yapılmalıdır.³⁴⁻³⁶ Her iki partnerin HIV, hepatit B, hepatit C enfeksiyonu açısından rutin taramaları klinik ve laboratuvar ekibin korunması, IVF sonucu elde edilecek fetusun korunması ve dondurulmuş embriyolar arasında çapraz kontaminasyon olmaması açısından da önerilmektedir.

2.1.3.4. Uterusun Değerlendirilmesi

Submüköz myomlar veya endometrial polipler implantasyonu etkileyebilir ya da gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkileri olabilir. Bu yüzden uterin kavite çok iyi değerlendirilmelidir. Yaklaşık 6 aylık normal bir histerosalpingografi varsa yeterlidir. Eğer uterin kavite hiç değerlendirilmemiş ise ya da daha önceden değerlendirilmiş ve uterin patolojiden şüphelenilecek bir durum söz konusu ise sonohisterografi veya ofis histeroskopi endikasyonu vardır.

2.1.3.5. Deneme Embriyo Transferi

Deneme embriyo transferi uterin kavite derinliğini ve en başarılı ve atravmatik embriyo transferini saptamak için uygulanır. Gözlemler kaydedilmelidir. Randomize ve

kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar deneme embriyo transferlerinin zor embriyo transferi sıklığını azaltarak IVF başarısını arttırdığını göstermektedir.³⁷

2.2. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Ovulasyon indüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonunda amaç uni-bi foliküler gelişimin sağlanmasıdır. Yardımcı üreme tekniklerinde uygulanan kontrollü overyan hiperstimülasyonda ise overlerden mümkün olduğunca çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmesi amaçlanır. Her olgu için en yüksek başarının elde edilebileceği, bireysel özellikler, endokrinolojik tablo ve yaş gibi kritik faktörler gözönüne alınarak uygun kontrollü overyan hiperstimülasyon protokolü seçilmelidir.

Önceki ovulasyon indüksiyonu veya overyan hiperstimülasyona verilen over cevabı da değerlendirilmelidir. Tedaviye başlangıçta ilaç dozu geleneksel olarak yaş, bazal FSH, BMI, antral folikül sayısına göre ayarlanmaktadır. Örneğin antral folikül sayısı >10, polikistik overli, BMI <27, hCG günü E2 düzeyi >4500 pg/ml olan, hikayesinde hiperstimülasyon sendromu olan hastalarda hiperstimülasyon riski yüksektir.

Başlangıç dozlarının belirlenmesinde:

- Kadının yaşı
- USG ile belirlenen over rezervi
- Bazal FSH, E2
- Vücut kitle indeksi
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Overlerde kist veya kitle varlığı
- Daha önceki tedavilere verdiği yanıt gözden geçirilmelidir.

Over yetmezliğinin gelişeceği hastalarda FSH seviyeleri yükselmiş, ancak östradiol seviyesinde değişiklik olmamıştır. Siklüsün 3. gününde FSH seviyelerinin 15 IU/l'den düşük olması istenir.⁵

Tüm bulgular değerlendirildikten sonra tedaviye başlanır. Yeterli ve kaliteli folikül oluşumunu sağlamak amacıyla tedavi bireyselleştirilmelidir.

2.2.1. Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan İlaçlar

2.2.1.1. Klomifen Sitrat

Oral kullanılan nonsteroidal bir ilaçtır. Kimyasal adı 2-(p-(2-kloro-1,2-difenilvinil) fenoksi) trietilamin dihidrojen sitrattır. 50 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Kimyasal olarak östrojenle yapısal benzerliği vardır, zayıf östrojenik aktivite gösterir. Östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösterir, farklı olarak reseptörlere çok uzun süre bağlı kalır. Reseptörler tutulur, hipotalamus ve hipofiz dolaşımdaki östrojene yanıt veremez, östrojenin negatif feed-backi bozulur. GnRH salgılanması aktive olur. GnRH frekansı ve amplitüdü artar. FSH ve LH sekresyonu artar. Hayvan çalışmalarında Klomifen sitratın hipofizde GnRH'dan bağımsız olarak gonadotropin sekresyonunu arttırdığı da gözlenmiştir. Uterus, serviks ve vaginada ise antiöstrojenik etki gösterir. Bu antiöstrojenik etkinin infertilite tedavisinde anlamlı olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Klomifenin uzun yarılanma ömrü teorik olarak önemlidir. Oral alınan dozun % 51'i 5 gün içinde atılır, 50 mg'lık tek dozdan bir ay sonra bile plazmada bulunması olumsuz etki oluşturabilir. İn vitro koşullarda luteal granüloza hücrelerinden progesteron salgılanmasını inhibe etmektedir, bu etkisini antiöstrojenik etkisiyle LH reseptörlerini azaltarak gösterir. Hayvan çalışmalarında teratojenik olabileceği gösterildiğinden gebelik şüphesi varsa kullanılmamalıdır. Basit, ucuz ve nisbeten güvenilir bir tedavi yöntemidir. Klomifen tedavisinin en uygun olduğu hastalar hipofiz-over aksı intakt olan anovulatuvar ve/veya luteal faz yetmezliği olan kadınlardır. Özellikle luteal faz yetmezliğinin nedeni foliküler fazda FSH eksikliğine bağlı ise sonuçlar başarılıdır. Bu hastalarda Klomifenin luteal fazı uzatmaması ve hastanın gebelikle ilgili anksiyetesine engel olması progesterona olan üstünlüğüdür. Galaktore ve hiperprolaktinemi dışında tüm anovulatuvar hastalarda, ayrıca nedeni açıklanmayan infertil çiftlerde Klomifen denebilir.

Tedavi siklüsün 3. veya 5. günü başlanır, 5 gün kullanılır. Ultrasonografi ile folikül boyutları da takip edilerek (18-20 mm'ye ulaştığında) 5000-10000 IU hCG uygulanabilir. hCG uygulandıktan 36 saat sonra gınaşırı koitus önerilir veya 34-36 saat sonra intratuterin inseminasyon yapılır. E2 düzeyi 2000 pg/ml nin üzerinde, 14 mm'den büyük 3-5 folikül veya 5 mm'den büyük 10'dan fazla folikül varlığında ovarian hiperstimülasyon sendromu riski nedeniyle hCG yapılmamalıdır. Folikül gelişimi sağlanmaz ise sonraki siklуста doz 50 mg arttırılabilir maksimum 150 mg'lık doz

kullanılabilir. Yeterli dozda 3-4 ay kullandıktan sonra ovulasyon olmasına rağmen fertilizasyon sağlanamıyorsa tedavi değiştirilmelidir.

Uygun seçilmiş vakalarda ovulasyon oranı % 80, gebelik oranı % 40'tır. Çoğul gebelik oranı % 5'tir ve tamamına yakını ikiz gebeliktir. Abortus oranları normal gebeliklerle aynıdır. Yan etkiler vazomotor reaksiyon (% 10), abdominal gerginlik (% 5), göğüslerde gerginlik (% 2), bulantı kusma (% 2), görme bozuklukları (% 1,5), baş ağrısı (% 1), saçlarda kuruma ve dökülme (% 0,3) dir. Bu semptomlar ilacın kesilmesinden sonra en fazla 1-2 haftada kaybolur.⁵

2.2.1.2. Gonadotropinler:

2.2.1.2.1. hMG(Human menopozal gonadotropin)

Postmenopozal kadınların idrarından elde edilir, 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren ampulleri vardır. Oral yolla inaktiftir, IM kullanılır. Tedavi siklüsün 3. günü genellikle 75 IU'lık dozla başlar. 7. gün hasta tekrar değerlendirilerek doz ayarlaması yapılır. En iyi sonuçlar tedavi ~10 gün sürdüğünde alınır. Yeterli folikül olgunlaşması sağlandığında hCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlanır. Hiperstimülasyon riski E2 düzeyi 2000 pg/ml' nin üzerine çıktığında yükselir. Klomifen kullanılan siklüslerde folikül çapı 18-20 mm, hMG siklüslerinde ise 16-18 mm 'ye ulaştığında hCG uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. hCG uygulamasından ~36 saat sonra ovulasyon olur. Kural olarak hiperstimülasyon folikül sayısının artması ile ilişkilidir. Uyarının minimum hedefi 17 mm çapında bir folikül ve 14 mm veya daha büyük çaplı en az 3-4 folikül ve her folikül için 200 pg/ml östradiol seviyesidir. Matür folikül başına 400 pg/ml düzeylerinden daha yüksek östradiol değerleri bulunduğu, iki veya daha çok folikül >16 mm, dörtten fazla folikül >14 mm veya birçok orta (9-16 mm) veya küçük (<9 mm lik) folikül varsa hCG uygulanmamalıdır. hCG 'nin 2 komponenti vardır. İlkinin yarı ömrü 6 saat, ikincinin 24 saattir. 10000 IU'lık hCG dozu yapıldığında gebelik oluşuncaya kadar korpus luteumun devamını sağlar. Sadece hCG kullanımına ait herhangi bir yan etki yoktur. Fakat ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda hCG uygulanmasından sonra oluşan hiperstimülasyon sendromundan kaçınılmalıdır. hCG günü endometrium kalınlığının 8 mm veya daha fazla olması prognozu olumlu etkiler. 6 aylık tedavinin sonra kümülatif gebelik oranı % 40'tır, çoğul gebelik oranı iyi monitorizasyonla % 10, abortus oranı % 25'tir. hMG 'nin yan etkileri

çoğul gebelik, artmış abortus ve erken doğum olasılığı, göğüslerde hassiyet, enjeksiyon bölgesinde hiperemi ve ödem, depresif değişiklikler, hiperstimülasyon sendromudur.⁵

3-6 hMG siklusünde başarısız olunmuşsa yardımcı üreme tekniklerine geçilmelidir.⁵

2.2.1.2.2. Saf FSH (u-FSH)

Ürofollitrofin olarak da bilinir. 75 IU FSH ve 1 IU' den daha az LH içerir. LH dozunun sınırlanması ovarian cevabın androjenik komponentinin stimülasyonunun azaltılmasını sağlar. Polikistik over sendromlu hastalarda, saf FSH kullanımının hMG kullanımına göre koruyucu olmadığı gözlenmiştir. Önemli olan uygun dozların dikkatli kullanımıdır. Ayrıca bu hastalarda luteal faz hCG yerine progesteronla desteklenmelidir.

Yan etkiler çoğul gebelik, artmış abortus ve erken doğum olasılığı, göğüslerde hassasiyet, enjeksiyon bölgesinde hiperemi ve ödem, depresif değişiklikler, hiperstimülasyon sendromudur.⁵

2.2.1.2.3. İleri Derecede Saflaştırılmış FSH (u-FSH HP)

Postmenopozal idrarın diğer tüm kontaminant proteinlerden arındırılmış halidir. Yalnızca 75 IU FSH aktivesine sahiptir < 0,001 IU LH içerir.⁵

2.2.1.2.4. Rekombinant FSH (r-FSH)

Çin hamsterinin over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilir. Hiçbir yabancı protein içermediğinden SC uygulanabilmektedir. LH aktivitesi yoktur.⁵

2.2.1.3. GnRH Analogları

Endojen reproduktif hormonlar baskılanarak, normogonadotropik anovulatuvar kadınlarda hipogonadizm oluşturulması amacıyla kullanılır. GnRH analogunun midluteal fazda başladığı uzun protokolda senkron uniform tarzda folikül gelişimi sağlanırken, LH'nin erken ve kontrolsüz yükselmesi de önlenmektedir. Ayrıca GnRH analogunun kullanım süresinin uzatılabilmesi tedavinin istenildiği şekilde programlanmasını sağlar. Böylece östrojen, androjen ve gonadotropinleri yüksek kadınlarda bu hormonların folikül gelişimine ve ovulasyona olumsuz etkisi önlenmiş olur. Prematür LH etkisi, lokal androjen fazlalığı ortadan kaldırılır. Uzun protokollerin

dezavantajı endojen gonadotropinlerin baskılanması nedeniyle folikül gelişiminin sağlanması amacıyla kullanılan gonadotropin dozunun artmasıdır. Günümüzde minidoz şemasıyla yeterli down-regülasyon sağlandığından standart dozlar kullanılmamaktadır. Over rezervi suboptimal düzeyde olan hastalarda over üzerindeki baskılayıcı etkinin azaltılması amacıyla minidoz veya ultraminidoz şemaları kullanılabilir. Leuprolide asetat, busarelin, nafarelin kullanılabilir. Leuprolide asetat günde bir kez 0,5 mg dozunda SC uygulanır. 14 gün süre ile kullanıldıktan sonra oluşan adet kanamasının 2. günü gonadotropinlere geçilir. GnRH analogu kullanımından sonra E2 düzeyinin 50 pg/ml'den düşük bulunması, USG de ölçülen endometrium kalınlığının 5mm'den büyük olmaması yeterli down-regülasyonu gösterir. Menstüel kanamanın başlaması da down-regülasyonu teyid eder. İlaç ilk verilmeye başlandığında oluşabilecek olan alevlenme etkisini azaltmak için tedaviye midluteal fazda başlamak uygundur. Foliküler fazda bu reaksiyonun şiddeti fazladır. Bu nedenle folikül kistleri görülmesi ve E2'nin baskılanmaması riski yüksektir. 14 günlük kullanıma rağmen baskılanmanın sağlanamadığı durumlarda analog tedavisine devam edilerek bir hafta aralarla E2 düzeyi izlenir veya doz artırılabilir. GnRH analogu uygulanan sıklarda ovulasyonlardan sonra luteal faz desteği gerekir. Bu amaçla ovulasyondan sonraki 3 ve 6. günlerdeki 2 kez 2000 IU hCG veya intravaginal olarak progesteronun krem formları 50-100 mg günde 2-4 kez veya 200 mg 2-3 kez ya da IM olarak günde 50 mg progesteron uygulanmaya başlanır ve gebeliğin 12. haftasına kadar devam edilir. GnRH analogların yan etkileri sıcak basmaları, uykusuzluk, duygulanım değişiklikleri, vaginal kuruluk, göğüslerin küçülmesi, kemik kaybı, disparonidir.

2.2.1.4. Kombine Tedaviler

Ovulasyon indüksiyonunda tedavinin başarısını artırmak amacıyla ek olarak bazı ilaçlar kullanılabilir.

Deksametazene: Hiperandrojenemik olgularda kullanılabilir. Dozu 0,5 mg/gündür.

Bromokriptin: Hiperprolaktinemili olgularda 2,5-5 mg/gün dozunda tedavinin ilk haftasında başlanıp ovulasyon veya gebelik sonucu elde edilene kadar devam edebilir. Yan etkileri bulantı, kusma, nasal konjesyon, baş ağrısı, azalmış kan basıncıdır.

Metformin: Polikistik over sendromlu hastalarda 2x500-850 mg dozunda kullanılabilir.

2.2.2. Kontrollü Overyan Hipersimilasyon Protokolleri

2.2.2.1. Doğal Siklus

İlk IVF gebeliği uyarılmamış doğal sıklustan toplanan oositler ile elde edilmiştir.⁷ Ancak doğal sıklusta bir oosit ve bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik elde edilme şansı düşüktür.³⁸⁻⁴¹

2.2.2.2. Klomifen Sitrat

3. gün başlanan 100 mg Klomifen sitrat 5-8 gün kullanılır, normal ovulatuvar kadında 2 veya fazla folikül geliştirir. Düşük maliyet, az monitörizasyon gerekliliği yüzünden dost IVF tedavi rejimi gibi görünmektedir.

2.2.2.3. Klomifen sitrat ve Eksojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi

5 gün 100 mg /gün Klomifen sitrat tedavisine gonadotropin eklenmesi tek başına Klomifen tedavisine göre daha başarılıdır.

2.2.2.4. GnRH agonistleri (GnRH-a)

GnRH agonistleri, deneysel ve klinik çalışmalarda tekrarlayan in vivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH'da ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ile hipofizer desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki azalma GnRH-a kullanımı oldukça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi en azından LH için doza bağlıdır. Yine doz ve formülasyona bağlı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH-a refrakter bir period oluşur. GnRH-a'nin bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır.^{42,43}

Bir önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanan GnRH analogu ile hipofizer down regülasyon oluşturulur. Overlerin baskılanmasını takiben gonadotropin uyarısı ile folikül gelişimi sağlanır. Böylece senkron folikül gelişimi uyarılırken, LH'nın erken ve kontrolsüz yükselişi engellenir.⁴⁴

Genellikle adetın 21. günü başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu uygulanır.

Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm'den büyük folikül yoksa, E2 düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer

desensitizasyonun tamamlandığı düşünülür, GnRH analoguna ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise kullanım süresi E2 düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye dek uzatılır.

Tedavi sürecinde serum E2 düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığının göstergesidir. Tedavinin 5-6. gününde ölçülen 100 pg /ml seviyesi dozun yetersiz olduğunu düşündürür, doz artışı yapılmalıdır. 3 gün aralıklarla E2 düzeyi (her bir 14 mm boyutundaki folikül için 150-200 pg/ml) ve ultrasonografi ile folikül büyümesi takip edilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül elde etmektir. Son foliküler maturasyon için 5000-10.000 IU hCG İ.M uygulaması yapılır. Benzer etki için rekombinant hCG yaklaşık 250 µg dozunda geliştirilmiştir ve şu anda kullanımdadır.⁴⁵

En iyi gebelik sonuçlarının endometrial kalınlık 8-9 mm ve trilaminar (üç katlı görünüm) oluştuğunda elde edildiği bilinmektedir. hCG günü transvajinal ultrasonografi ile ölçülen kalınlık 6-7 mm altında ise sonuçların olumsuz olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.⁴⁶ Aşırı endometrial kalınlık (14 mm üzeri) varlığında kötü prognozla ilişkilidir.

Kullanımdaki GnRH agonistleri;

a) Leuprolid asetat: En sık kullanılan formdur. Ciltaltı enjeksiyon şeklinde 1.0 mg/gün dozunda, 10-14 gün süresince menstrüasyon başlayana dek uygulanır, kullanıma ara verilmeden gonadotropin tedavisi başlangıcı ile dozu günlük 0.5 mg 'a düşürülür.

b) Nafarelin asetat: İntranasal uygulanır.

c) Buserelin asetat: Diltaltı veya intranasal kullanılır.

d) Triptorelin asetat: Ciltaltı uygulanır.

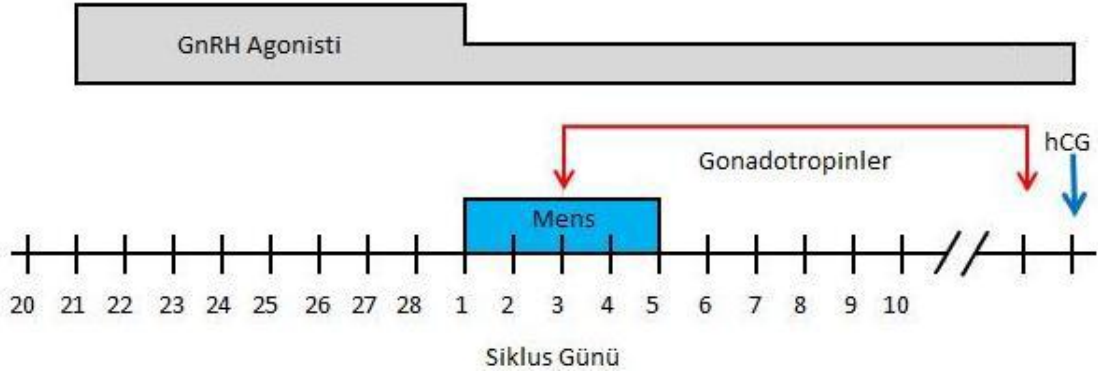
2.2.2.4.1. Uzun Dönem GnRH-a Protokolü

Önceki siklusun luteal fazında ve erken foliküler fazda GnRH-a verilmesi ile hem hipofizer hem de over desensitizasyonu elde edilir. GnRH-a enjeksiyonuna hCG verilene dek devam edilir. Randomize çalışmaların metaanalizinde GnRH-a'nun IVF iptal oranını düşürdüğü, oosit sayısını ve klinik gebelik oranlarını arttırdığı

bulunmuştur. Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber metaanaliz çalışmalarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir.⁴⁷ Hipofizer desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoga, siklusta ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre değişir.⁴² Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 5. GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar

GnRH analogu	Standart doz	Mikrodoz	Ultramikrodoz
Leuprolide asetat	2-1 mg	1-0,5 mg	0,5-0,25 mg
Nafarelin asetat	1200-600 µg	800-400 µg	400-200 µg
Buserelin asetat	900-450 µg	600-300	

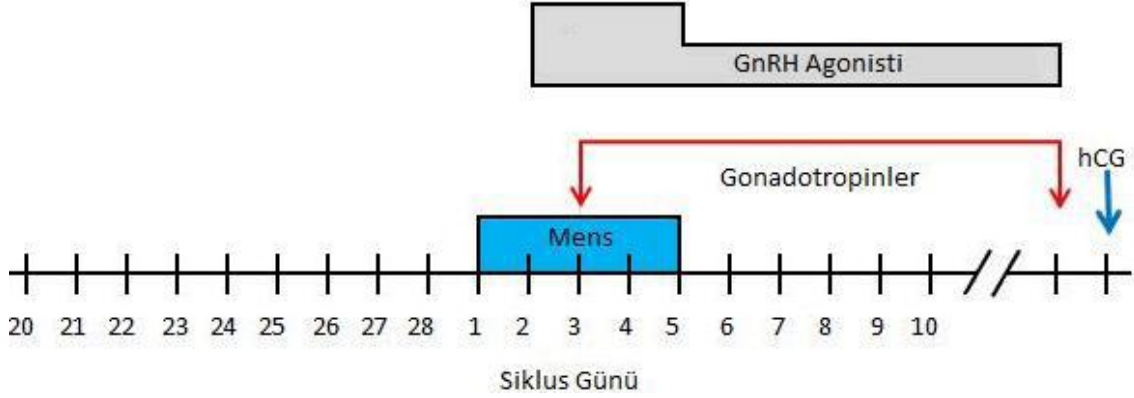


Şekil 2. GnRH agonisti ile uzun protokol

2.2.2.4.2. Kısa Dönem GnRH-a Protokolü

Kısa veya flare protokoller; Kısa protokolde gonadotropinlerin flare-up etkisinden yararlanır. GnRH analoglarını ilk verilişini takiben dolaşımdaki LH seviyelerinde yaklaşık 400, FSH seviyelerinde ise yaklaşık 40 kat artış olur buna Flare-up etkisi denir. Hem uzun dönemli bir GnRH agonistinin ilk baştaki agonistik etkisini hem de daha uzun tedavi döneminde uyarılan endojen gonadotropin salgısındaki baskılanmayı sağlaması açısından uygun alternatif yaklaşımlardır.^{48,49} Özellikle kötü over kapasitesi olduğu düşünülen kişilere GnRH uygulama süresinin kısa veya dozunun azaltılması uygun stratejilerdir. Kısa protokolde GnRH-a adet 2-4. günü verilir, daha sonra dozu azaltılır ve gonadotropin enjeksiyonu adet 3. günü başlanır. Eğer gerek olursa gonadotropin dozunda ayarlamalar, hCG zamanı tıpkı diğer protokollerde ki gibidir.

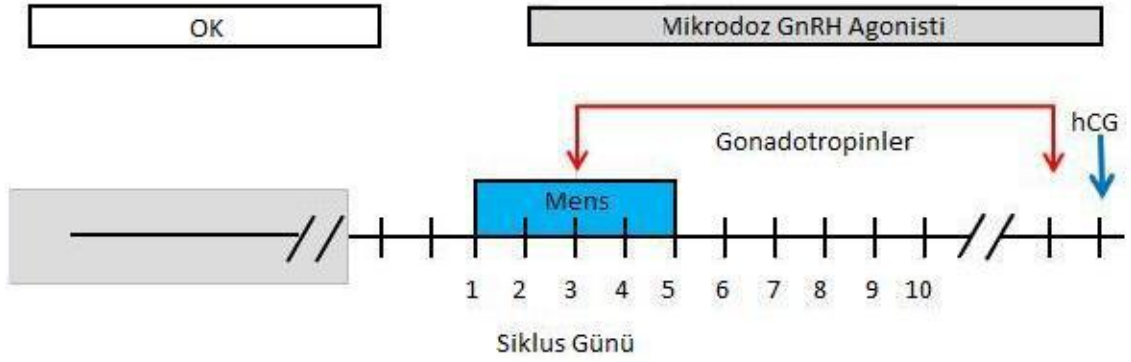
Kısa ve uzun protokolleri karşılaştıran yedi adet klinik çalışmayı içeren meta analizde her iki grupta da benzer siklus iptali ve gebelik oranları saptanmıştır.^{50,51}



Şekil 3. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller

Ultra kısa GnRH agonist protokolü; flare etkiyi stimüle etmek için agonist tedavisi 3 gün boyunca verilir ama daha sonra kesilir; tedavi sadece gonadotropin ile devam edilir. Kısa ve uzun protokollere göre erken LH artışı daha sıktır. Ultrakısa protokol kısa ve uzun protokollere göre daha düşük başarı oranına sahiptir.^{52,53}

Oral kontraseptif mikrodoz flare-up protokolü; kısa protokolonun bir çeşitidir. Oral kontraseptif ile ovarian baskılanmayı takiben adet 3. gününden itibaren mikrodoz leuprolide asetat (günde 2 kez 40 mikrogram) tedavisi başlanır. Gonadotropin başlanması ve hCG zamanlaması diğer protokollerle aynıdır. Bu protokolün kısa protokole göre avantajı bu rejimde serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında bariz artış olmamasıdır. Bunun nedeni GnRH agonisti miktarının az olması ve oral kontraseptif sebebiyle corpus luteumun baskılanmış olmasıdır. Oral kontraseptif - mikrodoz flare protokolü, serum FSH seviyeleri dramatik olarak yükselmiş ve daha önce kötü cevap verdiği bilinen kadınlarda, daha önce unilateral oofektomize olmuş veya over cerrahisi geçirenlerde uygun tedavi yaklaşımıdır. Bu hasta grubunda daha düşük siklus iptal oranları, daha yüksek tepe estradiol düzeyleri, transfer oranları ve en önemlisi daha cesaretlendirici klinik ve devam eden gebelik oranları sağlanmaktadır.^{54,55}



Şekil 4. Oral kontraseptif mikrodoz flare-up protokolü

2.2.2.5. GnRH Antagonisti Kullanımı

Önce uyarıcı sonra inhibe eden GnRH analoglarının aksine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, hızlıca gonadotropin salgısını inhibe eder.

Agonistlere göre avantajları;

- Agonistlere göre tedavi süresi daha kısadır.

- Kullanımdaki amaç LH pikini engellemek olduğundan foliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde) kullanılır. Böylece E2 seviyesi artışı engellenmez.^{56,57}

- Agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığından kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır.

- Folikül kisti flare etki olmadığı için gelişmez.

- OHSS riski daha azdır.⁵⁷

GnRH'nin sentetik analogları olan bu ilaçlar pituitar GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar ancak GnRH reseptör çapraz bağlanmasını ve dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde ilk flare up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve reversible supresyon yaparlar; desensitizasyon periodu gerektirmezler.^{58,59} Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır.⁶⁰ Şimdiye dek 3 jenerasyon antagonist kullanılmıştır. İlk ikisi histamin salınımı yaptıklarından geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde inflamasyon (1. jenerasyon) ya da sadece lokal reaksiyona (2. jenerasyon) neden olmaktadır. Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi az olup,

antioovulatar etkisi 2. jenerasyona eşdeğerdir. Üçüncü jenerasyon antagonistlerden üzerinde en çok çalışılanları cetrotrelax [Cetrotide (Serono)] ve ganirelix [Antagon veya Orgalutron (Organon)]'tir.

2.2.2.5.1. Multiple Doz GnRH Antagonisti Kullanımı

Gonadotropin tedavisine başlandıktan yaklaşık 5-6 gün sonra en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaştınca, E2 seviyesi 500 pg/ml üzerinde ise 0,25 mg/gün dozunda ciltaltı enjeksiyonu şeklinde yapılır. 96 saat LH pikini geciktirecek cetrotrelaxın 3,0 mg'lık tek enjeksiyon formu, günlük kullanım kadar rahat doz ayarlamasına izin vermez. Foliküler maturasyon, hCG gününe kadar gonadotropin dozuna ek günlük antagonist dozu uygulanarak takip edilir. Antagonist dozu bazı hastalarda LH düzeyinde aşırı baskılanma yaratacağı için tedaviye hMG ile devam edilmesini öneren çalışmalar vardır.⁶¹

Orta foliküler fazdan (siklusun 5 ya da 6. günü) başlayarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonisti enjeksiyonları yapılır.⁶² Antagonist verilmesinden sonra ganirelix için 4, cetrotrelax için 6 saat içinde pituitar supresyon tamamen etkin olup, LH seviyesi % 74 oranında düşerek <1-2 IU/l seviyesine iner.⁶⁰ Ganirelix ve cetrotrelaxle yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur.⁶³ GnRH antagonistini önde giden folikül boyutuna göre başlamanın, sabit günde başlamak kadar etkili olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur.⁶⁴

2.2.2.5.2. Tek Doz GnRH Antagonisti Kullanımı

Normoovulatar kadınlarda tek ve büyük doz antagonistin geç foliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulundu.⁶² Cetrotrelaxle 3-5 mg sc dozla⁶⁵ LH artışı 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir. Buna göre antagonist 8. günde ya da over cevabı hızlı ise daha önce kullanılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci büyük doz ya da günlük 0,25 mg'lık dozlar verilebilir.⁶⁶ Geç foliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovülasyona kadar olan oosit gelişimini engellemediği görülmüştür.⁶⁵

GnRH antagonistleri ile GnRH-a uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. En azından çok merkezli çalışmalarda over folikül sayısı,

toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur.⁶⁷ Foliküler gelişim açısından bakıldığında agonist siklulara göre antagonist siklularda foliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve östradiol seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür.⁶⁰ Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun ve 3. jenerasyon antagonistlerin klinik toleransının yüksek olması antagonist protokolünün avantajlarıdır. Ayrıca kullanılan eksojen gonadotropin miktarının, OHSS sıklığının ve toplam maliyetin az olması da ek avantajlarıdır.

2.3. Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon Monitorizasyonu

Ovulasyon indüksiyonu için verilecek ilaç dozu over rezervi değerlendirilerek ayarlanır. Burada ilk olarak yaş ve daha önceki tedavilerden alınan cevap önemlidir. Monitörizasyon kan E2, FSH, LH, progesteron düzeylerinin ölçülmesiyle ve overlerin ultrasonografik olarak incelenmesiyle yapılır. İlk olarak indüksiyonun 8. gününde USG ve kan E2 düzeyleri ile değerlendirme yapılarak buna göre gonadotropin dozu ayarlanır. Bundan sonra günlük veya iki günde bir yapılan kontrollerle hCG uygulama kriterleri sağlanıncaya kadar tedaviye devam edilir. Foliküllerin günlük 1-2 mm büyümesi beklenir. Matür folikül ölçümü için 18-19mm'lik büyüklük kabul edilir. Eğer >17 mm'lik 3 folikül oluşmuş ise 10000 IU hCG uygulaması ve 36 saat sonra da transvaginal USG yardımıyla folikül aspirasyonu yapılır. Takipte önemli olan E2 ve USG'dir. Fakat bunun yanısıra polikistik overli, bazal LH düzeyi veya LH/FSH oranı yüksek olan hastalarda veya LH pikinin, dolayısıyla ovulasyon zamanının saptanmasında LH düzeyi takibi de yapılabilir.⁵

Eksojen gonadotropin stimülasyonuna yetersiz cevap 4 veya daha az folikül oluşması ile veya östrodiol seviyelerinin < 500 pg/ml ile belirlenir. Tedavi öncesi değerlendirme 3. gün FSH düzeyi 15 IU/I' den az olanlarda IVF ile gebelik oranı % 24, 15-24,9 IU/I olanlarda % 13.6, 25 IU/I veya daha yüksek olduğunda % 10'dur. Son grupta devam edebilen gebelik oranı sadece % 3,6'dır. Yüksek bulunan bazal östradiol seviyeleri de düşük gebelik oranları ile ilişkilidir. Bazal hormon düzeyleri değerlendirilirken varolan folikül ile ilişkili yüksek östradiol FSH 'yı baskılayabilir, bu nedenle yalnız FSH bakılması klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Stimülasyonlu siklularda elde edilen başarılı gebelik oranı 3 doğal siklulüne eşdeğerdir, doğum oranı ise 2 kat artar.⁵

2.4. Folikül Aspirasyonu

hCG enjeksiyonunu takiben 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu (oocyte pick-up, OPU) gerçekleştirilir. Transvajinal ultrasonografi eşliğinde intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi ile toplanması standart işlemdir.⁶⁸ Profilaktik antibiyotik tedavisi verilebilir ancak enfeksiyon riski düşüktür. Vajen steril serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenir. Yaralanmayı önlemek için mesanenin boş olduğundan emin olunmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılmalıdır. 16-17 G'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde foliküllere girilerek sıvı ve oositler toplanır. 10 mm'den büyük foliküllerin toplanması için birkaç kez overe girilmesi yeterli olur.

