



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

**İLERİ YAŞ (35 – 42) POLİKİSTİK OVER SENDROMLU**  
**HASTALAR İLE AYNI YAŞ GRUBU NORMO-OVULATUAR**  
**HASTALARIN OVER REZEVLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Semih Zeki ULUDAĞ**

**KAYSERİ – 2008**



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

**İLERİ YAŞ (35 – 42) POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTALAR İLE AYNI YAŞ GRUBU NORMO-OVULATUAR  
HASTALARIN OVER REZEVLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Semih Zeki ULUDAĞ**

**Danışman  
Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN**

**KAYSERİ – 2008**

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	ii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET .....	v
SUMMARY .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR .....	58
7. KAYNAKLAR.....	60
KABUL ONAY SAYFASI .....	78

## KISALTMALAR

3-β OHSD	: 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz
17-β OHSD	: 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
A	: Androstenedion
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AFS	: Atral folikül sayısı
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMH/MIS	: Anti müllerian hormon/ Mülleryan inhibiting substance
CC	: Clomifen citrate
CCCT	: Clomifen citrate challenge test
DHEA-S	: Dehidroepianrostenedion sülfat
DM	: Diabetes mellitus
E <sub>1</sub>	: Östron
E <sub>2</sub>	: Östradiol
EFORT	: Exogenius FSH ovarian reserve test
EGF	: Epidermal growth factor
FSH	: Folikül stimülan hormon
GAST	:Gonadotrophin agonist stimulation test
Gn	: Gonadotropin
GnRH –a	: Gonadotropin releasing hormon analogu
hCG	: Human koryonik gonadotropin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
İÜİ	: İntrauterin inseminasyon
İVF	: İnvitro fertilizasyon
İD	: İnsülin direnci
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
LH	: Lüteinizan hormon
OOV	: Ortalama over volumü
MPA	: Medtoksiprogesteron acetate
OHSS	: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu
OPU	: Oosit pick-up
PKOS	: Polikistik over sendromu
POF	: Prematüre ovarian failure
PRL	: Prolaktin
PSV	: Peak systolic velocite
sT	: Setbest testesteron
tT	: Total testesteron
SHGB	: Sex hormone bindind globulin
YÜT	: Yardımla üreme teknikleri

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil I.</b> PKOS' un patofizyolojisi .....	7
<b>Şekil II.</b> İnsanda Bazal Foliküler Gelişim: (Gougeon A. Hum Reprod. 1986;1:81) .....	13
<b>Şekil III.</b> AMH' nın posnatal fare overinde folikülogenezise olan etkisi: .....	16
<b>Şekil IV.</b> İnsan overindeki folikülogenezisin kronolojik olarak gelişimi (Gougeon A. Hum Reprod. 1986;1:81).....	19
<b>Şekil V.</b> Yaşla birlikte azalan folikül havuzu.....	22
<b>Tablo I.</b> Grupların yaş, VKİ ve FGS açısından karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo II.</b> Grupların bazal endokrinolojik değerlerinin karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo III.</b> Grupların over rezerv testlerinin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo IV.</b> PKOS grubunda AFS ile diğer over rezerv testlerinin karşılaştırılması (n=41) .....	41
<b>Tablo V.</b> AFS ile diğer over rezerv testlerinin tüm kadınlarda karşılaştırılması n:69.....	42

**İLERİ YAŞ (35 – 42) POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR İLE  
AYNI YAŞ GRUBU NORMO-OVULATUAR HASTALARIN OVER  
REZEVLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.**

**ÖZET**

**Amaç:** İlerleyen yaşla birlikte azalan over rezervinin polikistik over sendromlu hastalarda, normo-ovulatuvar hastalara oranla daha iyi korunup korunmadığını, over rezerv testlerinden bazal folikül stimulan hormon (FSH), anti mülleryan hormon (AMH), östradiol (E<sub>2</sub>), inhibin-B, antral folikül sayısı (AFS), ortalama over volümü (OOV) ve 10.gün serum FSH düzeyi kullanarak araştırmak..