Boş folikül sendromu yeterli folikül boyut gelişimine rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesi durumudur. hCG enjeksiyonunun yapılmadığını veya etkisiz olduğunu düşündürür. Tek overden oosit çıkmaması halinde siklusu kurtarmak için hCG dozu tekrar edilerek 36 saat sonra diğer overdeki foliküller aspire edilmelidir.⁶⁹

Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür. En sık iğnenin geçtiği lateral fornikslardan kanama oluşur. Tamponlama ile durur. Nadiren komşu organ (barsak, mesane, damar) yaralanmaları oluşabilir. Özellikle endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir.⁷⁰

2.5. Fertilizasyon

Fertilizasyon özellikle erkek faktörü ve düşük fertilizasyon ihtimali varsa konvansiyonel mikroiñseminasyon ya da ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) ile sağlanabilir. Erkek faktörü infertilitesi olan IVF çiftlerin yaklaşık % 80 kadarında ICSI yapılmıştır.

Oosit toplanmadan hemen önce ya da sonra masturbasyonla ile semen örneği alınmalıdır. Sperm hazırlamak içinde 2 yöntem kullanılır. Yüzme (*swim-up*) ve yoğunluk gradienti santrifugasyon (*density gradient centrifugation*) yöntemleridir. Her iki yöntemde inseminasyon için yüksek hızdaki hareketli spermleri saptayabilirse de ikinci yöntem ayrıca şekil olarakta normal olanları ayırır.^{71,72} Ayrılan spermler daha

sonra kapasitasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren mediumda 0,5-4 saat inkubasyona bırakılır.

Her oosit 50-100 bin hareketli sperm ile beraber 37°C, % 5'lik karbondioksitli ve % 98'lik nemli ortamda 12-128 saat kadar bekletilir. Akrosom reaksiyonu zona pellusidayı geçmek için şarttır ve sperm ile zonanın teması ile ortaya çıkmaktadır. Sperm penetrasyonu ile kortikal reaksiyon ortaya çıkarak diğer spermlerin geçişine nisbeten daha dirençli bir yapı oluşturur. Konvansiyonel IVF tekniği de % 50-70 arasında fertilizasyon sağlar.

ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu); spermlerin zona pellusidayı geçme ihtiyaçlarını ortadan kaldırmak için geliştirilmiş tekniktir.

2.5.1. Sperm Toplama Teknikleri

Ejakulat olmadığında (aspermi) veya spermin nadir ya da hiç olmadığında (azospermi) fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermlere ulaşmak için bazı yöntemler mevcuttur. Azospermi duktal tıkanıklığa (obstruktif) veya Sertoli-cell only sendromuna, maturasyon duraklamasına veya hipospermatogeneze (nonobstruktif azospermiye) bağlı olabilir.

Şiddetli sperm sorunu olanlarda ICSI öncesi genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Retrograd ejakulasyonu olanlarda, internal sfinkteri kontrol etmek amacıyla sempatomimetikler verilebilir. Bu tedavi başarısız olursa sperm masturbasyon sonrası mesaneden elde edilebilir.

Vibratuar uyarı ve elektroejakulasyon; psikojenik ejakulasyon sorunu olanlarda veya spinal kord hasarlarında (T6 altında) vibratuar uyarı çoğu zaman etkilidir. Rectal prob ile elektrik uyarısı elektroejakulasyon yöntemidir. Elektroejakulasyon vibratuar uyarıya yanıt vermeyen ve retroperitoneal cerrahi geçirenlerde uygulanabilir.^{73,74}

Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu: (PESA) Uygun bir iğne ile perkutan kutanöz epididimal sperm aspirasyonu ile sperm elde edilmeye çalışılır. Bu işlem körlemesine yapılan tehlikeli bir ponksiyon olması ve epididimin vasküler olması nedeniyle komplikasyon gelişmeye eğilimli bir yöntemdir.

Mikroskobik Epididimal Sperm Aspirasyonu: (MESA) Üreme kanalı obstrüksiyonlu hastaların genişlemiş tübülünden mikroskobik olarak aspirasyonla sperm elde etme yöntemidir.

Testiküler Sperm Ekstraksiyonu ve Aspirasyonu: (TESE) Nonobstruktif azospermilerde ve epididimal sperm aspirasyon tekniğinin uygulanamadığı durumda uygulanır. Açık mikrocerrahi sperm eldesi, perkutanöz biyopsi ve testis aspirasyonu yöntemleri vardır. Mikrocerrahi açık teknik kullanılarak erkeklerin büyük bir kısmından hatta nonobstruktif olanlardan bile sperm elde edilmektedir.

Nonobstruktif azospermilerde TESE en uygun oosit toplama günü veya herhangi bir gün içerisinde yapılmaktadır.

2.5.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

Tek bir sperm çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanır. ICSI tekniğinde sperm ve oosit hazırlandıktan sonra mikroaletlerle önce sperm immobilizasyonu, sperm pipete çekilmesi, holding yardımıyla oositin tutulması pozisyon verilmesi ve son olarakta sperm oosit içine yerleştirilmesi ile gerçekleşir.

ICSI tekniği IVF ile fertilizasyonun büyük oranda düşük ya da başarısız olacağı düşünülen, önceki IVF denemelerinde fertilizasyon olmayan, kötü sperm parametrelerine sahip ya da testis veya epididimden cerrahi yolla sperm elde edilebilen hasta grubu için uygulanmaktadır.

ICSI Endikasyonları;⁷⁵

1. Şiddetli oligo-astheno-teratozoospermi
2. Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü veya fertilizasyon sağlanamayanlarda
3. Cerrahi olarak sperm elde edildiği durumlar (MESA ya da TESE ile elde edilmiş olması)
4. Preimplantasyon genetiği planlanan durumlar
5. Antisperm antikorları
6. Sperm oosite bağlanma ve penetrasyondaki problemler

2.6. Embriyo Transferi

Embriyo transferi en sık fertilizasyondan sonraki 3. günde yapılır. İdeal 3. gün embriyo, eşit boyutlarda 6-8 hücreye sahip ve hiç sitoplazmik fragmentasyonu olmayandır. Embriyo transferinde en önemli faktör zamanlama ve tekniktir. Zamanlama olarak 3. gün ve 5. gün (blastokist dönemi) karşılaştıran 10 tane çalışmayı toplayan

meta analizde implantasyon, gebelik, canlı doğum, abortus, çoğul gebelik açısından fark bulunamamıştır. Ancak uzamış kültür sürelerinde artmış siklus iptali belirgindir.⁷⁶ Ancak bu çalışmalarda blastokistlerin için en iyi sonuç alındığı medyumlar kullanılmamış ve daha az embriyo transferine rağmen implantasyon ve gebelik oranları benzerdir.⁷⁶ Blastokistlerin 3. gündeki embriyolara göre daha yüksek implantasyon oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁷⁷

Embriyo transferinde amaç; olabildiğince atravmatik ve çabuk bir şekilde embriyoları uterusu yerleştirmektir. Mümkün ise kan, mukus ve uterin kontraksiyonlarından kaçınılmalıdır. Önceden deneme transferi yapılması, tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için önemli olabilir. Ultrasonografi eşliğinde düşük hacimlerde, yumuşak kateter ile yapılan transferler en iyi sonuçları vermektedir.^{78,79}

2.7. Folikül ve Ovum Gelişimi

Foliküler gelişim yaklaşık 3 aylık dönemi kapsar. Ovulasyondan 3 ay öncesinde overlerde yaklaşık 300 civarında folikül büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsızdır. Bu 300 folikülün % 90 kadarı dejenere olurken kalan 30 kadarı siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında FSH etkisine hazır olur. Bunlardan da bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır. Böylece yeni folikül 60 günde 1 mm'lik, takip edilen siklustan bir önceki luteal fazda 4-6 mm'lik ve foliküler fazın sonunda da 20 mm'lik boyuta ulaşır. Primer oosit ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan E2 düzeyi LH salgısını tetikler. LH uyarısı ile 1. mayoz bölünme tamamlanır ve ovulasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık 2. mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Folikül içeriği 1-45 dakikada tamamen boşalır. Ovulasyondan 2-3 dakika sonra ovumun tubaya geçtiği gösterilmiştir. Yaklaşık 30 saat içinde ampullaya ulaşmakta, 30 saat kadar da burada kalmaktadır. Fertilizasyon gerçekleşirse oosit 2. mayoz bölünmesini de tamamlar. Fertilizasyonu takiben yaklaşık 3. günde gelişen embriyo tubadan uterus içine girer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidasından kurtularak endometriuma implante olur.⁸⁰

Normal siklularda geliŒen foliküller ilk olarak 5-7. günlerde ultrasonografi ile görölmeye baŒlanır, dominant folikül 8-10. günlerde belirlenir. Preovulatuvar folikülün çapı 14-28 mm, ortalama 20-24 mm'dir. Siklusların % 5-11'inde 2 dominant folikül geliŒir. Dominant olmayan foliküller 14 mm'den fazla büyüklükte çapa ulaşamazlar. Ovulasyondan önceki son 5 günde folikül çapında günlük 2-3 mm'lik artış olur.⁵

2.8. Over Rezervi

Modern toplumlarda evlilik yaşı ile paralel olarak ilk gebelik yaşı da giderek yükselmektedir.⁸¹ Oysa kadında fertilitenin belirgin olarak düşmeye baŒladığı yaş sınırının 35 olduğunu bilmekteyiz. Yapılan çalıŒmalarda infertilite insidansı 20- 24 yaş için % 6, 30- 34 yaş için % 15, 35- 39 yaş aralığı için % 30 ve 40- 44 yaş aralığı için ise % 64 olarak verilmektedir.⁸²

Ovarian rezerv, overin içerisindeki oositlerin kalite ve sayısını yansıtan ve overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İyi bir ovarian rezerv testi;

- Tedavi ile veya tedavi yapılmaksızın konsepsiyon olasılığını tespit edebilmeli,
- Canlı doğum şansını belirleyebilmeli
- Ölçülen bu aktivitenin ovarian yaşlanma gerçekleşmeden ne kadar süre aynı düzeyde devam edebileceğini öngörebilmeli
- Planlanan ovarian stimölasyon protokolünde optimal dozu belirlemede ve bireysel prognozu öngörmeye yol gösterici olmalıdır.⁸³

Oosit fonksiyonunun regölasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH' dir. Bunlar, sitokinler (interkölün A), inhibin, aktivin, büyüme faktörleri, steroidler, oosit matürasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeŒitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörü olduğu gösterilememiştir, oositler üzerine olan etki daha büyük olasılıkla granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler ile sağlanmaktadır. EGF, VEGF, IGF2 bu mediatörler arasında sayılabilir. Over fonksiyonları steroidojenik ortamdan da ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler androjen ve östrojen oranı özellikle önemlidir. Örneğin androjen/östrojen oranı düşük olduğundan germinal vesikül yıkımı olur, oran yüksek ise de folikül dejenerasyonu meydana gelir. Suprafizyolojik E2 düzeyleri oosit gelişimini,

fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. LH hipersekresyonu, artmış androjen üretimi, mayozun erken tamamlanması gibi patolojik durumlarda oosit fonksiyonları negatif yönde etkilenecektir.⁸⁴

Over rezervi bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla azalmakta, 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Bu da genişlemiş perivitellin aralık, debri ince zona pellusidadır. Rezerv azalmasının mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat çevresel faktörlerin etkisiyle oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklüsü bozulur, mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaisizm, gebelik kayıpları meydana gelmektedir. Preimplantasyon genetiği çalışmalarında 35-45 yaş arasında embriyolarda % 40 oranında kromozomal anomali izlenmiş, bunların % 76'sında anöploidi bulunmuştur.⁸⁰

Prematür over yetmezliği etyolojisinde birçok teori öne sürülmüştür. Granüloza hücrelerine karşı oluşan otoantikolar, bozulmuş anjiogenesis, patolojik apoptotik aktivite, otokrin ve parakrin faktörlerin etkisi bunlardan bazılarıdır. Ayrıca ailesel yatkınlık önemlidir ve genetik temeli de olabilir. Gerçekten de prematür over yetmezliği olanlarda sayısal ve yapısal kromozom anomalisi görülme sıklığı artmış olarak bulunur.⁸⁰

Özet olarak over rezervini etkileyen başlıca parametreler şunlardır:

- Yaş
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Şiddetli endometriosis
- Obesite
- Sigara içimi
- Anatomik bozukluklar (adezyon gibi)
- Latent veya prematür over yetmezliği
- Daha önce yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt

Bugüne kadar literatürde ovarian rezervi değerlendirmek için çok sayıda test ve belirteç tanımlanmıştır. Over rezervi testleri, statik ve dinamik testler olarak gruplandırılır.

Statik testler;

Yaş; serum bazal FSH, estradiol, inhibin- B, AMH seviyeleri; ultrasonografik ovarian hacim, bazal antral folikül sayısı, ovarian stromal kan akımı ölçümleri; ovarian biyopsi

Dinamik testler;

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT); GnRH agonist Stimulasyon testi (GAST); eksojen FSH overyan rezerv test(EFORT)

2.8.1. Yaş

Fertilite prognozu açısından hastanın yaşı oldukça önemli bir faktör olmakla beraber ovarian rezervi göstermek açısından iyi bir belirteç olduğunu söylemek zordur. Aynı yaş grubundaki kadınlarda reproduktif performans farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca kadın yaşını saptamak için henüz kronolojik bir test geliştirilmemiştir. Ancak mevcut bilgiler ışığında 30'lu yaşlardan itibaren overlerde folikül sayısında azalma başlar.⁸⁵ Yapılan çalışmalar ilerleyen yaş ile beraber seksüel fonksiyon bozukluklarının arttığını, overlerde foliküler kromozomal, morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerin ortaya çıktığını göstermiştir.⁸⁶

2.8.2. FSH

FSH, over foliküllerinin gelişimini uyaran gonadotropik bir hormondur. Over rezervinin azalması sonucu foliküler gelişim bozulur ve buna yanıt olarak kan FSH düzeyi yükselir. IVF sikluslarında yaştan daha önemli bir belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır.⁸⁷ Toner ve ark. 1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmada gebelik ve siklus iptal oranlarını belirlemede bazal FSH değerlerinin yaştan daha değerli bir prediktör olduğunu bulmuşlardır.⁸⁸ Siklüsün 2 veya 3. günü bakılan FSH değeri 12 mIU/ ml ve üzerinde ise overin ovulasyon indüksiyonu veya kontrollü overyan hiperstimülasyona cevabı zayıf olacaktır. Bu üst sınır merkezlere göre değişebilmekle beraber en yüksek değer 25 mIU/ml kabul edilebilir. FSH değeri sikluslar arasında dalgalanmaktadır, bununla beraber en az bir kez yüksek bulunması zayıf over rezervi yönünden anlamlıdır ve sikluslar arası farklarla over cevabında değişiklik olmamaktadır.⁸⁹ Tedavi öncesi değerlendirmede 3. gün FSH düzeyi 15 IU/I 'den az olanlarda % 13,6, 25 IU/I veya

daha yüksek olduğunda % 10'dur. Son grupta devam eden gebelik oranı sadece % 3,6'dır.⁵

2.8.3. E2

Erken foliküler fazda östradiol düzeyi de over rezervi hakkında bilgi verir. E2 seviyesinin <45 pg/ml olması beklenir. FSH gibi 3. günde E2 (östradiol) düzeyinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) düşük cevabı öngörür.⁹⁰ Erken östradiol artışı aynı zamanda FSH değerini baskılayarak, artmış değerleri maskeleyip over rezervi sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine yol açar. Bu nedenle 3. gün her iki değer yüksek olması over yanıtının kötü olacağının göstergesidir. Önceki siklustan kalan persiste kistik bir yapı E2'nin yüksek seviyede ölçülmesine neden olabilir.^{91,92} Kontrollü overyan hipertimülasyonda hCG günü E2 değerinin 500 pg/ml 'nin altında olması zayıf cevap olarak değerlendirilir.⁵

2.8.4. Serum İnhibin B Ölçümü

İnhibin, dimerik ve polipeptit yapıda bir hormondur. İnhibin A ve İnhibin B olarak iki formu vardır. İnhibin A daha çok luteal fazda salınırken inhibin B daha çok foliküler fazda salınmaktadır. İnhibin A, estradiol düzeyi artmaya başladıktan sonra dominant folikülden salınan, İnhibin B ise büyüyen foliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından sentez ve salınımı olan bir moleküldür. Gelişmekte olan foliküller tarafından yapılması nedeni ile İnhibin B düzeyleri ovarian rezerv ile korelasyon gösterir. Overlerin folikül sayısında azalma 30'lu yaşlardan itibaren başlar.⁹³ Folikül rezervindeki bu azalma, İnhibin B üretiminde de azalma sonucunu doğurur. Gelişmekte olan folikül sayısının azalması kompensatuar olarak FSH artışı ile birlikte dir. Sonuç olarak serum FSH'da artış, inhibin B'de ise düşüş over rezervinin azaldığı yönünde bir göstergedir. Ancak yakın tarihli yapılmış bir meta-analiz sonuçları bazal inhibin-B düzeyinin tek başına IVF'e zayıf cevabı öngörmede orta derecede etkin olduğuna ve diğer over rezervi testlerinin gerisinde kaldığına işaret etmiştir.⁹⁴

2.8.5. Klomifen Sitrat Testi

CCCT (Clomiphene Citrate Challenge Test/ Klomifen Sitrat Tarama Testi) ilk olarak 1987'de Navot ve ark. tarafından 35 yaş ve üzeri kadınlarda over rezervini değerlendirme yöntemi olarak tanımlanmıştır.