**Hastalar ve Yöntem:** Mayıs 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. İnfertilite ve reproduktif endokrinoloji ünitesine başvuran, 35-42 yaş arası PKOS' lu 41 hasta ve aynı yaş grubunda normo-ovulatuvar 28 gönüllü kadın üzerinde yapıldı. Erken foliküler faz (mestruel siklusun 3-5. günleri) serum FSH, AMH, E<sub>2</sub>, inhibin-B konsantrasyonlarına bakıldı ve yine bugünlerde AFS ve OOV için bazal ultrasonografi yapıldı. Adetin 5-9. günler arası klomifen sitrat 100 mg/gün veridikten sonra adetin 10. günü serum FSH konsantrasyonuna yeniden bakıldı.

**Bulgular:** Her iki grup arasında yaş ve VKİ açısından benzerdi. Bazal serum FSH ve E<sub>2</sub> düzeyleri, kontrol grubunda, PKOS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. (10.19±1.75mIU/mL vs. 5.87±1.49 mIU/mL ; p<0.05 ve 84.79±60.58 pg/mL vs. 58.58±21.81 pg/mL ; p<0.05). AMH seviyeleri ise PKOS grubunda (5.36 ± 3.53 ng/mL ), kontrol grubuna (0.93 ± 0.97 ng/ml) kıyasla daha yüksekti (p<0.05). Her iki grup ortalama over volümleri (OOV) bakımından kıyaslandığında ise PKOS grubunda (12.16±4,72 cm<sup>3</sup>), kontrol grubundan (4.66±2.37 cm<sup>3</sup>) daha büyük olarak bulundu (p<0.05). PKOS grubunda antral folikül sayısı (AFS) ( 33.04±8,64 ), kontrol grubuna oranla (8.64±3.91) anlamlı olarak daha fazla idi (p < 0.05). CCCT (klomifen sitrat challenge test) sonrası 10.gün bakılan serum FSH seviyeleri kıyaslandığında ise (3.25±1.44 mIU/mL vs 10.19 ± 0.97 mIU/mL) kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.05). İnhibin-B düzeyleri PKOS grubunda

(42.65 ±26.48 pg/mL), kontrol grubuna (39.32 ± 37.93 pg/mL) oranla daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Over rezerv testleri ile AFS arasındaki korelasyonuna çalışmaya alınan tüm kadınlarda bakıldığında AMH ile AFS ve OOV ile AFS arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gördük (r=0.74 ; p=0.001 vs r= 0.78; p<0.001). FSH ile AFS arasında negatif korelasyon izledik ( r=-0.52 ; p=0.001, n=69).

10. gün FSH konsantrasyonları ile AFS arasında negatif bir korelasyon vardı (r= -0.52 ; p= 0.001, n=69 ). Bazal E2 düzeyleri ile AFS arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (r=-0.09;p=0.42). İnhibin-B konsantrasyonları ile AFS arasında herhangi bir korelasyon izlemedik ( r= 0,17 ; p= 0.16 ).

Sadace PKOS grubundaki hastalarda over rezerv testleri ile AFS arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

**Sonuçlar:** PKOS' lu kadınların daha geniş bir primordial folikül havuzuna sahip olarak doğdukları bilinmektedir. Bu çalışma sonuçları bize ilerleyen yaşla birlikte PKOS' lu hastalarda kantitatif over rezervinin, normo-ovulatar kadınlara oranla daha iyi korunuyor olduğunu göstermektedir. AMH ve OOV, AFS ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gösterirken bazal ve 10. gün FSH konsantrasyonları ile AFS arasında negatif bir korelasyon izlenmektedir.