Menstrüasyonun 3. günü FSH ve E2 ölçümü yapılır. Takiben 5-9. günleri arasında 100 mg/gün Klomifen sitrat p.o. verilir. FSH ve E2 ölçümü 10. günde tekrarlanır. Klomifen sitrat ile folikül gelişiminin uyarılmasına cevap folikülden E2 salgılanması beklenir. Artan E2'nin, FSH' yı baskılayarak artışını engellemesi gerekmektedir. 10. günde FSH'nın bazal değerlere göre artması veya E2 değerinde anlamlı yükseliş olmaması over rezervinin düşük olduğu olumsuz sonuç olarak değerlendirilir. Siklusun 10.günü FSH>12mIU/ml ya da siklusun 3.günü ve 10.günü FSH değerlerinin toplamı >26 mIU/ml ise anormal cevap kabul edilir.⁹⁵ Tanbo ve arkadaşları anormal test sonuçlarının over cevabını değerlendirmede bazal FSH düzeyinden daha iyi korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.⁹⁶

2.8.6. GnRH Analöğü Stimulasyon Testi (GAST)

Over rezervi iyi olgularda, GnRH analöğü uygulamasını takiben 4-6 gün içinde 'flare etki' olarak bilinen FSH ve LH artışına yanıt serum E2 düzeyinde artma beklenir. GAST testinin over rezervi belirlemede diğer testlere üstünlüğü bulunamamıştır. Uygulamadaki zorluk ve pahalı olması nedeniyle pratik kullanımda sıklıkla yer almamaktadır.⁹⁷

2.8.7. EFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test/ Eksojen FSH Overyan Reserv Testi)

IVF sikluslarında iyi ve düşük cevaplı hastaların belirlenmesi için bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Siklusun 3. günü serum FSH ve E2 konstrasyonları ölçüldükten sonra, 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyondan 24 saat sonra E2 düzeylerindeki değişiklik incelenerek değerlendirilir. E2 değerinde % 20 ve üzeri artış cevabın iyi olduğunu gösterir.⁹⁸

2.8.8. Over Rezervinin Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Transvajinal ultrasonografide over hacim ölçümü ve antral folikül sayısının gözlenmesi over rezervinin indirekt göstergesi olarak kullanılan diğer bir yöntemdir. Tüm hastalarda her an kolayca uygulanabilmesi, pratik ve ucuz olması bu yöntemin tercih edilme nedenleridir.

Halen over rezervinin belirlenmesinde güvenilirliği yüksek testler bulunmaya çalışılmaktadır. Bu konu araştırılırken overlerin ultrasonografik görünümü ile induksiyona verdikleri cevap arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Over hacmi ve antral folikül sayısı arttıkça over rezervinin de arttığı öne sürülmektedir. Antral folikül sayısı <6 olan hastalarda cevap kötüdür.⁸⁰ Chang ve arkadaşları 130 hastayla 149 tedavi siklusunda yaptıkları çalışmada antral folikül sayısına göre (≤ 3 , 4-10, ve ≥ 11) hastaları 3 gruba ayırmışlar ve çalışmanın sonucunda antral folikül sayısının yaş, 3. gün FSH düzeyi, kullanılan gonadotropin dozu, serum E2 konsantrasyonu, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiğini belirmişlerdir.⁹⁹ Lass ve arkadaşlarının 140 IVF hastasında yaptıkları çalışmada ortalama over hacmi <3 ml olan hastalarda, ≥ 3 ml olanlara göre yaş, bazal FSH düzeyleri, siklus toplam oranı, kullanılan ilaç dozu anlamlı olarak artmış, toplanan oosit sayısı ise azalmış olarak bulunmuştur. İki grup arasında fertilizasyon ve gebelik oranları açısından fark bulunmamaktadır.¹⁰⁰

2.8.9. Serum AMH Ölçümü

AMH, müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da bilinmektedir. Son yıllarda over rezervini ölçen bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yaş ile beraber diğer over rezervi belirteçlerine oranla oosit rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. Van Rooij ve arkadaşları yaptıkları çalışmada over rezervinin azalması ile diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.¹⁰¹

AMH, over fizyolojisinde önemli bir molekül olup potansiyel iki fonksiyonu üzerinde durulmaktadır;

- Folikül havuzunda bulunan primordial foliküllerin erken tükenmesini önlemek amacıyla ile recruitment inhibisyonuna yardımcı olması

- Foliküllerin gonadotropin stimülasyonuna sensitivitelelerini azaltarak preovulatuvar aşamaya ulaşan büyük preantral ve küçük antral folikül sayısını kontrol etmesi.^{102,103}

Antimüllerian Hormon (AMH)

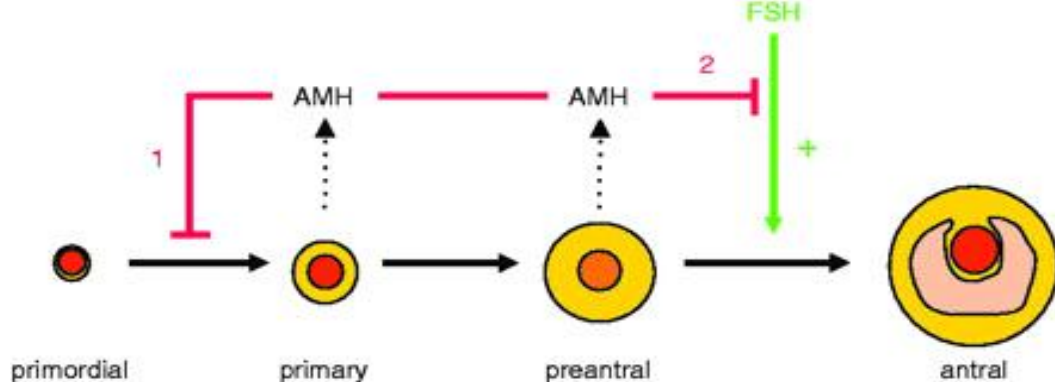
AMH, inhibin ve aktivinin de dahil olduğu büyüme diferansiasyonu ile ilgili olan Transforming Growth Faktör-B (TGF- β) ailesi glikoproteinlerindedir.¹⁰⁴ Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısında olup doku büyüme ve farklılaşmasında etkilidirler.¹⁰⁵ AMH, 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan homodimerik bir glikoproteindir.¹⁰⁶ AMH, insan kromozomlarında 19p13.3 gen lokusunda kodlanmaktadır. AMH geni, 2750 bp uzunluğunda, beş exonlu yapıdadır ve molekülün biyoaktif bölümünün kodlandığı kısım Guanin ve Sitozinden oldukça zengindir.¹⁰⁷ Biyolojik etkilerini gonadal ve mezenşimal hücrelerde transmembran serin/treonin kinaz tip-2 reseptör aracılığı ile göstermektedir.^{108,109}

AMH erkek fetus testisinde sertoli hücrelerinde, kadında ise overin granüloza hücrelerinde üretilir. Erkek fetusun sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder.¹⁰⁴ İntrauterin hayatta erkek fetusun gelişiminde oldukça önemli role sahip olan AMH, uterus, fallop tüpleri ve üst vajenin gelişimini sağlayacak olan müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar.¹¹⁰

Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası, menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki serum AMH düzeyi giderek azalır ve menozda tesbit edilemez hale gelir.¹⁰⁴ Spontan menoz ve oofektomi sonrasında AMH düzeylerinin serumda tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. AMH ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, AMH'nın aromataz aktivitesini artırdığını, granüloza hücrelerinde FSH'ın stimüle ettiği LH reseptör sayısını ve teka hücrelerinde testesteron yapımını azalttığını ortaya koymuştur. AMH ile ilgili yapılan temel çalışmalar AMH'nın foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve folikülogenez sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığını göstermiştir. Sonuç olarak AMH'nın overyan aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır.¹¹¹ Yapılan çalışmalarda AMH'nın;

- İlk olarak primordial foliküllerin recruitmentini engelleyerek over rezervinin erken kaybını önlediği,

- İkinci olarak preantral ve küçük antral foliküllerin gonadotropinlere olan sensitivitelelerini azaltarak oositleri preovulatuvar basamaklara hazırladığı gösterilmiştir (Şekil 5).^{102,112-113}

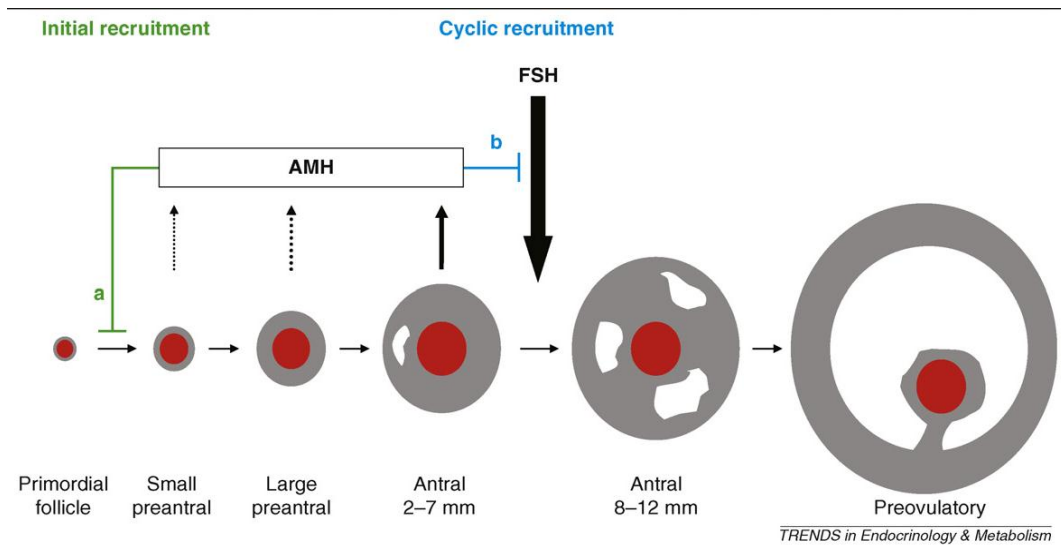


Şekil 5. Folikülogenezde AMH

Günümüzde AMH ölçümü, over rezervinin ve over fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, granüloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, pediatrikte puberta prekoks ve puberta tardanın tanınmasında, kriptoorşidizm ve anorşizm ayırıcı tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Serum AMH seviyelerinin ölçümü, 1990’larda Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) ile mümkün olmuştur.^{114,115} Yapılan son çalışmalarda sikluslar arası ve siklus içi en az değişkenlik gösteren markırın AMH olduğu ve AMH’nın büyüyen preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salındığı ortaya koyulmuştur. 3. gün AMH seviyesinin düşük olması kötü over cevabını gösterir (sensitivite % 75, spesifisite % 85). Serum AMH seviyesi, laboratuvar cut offlarına göre değişmekle beraber <0,1-0,3 ng/ml olmasının düşük over rezervini gösterdiğine dair yayınlar bulunmaktadır.¹¹⁶ AMH’nın over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı over rezervini de daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen yaşla beraber diğer over rezerv belirteçlerinde henüz değişiklik olmadan serum AMH düzeylerinin erken bir belirteç olarak düştüğü gösterilmiştir.¹⁰¹

Şekil 6’da görüldüğü gibi AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından foliküller FSH’a duyarlı hale gelinceye kadar sentezlenen bir hormondur. AMH folikül gelişmesini düzenleyen bir hormondur, öncelikle folikül havuzundaki primordial foliküllerin tükenmesini önlemektedir. Normoovulatuvar fertil kadınlarda ilerleyen kadın yaşı ile beraber azalan reproduktif fonksiyon göstergesi

olarak serum AMH düşüşü gözlenmektedir.¹¹⁷ AMH foliküler fazdaki gibi luteal fazda da test edilebilen tek ovarian rezerv belirteçidir. Serum AMH düzeylerinin bazal antral folikül sayısı, over stimülasyonuna kötü yanıt ile IVF’de siklus iptali, aspire edilen yumurta sayısı, ovarian hiperstimulasyon riski ve oosit ve embriyo kalitesi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{118,119,120} PCOS’lu kadınlarda AMH düzeylerinin iki veya üç kat fazla olduğu belirlenmiştir. Eldar-Geva ve ark.¹²¹ serum AMH’nın gebelik şansını öngörmeye antral folikül sayısı ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir markır olduğu (serum AMH düzeyi >18 pmol/L iken PPV % 67, serum AMH düzeyi <18 pmol/L iken PPV % 39) sonucuna ulaşmışlardır. 2005 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 2007’de Nakhuda ve ark.¹²² normal FSH ve estradiol seviyeleri olan 37 yaş üzerindeki IVF hastalarında AMH düzeylerinin siklus iptalini ve oosit sayısını FSH ve estradiole göre daha iyi predikte ettiğini bildirdiler.



Şekil 6. AMH’nın folikülogenezde salındığı erken evre (preantral) foliküller

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız eylül 2009- temmuz 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum Kliniğinin Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde prospektif olarak yürütüldü. Kadın yaşı 18 ile 45 yaş arası olan 89 infertil çift değerlendirmeye alındı. Hastalar ilk başvurduklarında öyküleri alınıp, fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapılarak dosyalarına kaydedildi. Her hastanın siklusun 2 veya 3. gün bazal serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, TSH, serbest T3, T4 seviyeleri ölçüldü. Çalışmaya adet 2-3. gün ölçülen serum FSH 15 IU/ml ve E2 80 pg/ml altında olan hastalar dahil edildi. Transvajinal ultrasonografi ile over volümü ve antral follikül sayısı belirlendi. Histerosalpingografi ile endometrial kavite ve tubalar değerlendirildi. Hastalar; erkek faktörü, yaş faktörü (38 ve üstü yaş grubu), açıklanamayan faktör, tubal faktör endikasyonları nedeniyle IVF-ICSI-ET için hazırlandı.

3.2. Ovulasyon İndüksiyon Protokolü

Çalışmamızda tüm hastalara GnRH agonisti ile uzun protokol uygulandı. Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH analogu (löprolid asetat-Lucrin, Triptorelin asetat- Decapeptyl) Lucrin 1 mg/gün, decapeptyl 0,1 mg/gün dozunda subkutan olarak başlandı. Hastalar adet 2-3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için çağrıldı. Transvajinal ultrasonografide foliküler aktivitenin olmaması ve serum E2'nin 80 pg/ml altında olması down regülasyon olarak kabul edildi. Hastaya rekombinant FSH (rFSH) ya da rekombinant FSH/human menopozal gonadotropin (rFSH/hMG) kombinasyonu ile ovulasyon indüksiyonuna başlandı. Prematür LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH analogunun dozu yarıya düşülerek devam ettirildi. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine, over volümüne ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlendi. Belirlenen doz ve ilacın kullanılması hastaya anlatıldı. Her gün aynı saate 5 gün uyguladıktan sonra folikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmek üzere kontrole çağrıldı. Hastanın cevabına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlandı ya da aynı dozda idame ettirildi.