**Anahtar kelimeler,** ovarian rezerv, antimüllerian hormonu, polikistik over sendromu,



**TO COMPARE THE OVARIAN RESERVE BETWEEN ADVANCED AGE  
WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (35-42) AND  
NORMOOVULATORY WOMEN**

**SUMMARY**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the ovarian reserve in advanced age women with PCOS to compare normoovulatory women by using basal serum follicle stimulating hormone (FSH), anti mullerian hormone (AMH), estradiol (E<sub>2</sub>), inhibin B, antral follicle count (AFC), mean ovarian volume (MOV) and day 10 serum FSH.

**Material & methods:** This study was conducted between May 2006 and June 2007 at the Erciyes University infertility and reproductive medicine unite. Early follicular phase (day 3-5 of the menstrual cycle) serum FSH, AMH, E<sub>2</sub>, inhibin-B concentration, number of antral follicles, mean ovarian volume and day 10 serum FSH level (after cycle 5-9 day clomifen citrate administration 100 mg/day) in women with PCOS (n=41) and normoovulatory controls (n=28) between 35 and 42 years of age were compared. Correlation between antral follicle count and other tests for ovarian reserve was evaluated.

**Results:** Mean age, BMI and serum inhibin-B concentrations of both groups were comparable. Basal serum FSH and E<sub>2</sub> concentrations were significantly higher in controls than the women with PCOS (10.19±1.75 mIU/mL vs. 5.87±1.49mIU/mL ; p<0.05 and 84.79±60.58pg/mL vs. 58.58±21.81pg/mL ; p<0.05, respectively). Serum AMH concentration in the PCOS group was significantly higher than controls

(5.36 ± 3.53 ng/mL vs. 0.93 ± 0.97 ng/mL; p<0.05). Mean ovarian volume and antral follicle count were significantly higher in the PCOS group compared with controls (12.16±4.72 cm<sup>3</sup> vs. 4.66±2.37cm<sup>3</sup>; p<0.05 and 33.04±8.64 vs. 8.64±3.91; p=0.005). Day 10 serum FSH concentration was lower in patient with PCOS than controls (3.25±1.44 vs6.98±2.38; p<0.05). There was a significant positive correlation between early follicular phase antral follicle count and serum AMH (r=0.74; p=0.001) and a negative serum FSH concentration (r=-0.37; p=0.001). There was

positive correlation between AFC and MOV(  $r=0.78$ ;  $p=0.001$ ). Although serum E<sub>2</sub> concentration correlated negatively with early follicular phase antral follicle count, this did not reach statistical significance ( $r=-0.09$ ;  $p=0.42$ ). There was no correlation between serum inhibin-B concentration and AFC ( $r = 0.17$ ;  $p= 0.16$ ).

In PCOS group (n=41) there was no correlations between ovarian reserve test and AFS.

**Conclusions:** Ovarian follicle pool in normoovulatory women as well as in women with PCOS declines with advancing age. As women with PCOS contain more follicles at birth, it is generally assumed that they maintain their ovarian reserve for longer duration when compared with regularly ovulating women. This is supported by a better response to ovarian stimulation with gonadotropins in these patients. Ovarian reserve in advanced aged women with PCOS might be better preserved than in normoovulatory women of similar age. Among the tests for ovarian reserve early follicular phase serum AMH concentrations and MOV seems to correlate best with antral follicle count.

**Key words:** antimüllerian hormone, ovarian reserve, polycystic ovary syndrome

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kadınların çalışma hayatında aktif rol almaları, mesleki kariyer gibi nedenlerden dolayı evlenmeyi ve çocuk sahibi olmayı 30 ve 40' lı yaşlara ertelemeleri önemli bir sosyal değişim olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Günümüzde infertil hastaların tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertilite tedavisindeki başarı oranları artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır. Böylece infertil çiftlerin tedaviye yönelik umutları artmış ve bu nedenle hastaneye başvuru sayısında önemli artışlar olmuştur. Evlilik yaşının ilerlemesinin, geç anne olma isteği ve toplumda kadınların rolünün değişmesinin infertil çiftlerin artışına katkısı olabilir.

Over rezervi, oosit kalitesi, sayısı ve foliküler tükenme süreciyle ilgili olarak bir kadının üreme potansiyelini tanımlar. Overlerdeki primordial folikül havuzu, kadının fertilitate potansiyelini belirleyen majör faktördür (2). Over rezervi azalmış infertil kadınlarda yapılan IVF denemelerinde daha az gebelik oranları tesbit edilmiş ve bu hastalarda stimülasyona azalmış ovaryan yanıt nedeniyle siklus iptalleri daha sık görülmüştür (3). Over rezervinin belirlenmesi amacıyla kullanılan testlerle ilgili çalışmaların çokluğuna ve son zamanlarda yayınlanan geniş incelemelere rağmen testlerin kesinliği ve yorumlanmaları konusunda hala şüpheler mevcuttur (4). Azalmış over rezervi fikri, infertilite hastaları değerlendirmede genel kabul görmektedir. Özellikle ovulasyon indüksiyonu uygulanacak infertil hastalarda over rezervinin prediksyonu uzun süredir ilgi çeken bir konudur. Azalmış ovaryan

rezerve bağlı kötü ovaryan cevap ile siklus iptali ve başarı oranlarındaki anlamlı azalma arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir (5).

Normal embriyoner gelişim sırasında gebeliğin 20. haftasına kadar mitozla hızla çoğalan primordial folliküllerin sayısı 20 milyona ulaşır. Bu haftadan sonra sayıları hızla azalmaya başlar ve doğumda 1-2 milyona, pubertede 400.000' e kadar azalır. Bu germ hücrelerinin yalnızca 400-500' ü ovule olur. Germ hücrelerinde ikinci hızlı azalma germ hücre sayısının 25-30 bine indiği 37-38 yaşlarda görülür (6). Üreyebilme yeteneğinin sona ermesinden on yıl sonra, irregüler menstrasyonların başlamasından 6-7 yıl sonra menoz yani son adet kanaması görülür (7). Yaşın ilerlemesi ile birlikte henüz menstrasyonların düzenli olduğu halde azalmış over rezervine bağlı fertilité problemlerinin görülebileceği akılda bulundurulmalıdır.

PKOS' lu kadınların daha geniş bir folikül havuzuna sahip olarak doğdukları bilinmektedir. Bu durum fetal hayatta genetik olarak belirlenmektedir. Bunlarda foliküller gelişim sürecine hızlı girmekte ancak preantral döneme geçiş daha yavaş olmaktadır. PKOS' lu hastalarda overlerdeki primordial ve primer follikül sayılarının normal kadınlarınkine oranla 6 kat fazla olduğu gösterilmiştir (8). PKOS' lu hastalarda FSH stimülasyonuna aynı yaştaki diğer infertil hastalara oranla daha fazla yanıt vermekte ve daha fazla OHSS (Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu) gelişebilmektedir (9). PKOS' u olup aynı zamanda ovaryan yaşlanma açısından riskli grupta bulunan (ailede erken menoz hikayesi, geçirilmiş ovaryan cerrahi hikayesi, aşırı sigara kullanımı ve ciddi endometriozis gibi) hastaların polikistik overi olmayıp da yine riskli grupta bulunan hastalara oranla daha az ovaryan yaşlanma riskine sahip olduğu ileri sürülmüştür (10).

Yapay dölllenme işleminde önce kadının over rezervini bilmek, farmakolojik stimülasyon tedavisi yönünden de önemlidir. Çok az stimülasyon yetersiz folikül oluşumuna ve başarısızlığa, fazla stimülasyon OHSS' ye yol açabilir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapay dölllenme başarısızlık nedenlerinin %83' nü yetersiz follikül gelişimi oluşturmaktadır.

Yapay dölllenme yöntemleri deneyimli ekipler gerektiren, invazif ve oldukça pahalı yöntemlerdir. Hastanın over rezervinin baştan belirlenmesi infertil çiftte ve hekime

tedavinin başarı şansı hakkında ön fikir verebilir. Birçok merkez IVF ve ovulasyon induksiyonu öncesi over rezervinin değerlendirilmesini önermektedir.