Seri ultrasonografi kontrolleri ve serum E2 kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az 2-3 folikül geliştiği ya da hastanın isteği ve sağlık güvencesinin sunduğu imkanları kullanmak isteyen hastalarda 18 mm'den büyük tek folikül gelişse bile oosit toplama işlemi planlandı. hCG (Pregnyl 5000 IU) ya da rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg) gece 21:00-24:00 arasında hCG 10.000 IÜ intramusküler ya da 250 µg rekombinant hCG subcutan uygulandı. hCG'nin yapıldığı gün hastaların E2 düzeyine bakıldı.

3.3. Oosit Toplanması

Oosit toplama işlemi, hCG dozundan itibaren 35-37. saatte embriyoloji laboratuvarına küçük pencere ile bağlı olan müdahale odasında yapıldı. Hasta opreasyon masasında dorsal litotomi pozisyonu verilerek yatırıldı. Steril örtüler örtüldü. Anestezi ekibi tarafından sedasyon anestezisi uygulandı. Steril serum fizyolojikle vulva yıkanarak temizlendi. Steril spekulum uygulanarak vajen serum fizyolojik ile yıkandı.

6.5 Mhz'lik vajinal proba (Medison Digital Sonoace 5500) steril jel uygulandıktan sonra steril prezervatif giydirildi ve metal rehber proba takılarak sabitlendi. İğne (MDT-Medical development 8 Technology BU 17 quaque / 15x300mm) aspiratöre (Labotect Aspirator 4014) bağlandı ve prob vajene yerleştirilip overin lokalizasyonu belirlendi. Steril aspirasyon iğnesi proba bağlı quide içinden geçirilerek fornikse yönlendirildi. Aspire edilecek folikül ultrasonografi cihazının ekranındaki rehber çizgi üzerine getirilerek iğne ile delindi ve ortalama (-150) mmHg basınçla aspire edildi. Folikül kollapsından sonra bitişik foliküle geçildi. Aspire edilen folikül sıvısı daha önceden ısıtılmış olan falkon tüplerde toplandı ve hemen bitişikteki embriyoloji laboratuvarına teslim edildi.

OPU yapılan hasta anestezi doktoru tarafından vital bulguları takip edildi. Kanama kontrolünü takiben hasta yatak istirahatine alındı. İşlemin yapıldığı günden embriyo transfer gününe kadar günde 2 kez Tetrasiklin antibiyotik profilaksisi uygulandı.

Oositler gelişimine göre GV, MI, MII olarak sınıflandırıldı. M2 (matur oosit) ICSI için hazırlandı.

Bu arada erkek eşden alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürüldü. Hastalar 2-3 günlük cinsel perhizden sonra masturbasyon yaparak semen verdiler. Sperm örneği

alındıktan sonra 1 hacime 1 hacim DMEM (Dulbecco's minimum essential medium Sigma D-5796) konuldu. 1 cc'lik plastik pipet ile yaklaşık bir dakika pipetting yapıldı. Hücre süspansiyonu olan medium inkübatörde 20-25 dakika kadar bekletildi. Numune tüp alındı ve 2500 rpm'de 20 dk santrifüj edildi. Tüm supernatant atıldı, ancak pipetle negatif basınç uygulanırken türbulans olmamasına dikkat edildi. Pellet 2 cc medyum ile yeni pipetle homojenize edildi ve bu şekilde 5 dakika inkübatörde bekletildi. İkinci santrifüj 2000 rpm'de 10 dakika yapıldı. Pelletin üzerine 0,6 cc medyum konuldu. 45°'lik açı ile tüp 60 dakika bekletildi. Makler kamerasında + 3 ve + 4 olanlar sayıldı.

Azospermi olan hastalara ürolog tarafından TESE işlemi uygulandı.

3.4. ICSI İşlemi

Uygulama, damlacıklar halinde yerleştirilen HEPES tamponlu medyumda yapıldı. Oosit sayısına göre bu damlacıklar petri kabına belli bir düzenle konuldu. Spermilerin konulacağı PVP (polyvinylpyrrolidone) damlacığı da bunların kenarına konularak hepsinin üzeri mineral yağ ile kapatıldı. PVP içine inceltilmiş pastör pipetiyle sperm süspansiyonunun kenarından aspire edilen spermier konuldu.

Tutucu (holding) ve injeksiyon (ICSI) pipetleri tutuculara takıldıktan sonra joy sticklerle uygun pozisyon almaları sağlandı. Hazırlanan ICSI petrisi yerleştirildi. ICSI pipeti ile PVP alanından bir sperm kuyruğu kırılarak hareketsiz hale getirilerek pipet içerisine çekildi. Daha sonra oosit yanına getirildi. MII oositler ICSI'ye alındı. Oositin kutup cisimciği (polar body) saat 6 veya 12 hizasına getirildi. Saat 3 hizasından oosite yaklaştırıldı. Tutucu pipet yardımıyla oosit tutuldu. ICSI pipeti ile oosit içerisine girilip biraz sitoplazma aspire edildi ve ardından spermle beraber bu sitoplazma bırakıldı. Böylece ICSI tamamlanmış oldu.

3.5. Embriyo Transferi

Oosit toplanmasından itibaren 2 ya da 3. gün embriyo transferi uygulandı. Hastalar mesaneleri dolu olarak dorsal litotomi pozisyonunda operasyon masasında hazırlandı. Hastanın üzeri steril örtülerle örtüldükten sonra vulva steril serum fizyolojik ile yıkandı. Servikal kanal ve vajen medyumla yıkandı. Masa hafif trendelenburg pozisyonuna getirildi. Uygun büyüklükteki bir spekulum vajene yerleştirilerek serviks

ortaya çıkarıldı. Daha sonra vajen steril serum fizyolojik ile yıkandı ve gaz tampon ile temizlendi. Servikal stenoz durumunda kanal nazikçe dilate edildi.

Embriyolar inkübatörden çıkartılarak stereo diseksiyon mikroskobu altında kontrol edildi ve skorlanarak kaydedildi. 1-2 saat önce ısıtılan Transfer kateteri (Labotect Embryo Transfer Catheter Set) etüvden çıkarıldı. 1 ml'lik enjektöre transfer medyumunu çekildi ve kateterden boşaltılarak kateterin içi yıkandı. Katetere Hamilton enjektörü takıldı. Kateter 5µL medyum çekildi ve tekrar hava çekildi. Embriyolar mikroskop altında gözlendikten sonra yaklaşık 10-15 µL medyum içerisinde katetere alındı. Daha sonra 10 µL hava çekildi ve embriyoları içeren medyumun seviyesi kateterin ucunda görüldü. Kateter iki ucunda hava kabarcığı oluşturularak embriyoların ileri ve geri hareket etmesi engellendi ve transfer sırasında hava kabarcıkların basıncıyla embriyoların uterus boşluğuna rahatça verilmesi sağlandı. Kateterin ucu yukarıda olacak şekilde transferi yapacak hekime teslim edildi. Embriyoların olduğu kateter abdominal ultrasonografi eşliğinde serviksten nazikçe geçirilerek kaviteye iletildi. Transabdominal ultrasonografi ile kateterin kavitedeki pozisyonu belirlendi ve fundusa yaklaşık 0,5-1 cm mesafeden embriyolar kaviteye bırakıldı. Ultrasonografide kavitedeki damlanın varlığı kontrol edildi. Kateter nazikçe geri çekilip embriyoloğa teslim edildi. Tüm embriyoların verilip verilmediğinden emin olmak için kateter tekrar kontrol edildi. Transabdominal ultrasonografi ile embriyo transferi sırasındaki endometrial kalınlık ölçüldü. Transferin süresi, zamanı, gücülüğü ve verilen embriyo sayısı ve kalitesi kaydedildi.

Transferden sonra hasta 30 dakika dinlendirildikten sonra yatağına alındı. 2 saatlik istirahatten sonra evine gönderildi.

Embriyo transferinden 12 gün sonra β-hCG bakıldı.

3.6. AMH Ölçümü

Çalışmamızda amacımız over rezervini belirlemede bazal belirteçlerle Antimüllerian Hormonu (MIF) etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmaktır. Gebeliğin elde edilmesi; over rezervinin yanısıra erkek faktörü, endometrium yapısı gibi diğer birçok faktörden etkilendiğinden, literatüre uygun olarak tedavinin başarısını toplanan oosit sayısına göre değerlendirdik. Tedavi sonunda toplanan oosit sayısının ≥ 4 olduğu 67 hastanın tedaviye yanıtı iyi, < 4 olan 22 hastanın cevabı kötü olarak

değerlendirildi. Bu amaçla hastalardan menstrüasyonun 2. veya 3. günü 5 ml. tam kan alınarak 3500 devir hızında 10 dakika santrifüj yapıldı. Elde edilen serumlar 1.5 ml'lik polipropilen tüplerde -80°C sıcaklığındaki buzdolabında saklandı. Ağustos 2010'da saklanan tüm serumlar, ELİSA yöntemiyle Diagnostik Systems Laboratories Inc.(Texas, USA) firmasına ait, ACTIVE MIS/AMH ELİSA DSL-10-14400 adlı kit kullanılarak çalışıldı ve AMH düzeylerinin ölçümü yapıldı. Çalışmamızda kullanılan AMH kitinin normal değer aralığı: 0,36-4,12 ng/ml olarak belirlenmiştir.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 Evaluation paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis + Medyan testi kullanıldı. Korelasyon analizi ve ROC eğrileri oluşturularak araştırılan parametrelerin prediktif değerleri karşılaştırıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza in vitro fertilizasyon programımıza alınan 89 olgu dahil edilmiştir. Olgularımızda infertilite nedenlerini incelediğimizde 89 hastadan 48'i açıklanamayan infertilite, 38'i erkek faktörü, 2'si tubal faktör, 1'i de yaş faktörü grubuna giriyordu.

Çalışma grubundaki 89 hastanın karakteristik özelliklerini oluşturan yaş, infertilite süresi ve vücut kitle indeksinin ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Çalışma grubu karakteristik özellikleri

Özellikler	Ortalama±Std sapma	minimum	maksimum	median
Yaş	31,4±4,9	18	44	32
İnfertilite süresi (yıl)	7,6 ±4,9	1	21	6
BMI	26,6 ±4,6	17,3	42,9	26,1

Over rezervini menstrüel siklusun 3. günü ölçtüğümüz bazal hormon düzeyleri, hCG günü bu düzeylerde oluşan değişiklikler, USG'de ölçülen over volümü, antral folikül sayısı ile değerlendirdik. Bu parametreler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma grubunda over rezervi değerlendirmesi

Özellikler	Ortalama±Std sapma	minimum	maksimum	median
<i>FSH</i>	6,59±1,71	3,55	12,90	6,54
<i>E2</i>	39,18±16,89	9,41	77,20	35,9
<i>LH</i>	5,78±2,73	0,10	16,88	5,04
<i>AMH</i>	1,64±2,06	0,050	10	0,95
<i>Over volümü</i>	6,83±3,06	2,10	19	6,60
<i>hCG günü E2 düzeyi</i>	1774,81±996,68	239	5100	1594,0
<i>Antral folikülsayısı</i>	9,33±6,36	1	24	7,0

Tedaviye verilen cevabı değerlendirmede tedavi sonucunda oluşan folikül sayısı, toplanan oosit ve matür oosit sayısı değerlendirildi (Tablo 8).

Tablo 8. Tedavi sonucu over cevabı

Özellikler	Ortalama±Std sapma	minimum	maksimum	Median
<i>Folikül sayısı</i>	7,80±4,58	1	19	7,0
<i>Toplanan oosit sayısı</i>	7,11±4,97	0	24	6,0
<i>Matür oosit sayısı</i>	6,05±4,18	0	20	5,0

Çalışmamızda toplanan oosit sayısının ≥ 4 olması başarılı sonuç olarak kabul edildiğinden olgular toplanan oosit sayısına göre iki gruba ayrılmış ve ölçülen parametrelerin ortalamaları bu iki grup için karşılaştırılmıştır.

Tablo 9’da görüldüğü gibi her iki grup arasında infertilite süresi, vücut kitle indeksi, LH ve E2 düzeyleri ortalamaları açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu iki grupta yaş, serum bazal FSH ve AMH düzeyleri, hCG günü E2 düzeyleri, antral folikül sayısı, hCG günü folikül sayısı ve matür oosit sayısı ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Tablo 9. Çalışma grubunun over cevabına göre karşılaştırmalı değerlendirmesi

Özellikler	Over cevabı<4 (n=22) Ortalama± Std sapma	Over cevabı>=> 4(n=67) Ortalama ± Std sapma	p
<i>Yaş</i>	33,68±4,95	30,76±4,76	0,027
<i>İnfertilite süresi (yıl)</i>	8,27 ±5,66	7,43 ±4,67	0,867
<i>BMI</i>	26,77±5,39	26,57±4,45	0,819
<i>FSH</i>	7,25 ±1,76	6,37 ±1,64	0,036
<i>E2</i>	41,9 4 ± 19,72	38,28±15,91	0,487
<i>LH</i>	5,65 ±1,98	5,83 ±2,94	0,779
<i>AMH</i>	0,38 ±0,47	2,05 ±2,21	0,001
<i>hCG günü E2 düzeyi</i>	822,18 ± 400,83	2087,62± 933,56	0,001
<i>Antral folikül sayısı</i>	5,86 ±4,23	10,47±6,55	0,002
<i>hCG günü folikül sayısı</i>	3,59 ±1,79	9,19 ±4,37	0,001
<i>Matür oosit sayısı</i>	1,72 ±1,03	7,47 ±3,84	0,001

Toplanan oosit sayısı ile ölçtüğümüz parametrelerin korelasyonuna bakıldığında yaş, bazal FSH, AMH, antral folikül sayısı, matür oosit düzeylerinin korelasyonu anlamlıdır. Toplanan oosit sayısı ile E2 arasında anlamlı korelasyon yoktur (Tablo 10).

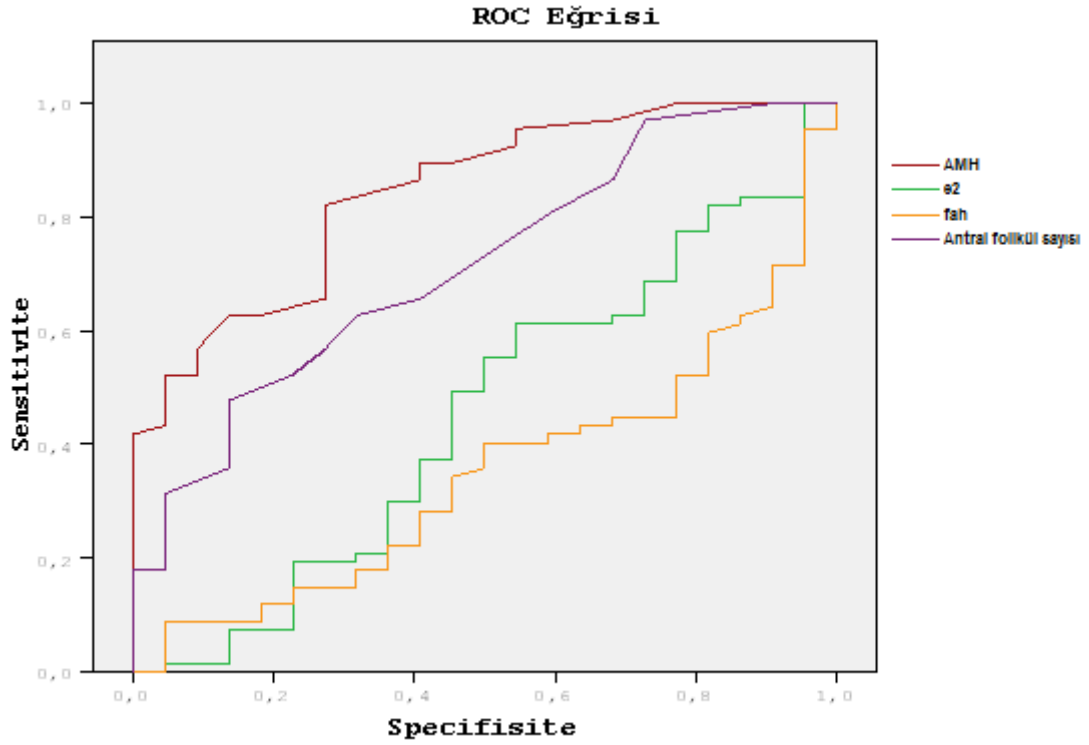
Tablo 10. Toplanan oosit sayısı ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Toplanan oosit	r	p
<i>Yaş</i>	-0,219	0,039
<i>FSH</i>	-0,380	0,001
<i>E2</i>	-0,127	0,237
<i>AMH</i>	0,555	0,001
<i>Antral folikül sayısı</i>	0,433	0,001
<i>Matür oosit sayısı</i>	0,966	0,001

Yaş ile 3. gün FSH, LH, E2 ve matür oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Yaş ile AMH ($r=-0,209$ ve $p=0,049$), antral folikül sayısı ($r=-0,244$ ve $p=0,021$) ve toplanan oosit sayısı ($r=-0,219$ ve $p=0,039$) arasında anlamlı korelasyon

bulunmuştur. 3. gün FSH değerleri ile de toplanan oosit sayısı ($r = -0,380$ ve $p = 0,001$), AMH ($r = -0,398$ ve $p = 0,001$), antral folikül sayısı ($r = -0,302$ ve $p = 0,004$) ve matür oosit sayısı ($r = -0,334$ ve $p = 0,001$) arasında anlamlı korelasyon vardı. 3. gün AMH düzeyi ile toplanan oosit sayısı ($r = 0,555$ $p = 0,001$), yaş ($r = -0,209$ ve $p = 0,049$), FSH ($r = -0,398$ ve $p = 0,001$), over volümü ($r = 0,504$ ve $p = 0,001$), antral folikül sayısı ($r = 0,497$ ve $p = 0,0019$), matür oosit sayısı ($r = 0,537$ ve $p = 0,001$) arasında anlamlı korelasyon bulundu. E2 ile antral folikül sayısı, toplanan oosit sayısı, FSH, AMH ve matür oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Antral folikül sayısı ile toplanan oosit sayısı ($r = 0,433$ ve $p = 0,001$), yaş ($r = -0,244$ ve $p = 0,021$), FSH ($r = -0,302$ ve $p = 0,004$), AMH ($r = 0,467$ ve $p = 0,001$), over volümü ($r = 0,562$ ve $p = 0,001$) anlamlı korelasyon bulunmuştur.

ROC Curve kullanılarak 3.gün AMH, FSH, E2 düzeyleri ve antral folikül sayısı için toplanan oosit sayısının <4 veya ≥ 4 olmasına göre sensitivite ve spesifite hesabı yapılarak grafik çizildi. AMH için cut off değeri $0,24$ ng/ml alındığı zaman sensitivitesi % $82,1$; spesifitesi % $72,7$ olarak saptandı. Pozitif prediktif değer % $90,2$; negatif prediktif değer % $57,1$ olarak belirlendi. AMH en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulundu. ROC eğrisinde en üstte AMH düzeyinin yer aldığını, bunu antral folikül sayısı, E2 ve FSH'ın izlediğini gördük (Şekil 7).



Şekil 7. FSH, E2, AMH ve Antral folikül sayısı ROC eğrileri

AMH >0,24 ng/ml olan hastalarda alınan over cevabı % 90,2 iyi iken, AMH<0,24 ng/ml olanlarda ise bu oran ancak % 42,9 olarak tesbit edildi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. AMH düzeyi ile over cevabının değerlendirilmesi

	Over cevabı <4	Over cevabı =>4	Toplam
AMH<0.24 ng/ml	16	12	28
AMH>0.24 ng/ml	6	55	61
Toplam	22	67	89

Tedavi sonucunda 27 (% 30,3) olguda gebelik elde edildi. Bunlardan biri üçüz, 2'si ikiz, 16'sı tekiz olmak üzere 19 gebe canlı doğum yapmıştır. 5 gebelik abortusla sonuçlanmıştır. 3 gebelikte ise biyokimyasal gebelik oluşmuştur.

Çalışmaya katılan hastalarda oluşan gebelik sayısı ile over cevabı arasındaki ilişki Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Over cevabı ve gebelik sayısının değerlendirilmesi

	Gebelik var	Gebelik yok	Toplam
<i>Over cevabı <4 (n=22)</i>	4	18	22
<i>Over cevabı >4 (n=67)</i>	23	44	67
<i>Toplam</i>	27	62	89

AMH için cut off değeri 0,24 ng/ml alındığında oluşan gebelikler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. AMH düzeyi ve gebelik sayısının değerlendirilmesi

	Gebelik var	Gebelik yok	Toplam
<i>AMH<0.24 ng/ml</i>	3	25	28
<i>AMH>0.24 ng/ml</i>	24	37	61
<i>Toplam</i>	27	62	89

Çalışmaya katılan hastalarda over cevabı iyi olan grupta 23 (% 34,3) gebelik, diğer grupta ise 4 (% 18,2) gebelik izlendi ve $p=0,153$ idi; istatistiksel anlamda farklı bulunmadı.

AMH>0,24 ng/ml olan grupta 24 (% 39,3), diğer grupta ise 3 (% 10,7) gebelik izlendi ve $p=0,006$ idi gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

Tablo 14. AMH düzeyi ve canlı gebelik sayısının değerlendirilmesi

	Gebelik canlı	Gebelik canlı değil	Gebelik yok	Toplam
<i>AMH<0.24 ng/ml</i>	2	1	25	28
<i>AMH>0.24 ng/ml</i>	17	7	37	61
<i>Toplam</i>	19	8	62	89

AMH>0,24 ng/ml olan grupta 17 (% 27,8) canlı gebelik, diğer grupta ise 2 (% 7,1) canlı gebelik izlendi ve $p=0,075$ idi ve gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Korunmasız ve haftada en az 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınmaması infertilite olarak tanımlanmaktadır. Bu reproduktif yaş aralığındaki çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir.¹ Günümüzde infertil hastaların tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertilite tedavisindeki başarı oranı artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır.

Dolayısıyla over rezervinin ve olası kontrollü over stimülasyonuna olacak yanıtın en doğru biçimde belirlenmesi bu hastalarda en uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve tedavi başarısı için elzemdir. Özellikle son iki dekada farklı hormonal belirteçler ve provakatif testler geliştirilmiş olsada günümüzde hala bir kadının reproduktif hayat sürecini belirleyen overdeki primordial folikül sayısının (over rezervi) non-invaziv kantitatif bir belirteci over biopsisi dışında mevcut değildir.^{2,3} Over rezervini belirlemeye yönelik bir testin nihayi amacı hastanın ne kadar yumurtasının kaldığının belirlenmesinden çok o kalan yumurta ile doğal veya yardımcı üreme teknikleri ile ne oranda canlı doğum şansının olduğunun belirlenmesidir.

Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal belirteç ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invazif, prediktif değeri iyi olmalıdır. 3. gün bakılan FSH ve E2 değerleri over rezervini gösteren indirekt belirteçlerdir.¹²³ Yaşla beraber mevcut oosit sayı ve kalitesinde azalma olduğu ve paralel olarak bazal FSH düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Ancak artan kronolojik yaşla beraber reproduktif fonksiyonda olan yaşlanma hastalar arasında belirgin farklılık gösterebilir.⁸¹ Yani 40 yaşının altındaki bir kadın over rezervinde azalmaya bağlı infertilite problemleri yaşayabilirken 40 yaşının üzerinde bir kadın tek başına yaş faktörü onu tehlike zonuna soksa da yeterli over rezervine sahip olup reproduktif kapasitesini muhafaza edebilir. FSH, estradiol (E2) ve menstrüel siklus düzenliliğine göre overyan disfonksiyon kategorize edilebilir. Ancak ne varki menstrüasyon over rezervinin kaba bir göstergesidir ve kritik olarak azalmış over rezervine rağmen hastalar adet görmeye devam edebilirler.¹²⁴ İleri yaşlarda zaten E2 hipofizer FSH sekresyonu ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle Klomifen sitrat challenge test, GnRH agonist stimülasyon testi gibi provakatif testler geliştirilmiştir.¹²⁵

Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; aktivin, folistatin, inhibin B sayılabilir. Son yıllarda ise AMH'un over rezervini belirlemedeki önemi gittikçe daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır.^{111,126-132} AMH, Lee ve arkadaşları tarafından 15 yıl önce insan serumunda tespit edilmiştir.^{133,134} IVF sikluslarında serum AMH seviyeleri ile yapılan çalışmalarla AMH'nin over rezerv testi olarak kullanımı değerlendirilmiştir.

Rooij ve ark.¹¹¹ yaptıkları çalışmada IVF tedavisi sırasındaki overyan cevap ve AMH düzeylerini araştırdılar. Over cevabı, dolayısıyla elde edilen oosit sayısı ile AMH arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu buldular. Egzojen gonadotropinlere over cevabını en iyi gösteren belirteçlerden birisi de önceden tespit edilmiş antral folikül sayısıdır. Antral folikül sayısı primordial folikül hacmi ile ilişkilidir, bunun da over rezervini yansıttığı kabul edilir. IVF tedavisinde başlangıçtaki AMH düzeyleri ve sonuçtaki over cevabı arasında güçlü bir ilişki vardır. AMH'nun over rezervini gösteren ümit verici bir prediktör olduğu sonucuna vardılar.

Fanchin R. ve ark.¹²⁷ yaşları 25-40 olan 47 normo-ovuluar infertil hastada over rezervini belirlemede, birbirini takip eden üç menstrual siklusa, AMH, bazal FSH, inhibin-B, E2 konsantrasyonlarını ve bazal AFC' yi kullanarak yaptıkları çalışmada, en iyi ve en cost- efektif belirteçin AMH olduğunu bildirdiler. Ayrıca AMH' nın diğer hormonal parametreler içinde sikluslar arası en az değişkenlik gösteren belirteç olduğunu gösterdiler. Bunun sebebi AMH salınımını gonadotropinlerden bağımsız iken, diğer hormonal parametrelerin konsantrasyonlarının ise birbiri ile ilişkili olmasına bağladılar.

Muttukrishma ve ark.¹²⁸ 69 IVF hastası üzerinde yaptıkları çalışmada AMH' nın FSH ve inhibin-B' ye göre, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna verilen cevabı değerlendirmede ve matür oosit sayısı ile en iyi korelasyon gösteren belirteç olduğunu rapor ettiler.

Fiçicioğlu ve ark.¹²⁹ ve Jesper M ve ark.¹³⁰ erken foliküler AMH konsantrasyonlarının gonadotropinlere overyan cevabı ve toplanacak matür oosit sayısını belirlemede diğer testlere oranla daha efektif olduğunu buldular. Ancak gebelik başarısı ile AMH konsantrasyonları arasında bir ilişki olmadığı sonucuna vardılar.

Themmen A.P ve ark.¹³¹ AMH' nın primordial follikül recruitmentını ve FSH bağımlı dominant folikül seçimini inhibe eden bir hormon olup, yalnızca infertilite

kloniklerinde değil aynı zamanda kanser tedavisi alan hastalarda da over rezervinin belirlenmesinde kullanılabilecek mükemmel bir belirteç olduğunu ileri sürdüler.

Bath LE ve ark.¹³² çocukluk çağında kanser için tedavi gören bu nedenle kısmi over rezerv kaybı olan genç hastalarda AMH düzeylerinin azaldığını tesbit ettiler. Kanser tedavisi alan hastalarda sonraki yıllarda over rezervinin tesbiti için AMH seviyesinin tesbitinin faydalı bir belirteç olduğunu ileri sürdüler.

Bizim yapmış olduğumuz çalışma da eski çalışmalarla tutarlı olarak^{111,126-132} AMH ile antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısıyla güçlü ilişki göstermiştir.

Over rezervi, primordial folikül havuzunun büyüklüğünü ve buradaki oosit kalitesini yansıtmaktadır. Primordial folikül stoğunun büyüklüğü recruitmente uğrayan ve gelişen folikül sayısı ile doğru orantılıdır.¹³⁵ Bu nedenle primordial foliküllerden gelişen ve folikül havuzuna geçen folikül sayısını gösteren bir belirteç over rezervinin indirekt iyi bir göstergesi olabilir. AMH folikülün granüloza hücrelerinde recruitment safhasından hemen sonra seleksiyon aşamasına kadar üretilmektedir.

Annemarie de Vet ve ark.¹¹⁸ yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşla birlikte küçük gelişen folikül sayısının azaldığını, azalmış primordial folikül stoğu ile küçük-gelişen folikül sayısı arasında bir ilişki olduğunu gösterdiler. AMH sadece küçük-gelişen foliküllerde sentezlenir ve sirkülasyona katılır. Over yaşlanması ile FSH, inhibin-B düzeyleri ve antral folikül sayısının arasında bir ilişki bulamadılar. Ancak ilerleyen yaşla AMH yapımında azalma olduğunu tespit ettiler. Böylece AMH'nın primordial folikül hacmini gösteren en iyi belirteç olduğunu ve erken evrelerde folikül gelişimini sağladığını ortaya koydular.

AMH düzeyi ve yaş; AMH düzeyi ve folikül sayısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu gördüler. Antral folikül sayısı küçük-gelişen folikül sayısını yansıtır. Yaş ile primordial folikül sayısının azalması USG'de overde folikül sayısının azalması şeklinde görülür. Bu çalışma sonucunda AMH ile antral folikül sayısı arasında ilişki olduğu ve AMH'in over yaşlanmasını gösteren iyi bir belirteç olduğunu buldular.¹¹⁸

Yaşamları süresince AMH düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür. Kadınlarda serum AMH düzeyleri doğumda tayin edilemeyecek kadar düşük iken doğum sonrası yavaş artış gösterir, reproduktif dönemde seviyesi pik yapar,¹³² sonra foliküler rezerv bitene kadar (reproduktif yaşam sonuna dek) düşme trendi izler.^{134,136} Menopoz sonrası saptanamayacak kadar düşer.^{101,137}

Tablo 15. AMH sekresyonu evreleri

	♂	♀
Prenatal	↑ ↑ ↑	∅
Yenidoğan	↑ ↑ ↑	∅ ≠
Puberte	↑	↑
Reproduktif	+(seminal > serum)	↑ ↑ ↑
Menopoz		∅

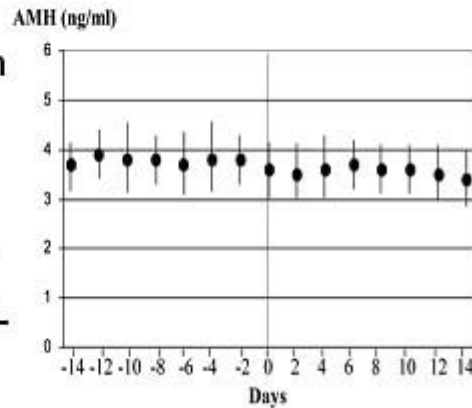
AMH'nun overyan orjinli olduğunu gösteren diğer bir çalışma da; bilateral oofektomi sonrası 3-5 günde saptanamayacak kadar düşmesidir.¹³⁷

AMH; overyan fonksiyonu gösteren spesifik bir endokrin parametredir. Sex steroidleri, gonotropinler ve inhibin-B gibi peptitlerin aksine AMH seviyesi menstrüel siklus boyunca değişmez.¹³⁸⁻¹⁴¹ Bazıları ise; anlamlı siklik fluktuasyonların olduğunu (erken luteal fazda) rapor etmişlerdir.^{142,143} Ayrıca; gebelikteki gibi endojen gonadotropin salınımının kısıtlandığı durumlar,¹⁴⁴ GnRH agonistlere bağlı hipofizer down-regülasyonda¹⁴⁵ ve OKS kullanımında^{14,141,146} AMH seviyeleri değişmeyebilir.

La Marca va ark. 20 ovulatuvar kadında spontan siklus sırasındaki AMH seviyelerini araştırmış ve siklusun 2. gününde ortalama AMH seviyesini $3,9 \pm 1,3$ ng/ml saptarken, 28. günde ise $3,1 \pm 1,1$ ng/ml olarak saptanmıştır.

Siklus boyunca

- 20 ovulatuvar kadın
- Spontan siklus
- d_2 : 3.9 ± 1.3 ng/mL
- d_{28} : 3.1 ± 1.1 ng/mL



Şekil 8. Menstrüel Siklus AMH dinamikleri

AMH'nın siklus süresince tutarlı ve stabil düzeylerde bulunması over fonksiyonlarını yansıtan diğer belirteçlere göre avantaj sağlamaktadır. Serum AMH düzeyleri PCOS'da folikülogenez, hipergonadotropik hipogonadizm olgularında ovarian yaşlanma ve kontrollü ovarian hiperstimulasyona over cevabını tahmin etme gibi over fonksiyonları ile ilgili bilgi verebilir. Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçlerinin serum seviyelerinin değişimi Tablo 16'da görülmektedir.¹⁴⁸

Tablo 16. Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçleri

Markır	Geç reproduktif dn.	Postmenopoz	Gebelik	PCOS	Hipogonadotropik hipogonadizm	Hipergonadotropik hipogonadizm	Granuloza hücreli tm.
E2	↔	↓	↑	↔/↑	↓	↓	↑
Inhibin B	↔/↓	↓	↔	↔/↑	↔	↓	↑
AMH	↓	SS	↔	↑	↔	↓↓	↑

SS: Saptanamayacak seviyede

PCOS'da AMH üretiminin arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. PCOS'daki AMH artışı; preantral ve erken antral foliküllerin fazla birikimine bağlı gelişen folikülogenezisteki bozulmaya bağlıdır.¹⁴⁹

Normoovulatuvar kadınlara göre PCOS hastalarında serum düzeyleri artmış olarak saptanan AMH folikülogenezde önemli role sahiptir. 6 mm ve daha küçük çaplı preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salınan AMH'nın over fizyolojisinde folikülogenezde iki önemli fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir. AMH, foliküler recruitmentte negatif rol oynamaktadır ve foliküler arreste neden olmaktadır. Ayrıca AMH preantral ve antral foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltmaktadır. Birçok çalışmada PCOS hastalarında normoovulatuvar kadınlara göre serum AMH seviyelerinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir.¹⁵⁰

Normal hastaların overlerinde FSH veya LH, AMH üretimine etki etmezken PCOS hastalarının over granuloza hücrelerinde FSH önemli derecede AMH üretimini azaltmakta, tersine LH ise artırmaktadır. 9 mm'den büyük foliküllerde AMH üretiminin azalmasının dominant folikülün seçiminde ve folikül recruitmentinde önemli olduğu gösterilmiştir. Normal overlerle kıyaslandığında AMH üretiminin anovulatuvar PCOS hastalarında bu artmış sentezinin folikül gelişiminde ve ovulasyonda yetersizliğe neden olduğu görülmüştür.¹⁵¹

Biz çalışmamızda kullanmamıza rağmen son zamanlarda over rezervini belirlemede kullanılan diğer bir parametre de inhibin-B'dir. Menstrüel siklusun luteo-foliküler geçiş sırasında sağlıklı erken antral foliküller tarafından salgılanır. Erken foliküler fazdaki inhibin-B, FSH'yi baskılayıp FSH penceresini kapatarak tek bir dominant follikül seçimini sağlar.¹⁵²

Seifer ve ark.¹⁵³ YÜT uygulanan 156 hastada ovulasyon induksiyonuna cevabın öngörülmesinde 3. gün inhibin-B düzeylerinin değerini belirlemeye çalışmışlar ve eşik değer olarak belirlenen 45 pg/mL'nin altındaki inhibin-B düzeylerinin, stimülasyona daha düşük E2 cevabı, daha düşük sayıda folikül gelişimi ve üç kat daha fazla başarısızlık oranı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Eldar-Geva ve ark.,¹⁵⁴ 25-43 yaşlarındaki 21 kadın üzerinde yaptıkları araştırmalarında, inhibin-B düzeylerinin IVF sonuçlarını öngörebileceğini ortaya koymuşlardır.

Penarrubia ve ark.,¹⁵⁵ ilk IVF siklusları olan 80 kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında IVF sikluslarında 5. gün inhibin-B düzeylerinin overyan cevap eksikliğiyle iyi korele olduğunu göstermişlerdir.

Fawzy ve ark.,¹⁵⁶ 20-39 yaşları arasında 54 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında down regüle edilen sikluslarda 5. gün inhibin-B konsantrasyonları 400 pg/mL' den düşük olan kadınların ovarian stimülasyona zayıf cevaba sahip olduklarını göstermişlerdir.

Sanders ve ark. da,¹⁵⁷ 102 YÜT siklusunda bazal inhibin-B seviyelerinin gonadotropin stimülasyonuna overyan cevabı belirleyebileceğini göstermişler ve bazal inhibin-B değerleri 49 pg/mL' nin altındaki hastalarda standart dozun üzerindeki gonadotropin dozlarıyla YÜT siklus iptallerinin azaltılabileceği ve over cevabının iyileştirilebileceği görüşünü savunmuşlardır.

Diğer taraftan, Hall JE ve ark.,¹⁵⁸ 1999'da 78 IVF hastası üzerinde yaptıkları çalışmada bazal inhibin-B konsantrasyonlarının toplanan oosit sayısı ve gebelik başarısı ile ilişkisi olmadığı sonucuna vardılar.

Corson SL ve ark.,¹⁵⁹ 95 IVF hastasında CCCT ve inhibin-B'yi karşılaştırdıkları çalışmada ovarian rezervi göstermede bazal inhibin-B konsantrasyonlarına kıyasla CCCT'nin prediktif değerinin daha yüksek olduğunu buldular.

János Urbancsek ve ark.,¹⁶⁰ 2005’de 55 IVF hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada gonadotropin başlama günündeki inhibin-B konsantrasyonlarının gebelik sonuçlarını tahmin etmede prediktif bir yarar sağlamadığı sonucuna vardılar. Ancak yine bu çalışmada, OPU günündeki inhibin-B konsantrasyonlarının yaştan bağımsız olarak gebelik başarısı ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirttiler.

AMH, inhibin-B, FSH düzeyleri ve antral folikül sayısı gebeliğin oluşmasının tahmininde kullanılan parametrelerdir. IVF sonrası gebelik oluşmasını tahmin etmede AMH kullanımı kısıtlıdır. Çünkü AMH sadece overyan rezervi kantitatif olarak gösterir. Fakat gebelik oluşması oosit kalitesi, embriyo gelişimi ve endometrium yanıtına bağlıdır. Bu yüzden bazı çalışmalar serum AMH düzeylerinin oosit sayısını tahmin etmede uygun olduğunu, gebelik olasılığını tahmin etmediğini göstermiştir.^{129,130,161-166} Fakat biz çalışmamızda yüksek serum AMH düzeylerini elde edilen gebelik oranlarıyla da korele bulduk. Şimdiye kadar yayınlanmış sadece bir çalışmada AMH düzeyleri ile IVF sonrası canlı doğum oranları ilişkili bulunmuştur.¹⁶⁷ Bu prospektif çalışmada canlı doğum oranının artmış bazal AMH değerleriyle korele olduğu gösterilmiş. Oysa bizim çalışmamızda canlı doğumla AMH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yakın zamanda ART tedavisi alan 538 hastayı içeren geniş prospektif bir çalışma,¹⁶⁸ tek bir AMH analizinin tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi için kullanılabileceğini göstermiştir. Bu nedenle ovülasyon indüksiyonlarında, siklus iptali ve OHSS’nin azalması için önemli bir markır olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri pahalı, zaman gerektiren ve hastalar için stresli bir tedavi şeklidir. Hasta hakkında doğru bilgilenmek, tedavi şansını tahmin etmek, uygun hastada uygun tedaviyi yapmak hastaların maddi ve manevi kaygılarını azaltmak ve başarılı sonuç elde edebilmek için kaçınılmazdır. Günümüzde infertil çiftlerin çocuk sahibi olma umudunu artıran yardımcı üreme teknikleri, mutlu sonuçları ile beraber maddi ve manevi olarak hastalara ve topluma yük getirmekte, zaman ve enerji gerektirmektedir. Bu nedenle uygun hastaların tedavi programına alınması ve bireysel özelliklere uygun tedavinin seçilmesi çok önemlidir. Böylece over rezervinin tayini ile başarı oranı artırılabilir. Bu da günümüzde over rezervinin tayini önemini giderek artırmaktadır.

Over rezervi iki faktöre bağlıdır bunlar; primordial folikül stoğu ve oosit kalitesidir. Primordial folikül havuzunda primer foliküller gelişerek sekonder foliküller

oluşur. Bunlar sonra antral folikül havuzunu oluşturur. Her ay ovulasyon için bir folikül seçilir.

AMH değeri laboratuvar ortamında elde edilen objektif bir ölçümdür. Bu yüzden araştırmacılar arası değişkenlikten ve kişisel yorumlardan bağımsızdır. Buna karşın antral folikül sayısı tespiti USG ile yapılır. USG değerlendirmesinde kişisel farklılıklar olabilir. Antral folikül sayısı hem klinisyenin deneyimine hem de kullanılan cihazın kalitesine bağlıdır. Bu da antral folikül sayısının over rezervini değerlendirmede ne kadar güvenilir olacağı sorusunu aklımıza getirmektedir.

AMH Ölçümü ELIZA yöntemiyle yapılır. Eliza analizinin iki ticari şekli (Beckman Coulter ve DSL) mevcuttur. Yakın zamandaki bir çalışma 2 metod arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat Beckman Coulter'de DSL'ye göre 4,5 kat yüksek AMH düzeyleri saptanmıştır.¹⁶⁹ Bizim çalışmamızda DSL kullanılmıştır.

AMH'in IVF'in klinik yönetiminde potansiyel yardımcı olmasına rağmen, klinik anlamıyla ilişkili yanıtlanması gereken bir çok önemli soru bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda AMH over rezervini belirlemede literatürle uyumlu olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).

2. Çalışmamızda toplanan oosit sayısının ≥ 4 olması başarılı sonuç olarak kabul edildiğinden olgular toplanan oosit sayısına göre iki gruba ayrılmış ve ölçülen parametrelerin ortalamaları bu iki grup için karşılaştırılmıştır.

3. Her iki grup arasında infertilite süresi, vücut kitle indeksi, LH ve E2 düzeyleri ortalamaları açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu iki grupta yaş, serum bazal FSH ve AMH düzeyleri, hCG günü E2 düzeyleri, antral folikül sayısı, hCG günü folikül sayısı ve matür oosit sayısı ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

4. AMH en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulundu. ROC eğrisinde en üstte AMH düzeyinin yer aldığını, bunu antral folikül sayısı, E2 ve FSH'ın izlediğini gördük

5. AMH $>0,24$ ng/ml olan hastalarda alınan over cevabı % 90,2 iyi iken, AMH $<0,24$ ng/ml olanlarda ise bu oran ancak % 42,9 olarak tesbit edildi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p $<0,001$).

6. Tedavi sonucunda 27 (% 30,3) olguda gebelik elde edildi. Bunlardan biri üçüz, 2'si ikiz, 16'sı tekiz olmak üzere 19 gebe canlı doğum yapmıştır. 5 gebelik abortusla sonuçlanmıştır. 3 gebelikte ise biyokimyasal gebelik oluşmuştur.

7. Çalışmaya katılan hastalarda over cevabı iyi olan grupta 23 (% 34,3) gebelik, diğer grupta ise 4 (% 18,2) gebelik izlendi ve p= 0,153 idi; istatistiksel anlamda farklı bulunmadı.

8. AMH $>0,24$ ng/ml olan grupta 24 (% 39,3), diğer grupta ise 3 (% 10,7) gebelik izlendi ve p=0,006 idi gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur

9. AMH $>0,24$ ng/ml olan grupta 17 (% 27,8) canlı gebelik, diğer grupta ise 2 (% 7,1) canlı gebelik izlendi ve p=0,075 idi ve gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Sonuç olarak AMH'nun diğer serum markırlarına göre birçok avantajı vardır. Öncelikle serum FSH ve inhibin B düzeyleri anormal düzeylere gelmeden AMH seviyeleri düşmeye başlar.¹¹⁸ Sadece erken foliküler fazda bakılabilen diğer

parametrelere göre siklusun herhangi bir zamanında bakılabilir. Son olarak da AFC ölçümüne göre serum AMH analizi araştırmacıya bağımlı değildir ve daha az araştırmacılar arası değişkenlik gösterir.

Biz çalışmamızda başlangıç tedavisinde hem ultrasonografik hem de endokrin değerlendirmenin (bazal AMH, AFC, FSH) overyan yanıtı tahmin edebileceğini bulduk. Bizim sonuçlarımız bu küçük örnekleme grubunda IVF'deki kimyasal gebelik oranlarıyla AMH arasındaki ilişki olduğunu destekliyordu. Bu çalışmanın gücünü arttırmak için bu konuda daha fazla sayıda denek gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Mosher WD, Pratt WF.** Fecundity and infertility in the United States: Incidence and Trends. *Fertil Steril* **1991**; 56:192
2. **Oktem O and Urman B.** Xenografting cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril* **2008** Jun; 89(6):1787-94
3. **Oktem O, Oktay K.** **The Ovary:** Anatomy And Function Throughout Human Life *Ann N Y Acad Sci.* **2008**; 1127:1-9
4. **Scott R. T, Hofmann G, E.** Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril.* **1994**;62:1-11.
5. **Speroff L, Fritz M. A. Infertilite. Erk. A, Günalp. S.** Eds. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, **2007**; 84, 171, 213, 236, 1013, 1014, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133. / 1215-1257,
6. **Bongso A.** Handbook on Blastocyst Culture. **1999**:13, 21
7. **Stephoe PC, Edwards RG.** After the reimplantation of a human embryo. *Lancet* **1978**; 2:366
8. **Letoon J, Parazzini F.** A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization and embriyo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* **1987**; 48:3, 605-609
9. **Testart J, Plachot M.** World Colloborative report on IVF-ET and GİFT:1989 results. *Hum Reprod* **1992**; 72:2, 362-367
10. **Van Steritegham A, Lice J, Nagy Z.** Use of assisted fertilization. *Hum Reprod* **1993**; 8:1784-1788
11. **Gürbüz R.** İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri. Bölüm 2. Erkek İnfertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) Nobel Kitabevi, İstanbul. **1994**; 23-25
12. **Sigman M.** Assisted Reproductive tecnics and Male İnfertility . The Urologic Clinics of North America **1994**; 21:3, 505-515
13. **Işık A. Z, Vicdan K.** In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanüplasyon Uygulamalarında Laboratuvar. **1999**:79, 129, 151.
14. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 4th, Cambridge Universty Press, **1999**

15. **Orhon E, Günalp S, Özgür K.** Türk Androloji Rehberi. Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Yardımla Üreme Teknikleri Derneği, **2004.**
16. **Meldrum DR.** Evaluation and preperation of the infertile couple for invitro fertilization. In: Gardner DK. Invitro fertilization, a practical approach, **2007.**
17. **Bates GW, Garza DE, Garza MM,** Clinical manifestations of hormonal changes in the menstruel cycle, *Obstet Gynecol Clin North Am*, **1990**; 17:299
18. **Soules MR, McLachlan RI, Ek M, Dahl KD, Cohen NL, Bremmer WJ,** Luteal phase deficiency: characterization of reproductive hormones over the menstruel cycle *J Clin Endocrinol Metab* **1989**; 69:804
19. **Derman S, Adashi EY.** Induction of ovulation . Compr Ther **1995** ; 21.583-9
20. **Macklon NS, Fauser BCJM.** Progress in ovarian stimulation. Ann. d'Endocrinol **1999**; 60: 137-142
21. **De Crespigny L, O'Herlihy C, Robinson H.** Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* **1981**; 139: 636-9.
22. **Quagliarello J, Arny M,** Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges, *Fertil Steril* **1986**; 45:334
23. **Cooke ID, Morgan CA, Parry TE,** Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women, *J Obstet Gynaecol Br Comm* **1972**; 79:647
24. **Jones GS, Wentz Ac,** The structure and function of the corpus luteum. *Clin Obstet Gynaecol* **1976**; 3:43
25. Clinical. Endocrinology and Infertility. In:Sperof L, Glass R.H, Kase N.G, eds. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.6 th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, **1999**:487-522 and 1013-1132
26. **Tıraş MB, Aybar F.** İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. Türkiye Klinikleri, *J Surg Med Sci* **2006**, 2(5):37-41
27. **Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacoboson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R.** Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? *Hum Reprod* **2000**; 15:1278-83.
28. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* **2004**; 82:40-5.
29. **Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vanderkerckhone P.** Ovulation supression for endometriosis (Cochrane review). In: The Cochrane library, issue 1. Oxford, England: Update Software, **2000.**

30. **Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML.** Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: A prospective, randomized study. *J Reprod Med* **1988**; 33:179-83
31. **Donnez J, Casanas-Roux F.** Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril* **1986**; 46:200-4
32. **Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J.** Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod* **2001**; 16:2403-10
33. **Johnson NP, Mak W, Sowter MC.** Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* **2001**; 3:CD002125
34. **Rowland GF, Forsey T, Moss TR, Steptoe PC, Hewitt J, Darougar S.** Failure of in vitro fertilization and embryo replacement following infection with Chlamydia trachomatis. *J In Vitro Fert Embryo Transf* **1985**; 2:151
35. **Lunenfeld E, Shapiro BS, Sarow B, Sarow I, Insler V, Decherney AH.** The association between chlamydial – specific Ig G and Ig A antibodies and pregnancy outcome in an in vitro fertilization program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* **1989**; 6:222
36. **Licciardi F, Grifo JA, Rosenwaks Z, Witkin SS.** Relation between antibodies to Chlamydia trachomatis and spontaneous miscarriage following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* **1992**; 9:207
37. **Monsour R, Aboulghar M, Serour G.** Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1990**; 54:678
38. **Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA.** In vitro fertilization in unstimulated cycles; the University of Southern California experience. *Fertil Steril* **1992**; 57:290
39. **Claman P, Domingo M, Garner P, Leader A, Spence JEH.** Natural cycle in vitro fertilization – embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil Steril* **1993**; 60:298
40. **Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MG.** In vitro fertilization in completely natural cycles. *Hum Reprod* **1995**; 10:572
41. **Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP.** In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* **2001**; 46:95
42. **Hugues JN, Durnerin IC.** Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Human Reproduction Update* **1998**; 4(1): 83-101.

43. **Fitzgerald PA.** Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), Basic and clinical pharmacology. California: McGraw-Hill, 8th ed, **2001**, pp 625-643.
44. **Daya S.** Follicle –stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles, *Cochrane Database Syst rev* . CD000061, **2000**
45. **Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegianin L,** Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone *Fertil Steril* **2003**; 80:390
46. **Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R,** New look at endometrial echogenicity: objective computer assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization –embryo transfer, *Fertil Steril* **2000**; 74, 274
47. **Barbieri RL, Hornstein MD.** In **Strauss FJ, Barbieri RL** (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, **2004**, pp 839-873.
48. **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* **1990**; 53:302-5
49. **Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD.** Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* **1996**; 65:796-9
50. **Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.** The routine use of gonadotropin-releasing hormone prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* **1992**; 58:888
51. **Daya S.** Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**; CD001299
52. **Ron-EL R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E.** Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) protocol in comparison with the long-acting GnRH-a protocol and menotropin alone. *Fertil Steril* **1992**; 58:1164
53. **Tan SL, Maconochie N, Doyle P, Campell S, Balen A, Bekir J, Brinsden P, Edwards RG, Jacobs HS.** Cumulative conception and live-birth rates after in vitro fertilization with and without use of long, short, ultrashort regimen of the gonadotropin–releasing hormone agonist buserelin. *Am J Obstet Gynecol* **1994**; 171:513
54. **Scott RT, Navot D.** Enhancement of ovarian responsiveness with mikrodoses gonadotropin releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1996**; 65:796-9

- 55. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW.** Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1998**; 69:419-24
- 56. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R.** The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation, *Hum Reprod Update* **2002**; 8:279
- 57. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K,** Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol, Meta-analysis, *Arch Gynecol Obstet* **2001**; 265:175
- 58. Fitzgerald PA.** Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), Basic and clinical pharmacology. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, **2001**, pp 625-643.
- 59. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al.** The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* **2000**; 6(4):322-331.
- 60. Teresa Wiesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA.** Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* **2002**; 2(3):215-227.
- 61. Al-Inany H, Aboulgar M,** GnRH antagonists in assisted reproduction: a cochrane review *Hum Reprod* **2002**; 17:874
- 62. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al.** The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* **2000**; 6(4):322-331.
- 63. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al.** The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* **2002**; 8(3):279-290.
- 64. Griesinger G, Felferbaum R, Diedrich K.** GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation: a treatment regimen of clinician's second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* **2005**; 20(9):2373-2375.
- 65. Ron-El R, Lazrel A, Schachter M, et al.** Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* **2000**; 6(4):318-321.
- 66. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al.** The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* **1998**; 13(9): 2411-2414.
- 67. Olivennes F, Belcisch-Allart J, Empeaire JC, et al.** Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertility and Sterility* **2000**; 73(2):314-320.

- 68. Ditkoff Ec, Plumb J, Selick A, Sauer MV,** Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers, *J Assist Reprod Genet* **1997**; 14:145
- 69. Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S,** Recurrent empty follicle syndrome, *J Assist Reprod Genet* **2003**; 20:390
- 70. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB.** Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in vitro fertilization, *Hum Reprod* **1994**; 9:1759
- 71. Prakash P, Leykin L, Chen Z, Toth T, Sayegh R, Schiff I, Isaacson K.** Preparation by differential gradient centrifugation is better than swip-up in selecting sperm with normal morphology (strict criteria). *Fertil Steril* **1998**; 69:722
- 72. Van der Zwalmen P, Bertin-Segal G, Geerts L, Debauche C, Schoysman R.** Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swip-up procedures. *Hum Reprod* **1991**; 6:581
- 73. Gerig NE, Maecham RB, Ohi DA.** Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. *Urology* **1997**; 49:239
- 74. Ohi DA, Sonksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM.** Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol* **1997**; 157:2147
- 75.** American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Aug. **2001**.
- 76. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D.** Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* **2002**: CD002118
- 77. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R.** Intergration of blastocyst transfer for all patients. *Fertil Steril* **2002**; 77:693
- 78. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK.** Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* **2001**; 76:863
- 79. Mansour RT, Aboulghar MA.** Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* **2002**; 17:1149
- 80. Kahraman S, Yakın K.** Ovulasyon İndüksiyonu. **2000**:24-32, 101
- 81. Te Verde ER, Pearson PL.** The variability of human reproductive aging. *Hum Reprod Update* **2002**;8: 141-154.
- 82. Menken J, Trussel J, Larsen U.** Age and infertility. *Science* **1986**; 233:1389-94.

- 83. Abna Maheshwari, Paul Fowler and Sladitya Bhattacharya** (2006) Assesment of ovarian reserve- should we perform testts of ovarian reserve routinely. *Hum Rep* **2001**; 16:2729-2735.
- 84. Filicori M, Flamigni C.** The Role of Luteinizing Hormon in Foliculogenesis and Ovulation Induction. **1999**:37-49
- 85. Leidy LE, Godfrey LR, Sutherland MR.** Is follicular atresia biphasic? *Fertil Steril* **1998**; 70:851–859.
- 86. Timothy Rowe, FRCSC, FRCOG.** Fertility and woman’s age. *The Journal of Reproductive Medicine*. Volume **2006**; 51:206-215.
- 87. Tanbo T, Dale P. O, Lunde O, Norman N.** Predication of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated folliclestimulating hormone levels. *Fertil Steril*. **1992**; 57(4):819-824.
- 88. Toner J. P, Philput C. B, Jones G. S, Muasher S. J.** Basal FSH level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. **1991**; 55:784-791
- 89. Scott R. T, Hofmann G. E, Oehninger S, Muasher S. J.** Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. **1990**; 54:297-302.
- 90. Smotrich DB, Widra Ea, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman LJ,** Prognostic value of day 3 estradiol on invitro fertilization outcome, *Fertil Steril* **1995**; 64:1136
- 91. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z,** Day 3 estradiol serum concentration as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* **1995**; 64:991
- 92. Kwee J, Elting MW, Schats R.** Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of prospective randomized study. *Hum Reprod*. **2003**; 18; 1422
- 93. Leidy LE, Godfrey LR, Sutherland MR.** Is follicular atresia biphasic? *Fertil Steril* **1998**; 70:851–859.
- 94. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk LB.** A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome *Human Reproduction Update* **2006**; 12; 685-718.
- 95. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikkh E, Racowsky C.** Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* . **2003**; 80:111
- 96. Tanbo T, Dale P. O, Abyholm T, Stokke K. T.** FSH as a prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal-stimulated cycles for in vitro fertilization. *Hum Reprod*. **1989**; 4:647-650.

- 97. Ranieri DM, Quinn F, Makhoul A, et al.** Simultaneous evaluation of basal folliclestimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotrophin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* **1998**; 70:227
- 98. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, et al.** Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting poor responders in in- vitro fertilization. *Hum Reprod* **1994**; 9:1607-1611
- 99. Chang M. Y, Chiang C. H, Hsieh T. T, Soong Y. K.** Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. **1998**; 69(3):505- 510.
- 100. Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R.** Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod*. **1997**; 12(2):294-297
- 101. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Schefferde GJ, Jong FH.** Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* **2004**;11:601-606.
- 102. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN** 2003 Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* **2004**; 211:85-90
- 103. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, Themmen APN** 2001 Anti- Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the Mouse ovary. *Endocrinology* **2004**; 142:4891-4899
- 104. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK.** Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev* **2001**; 22:657-674.
- 105. Picard J.Y., Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A.** Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1986**; 83:5464-5468.
- 106. Picard J.Y., Josso N.** Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* **1984**; 34:23-29.
- 107. A. La. Marca and A. Volpe.** Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* **2009**; 156:27-34.
- 108. di Clemente, N. et al.** Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Mullerian hormone. *Mol. Endocrinol* **1994**;8; 1006-1020.

- 109. Marlies E. Kevenaar, Joop S.** A functional Anti-Mullerian Hormone Gene Polymorphism Is Associated with Follicle Number and Androgen Levels in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *J. Clin. Endocrinol Metab* **2008**, 93:1310-1316.
- 110. Picon R.** Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müllerian ducts in the rat. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp* **1969**; 58:1-19.
- 111. I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser.** Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* **2002**; 17:3065-3071.
- 112. Duhlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbeek JTJ, Grootegoed JA, Themmen APN,** Anti- mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the Mouse ovary. *Endocrinology* **2002**; 143:1076-1084.
- 113. Duhlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B et al.** Anti- mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol Metab* **2005**;90:5536-5543
- 114. Hudson, P.L. et al.** An Immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab* **1990**; 70:3416-3422.
- 115. Josso, N.et al.** An enzyme linked immunoassay for antimullerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J. Clin. Endocrinol. Metab* **1990**;70:23-27.
- 116. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC.** Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* **2008**; 19:340-347.
- 117. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER.** Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* **2005**; 83:979-987.
- 118. de Vet A. Laven JS, deJong FH, Themmen AP; Fauser BC.** Antimullerian Hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* **2002**; 77:357-362.
- 119. Ebner T. Sommergruber M. Moser M, Shebl O, Schreier- Lechner E. Tews G.** Basal level of anti- Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* **2006**; 21:2022-2026.
- 120. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA.** Elevated serum müllerian inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* **2006** May; 85:1541-1543.

- 121. 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.
- 122. Nakhuda GS, Sauer MV, Wang JG, Ferin M, Lobo RA.** Mullerian inhibiting substance is an accurate marker of ovarian response in women of advanced reproductive age undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* **2007**; 14:450-454.
- 123. Fişciöğlü C.** Over rezervi ve reproduktif rezerv tayini. *Klinik Bilimler Dergisi*. **1996**; 10 (3):173-176.
- 124. Reh A, Oktem O, Oktay K.** Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertility and Sterility* **2008**; 90:1635-9
- 125. Navot D, Rosenwaks S, Margalioth E. J.** Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*. **1989**; 2:645-647.
- 126. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM.** Serum antimüllerian hormone/müllerian-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- 9.
- 127. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J.** High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. **2005**; 20: 923- 7.
- 128. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M.** Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG*. **2004**; 111:1248- 53
- 129. Fişciöğlü C, Kutlu T, Baglam E, BakacakZ.** Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. **2006**; 85:592- 6
- 130. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer.** Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection *Fertil Steril*. **2007**; 87:223- 26.
- 131. 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.
- 132. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA.** Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin-B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. **2003**; 18:2368- 74.

133. **Lee MM, Donahoe PK.** Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev* **1993**; 14:152–164.
134. **Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT.** Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* **1996**; 81:571–576
135. **Guegon A.** Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing population of growing follicles *Maturitas* **1998**; 30:137-142.
136. **Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, Léger J, Porquet D, Noël M.** Anti-Müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol* **2003**; 211:55-63.
137. **La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, Volpe .** Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig* **2005b**; 12:545-548.
138. **Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ.** Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* **2006**; 91:4057-4063.
139. **La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A.** Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* **2006b**; 21:3103-3107.
140. **Tspelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y.** Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* **2007**; 22:1837-1840.
141. **Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D.** Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* **2008**;90:395-400.
142. **Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA.** Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* **2008**: Dec;90(6):2203-10.
143. **Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D.** Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* **2009**; 91:226-230.
144. **La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A.** Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* **2005a**; 20:1569-1572.
145. **Mohamed KA, Davies WA, Lashen H.** Antimüllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertil Steril* **2006**; 86:1515-1517.

- 146. Arbo E, Vetori DV, Jimenez MF, Freitas FM, Lemos N, Cunha-Filho JS.** Serum anti-Mullerian hormone levels and follicular cohort characteristics after pituitary suppression in the late luteal phase with oral contraceptive pills. *Hum Reprod* **2007**; 22:3192-3196.
- 147. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I.** Anti-Mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2007**; 134:196-201.
- 148. La Marca and A. Volpe** Anti- Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clinical Endocrinology* **2006**; 64:603-610.
- 149. Desforges-Bullet V, Gallo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D & Catteau-Jonard S.** Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for *in vitro* fertilisation. *Fertility and Sterility* **2010** Jun; 94(1):198-204
- 150. Frank J. Broekmans, Jenny A. Visser, Joop S. E. Laven, Simone L. Broer, Axel P. N. Themmen and Bart C. Fauser.** Anti- Mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trend in Endocrinology and Metabolism* **2008**; 19:9-25.
- 151. Christine L. Cook, Yong Siow, Amy G. Brenner.** Relationship between serum mullerianinhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility And Sterility* **2002**; 7:141-146.
- 152. J.S.E. Laven, B..J.M. Fauser.** Inhibins and adult ovarian functions. *Molecular and Cellular Endocrinology.* **2004**; 225: 37- 44.
- 153. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gadriner AC.** Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* **1997**; 67:110-14.
- 154. Eldar–Geva T, Margalioth EJ, Algur N, et al.** Serum inhibin–B concentration measured early during FSH administration for IVF/ embryo transfer can predict treatment outcome. *Hum Reprod* **2000**; 76:87-88.
- 155. Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F, et al.** Day 5 inhibin-B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonistgonadotrophin treatment. *Hum Reprod.* **2000**; 15:1499- 504
- 156. Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B, Robertson WR.** Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod.* **2002**; 17: 1535- 43.
- 157. Sanders MS, Dye J, Le Fever R, et al.** Baseline inhibin-B levels are associated with cycle cancellation or modification of gonadotropin dosages during ovarian stimulation for ART. *Hum Reprod* **2002**; 78:224-28.

- 158. Hall JE, Welt CK, Cramer DW.** Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod.* **1999**; 14:409-15.
- 159. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR.** Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod.* **1999**; 14:2818-21.
- 160. Urbancsek J, Hauzman E, Klinga K, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T.** Use of serum inhibin B levels at the start of ovarian stimulation and at oocyte pickup in the prediction of assisted reproduction treatment outcome. *Fertil Steril.* **2005**; 83:341-8
- 161. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al.** Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* **2005**; 20:915–22.
- 162. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN.** Serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* **2008**; 23:160-7.
- 163. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL.** Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* **2007**; 22:778–8.
- 164. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E.** Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* **2008**; 23:1359–65.
- 165. 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**; 91:705–14.
- 166. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N.** A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* **2010** Feb; 93(3)855-64
- 167. Nelson SM, Yates RW, Fleming R.** Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* **2007**; 22:2414–21.
- 168. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al.** Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* **2009**; 24:867–75
- 169. Freour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D.** Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta.* **2007**; 375:162-4.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Haççe YENİÇERİ
Doğum Tarihi ve Yeri	: 31.10.1980 / Kahramanmaraş
Medeni Durumu	: Bekar
Adres	:
Telefon	: 0 (505) 617 65 10
Fax	: -
E. mail	: hacceyeniceri@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	:
Görev Yeri	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Dernek Üyelikleri	: Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
Alınan Burslar	:
Yabancı Dil(ler)	: İngilizce