PKOS, doğurganlık yaşındaki kadınlarda %5-10 oranında görülen ve bu yaş grubunda en sık gözlenen hormonal bozukluktur (11). PKOS' a bağlı infertilitede esas bozukluğun anovulasyon olduğu düşünülmektedir (12). Ovulasyon bozukluğu tüm infertil çiftlerin %15' inde sadece kadına bağlı infertilite sebeplerinin %40' ında primer sebeptir. PKOS ise anovulatar infertilitenin %75' nin sebebini oluşturmaktadır (13).

PKOS' lu hastalarda fazla sayıda bulunan antral folliküllerden salgılanan fazla miktarda inhibin-B nedeniyle serum FSH seviyeleri azalmakta ve bu durum overdeki dominant folikül seçimini ve dolayısıyla ovulasyonu engellemektedir (14). Yaşlanmayla birlikte PKOS' lu kadınlarda spontan ovulasyonlar ve gebelikler görülebilmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte overlerdeki antral folikül sayısı azalmakta, böylece antral folliküllerden salgılanan inhibin-B konsantrasyonu azalmakta ve buna bağlı olarak serum FSH seviyeleri artarak folikül gelişimini ve ovulasyonu sağlamaktadır (15).

Hem PKOS' lu hem normoovulatar kadınlarda, yaşlanmayla birlikte overlerdeki primordial folikül havuzunda azalma olmaktadır. Ancak başlangıçta daha geniş folikül havuzuna sahip olan PKOS' lu hastalarda over rezervinin daha uzun süre muhafaza ettikleri genel kabul görmektedir. Bu görüşü destekler şekilde PKOS' lu hastalar ileri yaşlarda bile ovulasyon indüksiyonuna daha iyi cevap vermektedirler. Ancak literatürde ileri yaş grubu PKOS ve normo-ovulatar hastaları over rezervi bakımından karşılaştıran bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada amacımız ileryen yaşla birlikte PKOS' lu hastalarda aynı yaş grubu normo-ovulatar kadınlara kıyasla kantitatif over rezervinin daha iyi muhafaza edilip edilmediğini araştırmaktı.

## 2. GENEL BİLGİLER

PKOS, menstruel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi, ve ovaryan değişikliklerle karakterize, insülin direncinde rol oynadığı, metabolik yönden olumsuz sonuçları olan yaygın ve heterojenik bir hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınların %5-10' luk insidansla endokrinolojik hastalığın en sık sebebidir (11). İlk olarak Stein ve Leventhal 1935'te sendromun orijinal tanımını subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler ve beraberinde amenore ve hirsütizm bulunması olarak yapmışlardır (16). PKOS tanısında tartışmalar halen sürmektedir. En son 2003 yılında Rotterdam'da kabul edilen revize edilen tanı kriterlerinin kullanılması kararlaştırılmıştır. Buna göre PKOS tanısı için erişkin başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH), hiperprolaktinemi ve androjen sekrete eden tümörler gibi hiperandrojenizmin diğer sebepleri ekarte edildikten sonra şu üç parametreden en az ikisinin olması gereklidir (17).

- 1) Ultrasonografide (USG) polikistik over görünümü
- 2) Klinik hiperandrojenizm (akne, erkek tipi saç dökülmesi, hirsutizm) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 3) Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon

### PKOS' UN PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS' un payofizyolojisi çok sayıda klinik ve deneysel verilere rağmen kesinlik kazanmış değildir. Patoloji multifaktöriyel ve poligenik gibi durmaktadır. Asıl neden

bilinmemesine rağmen kadınların klinik özellikleriyle bağlantı kurulacak şekilde birtakım hipotezler ortaya konmuştur. Bunlar:

1. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöro endokrin defekt,
2. İnsülin salınımı ve etkisindeki bir defekt sonucu gelişen insülin direnci (İD) ve kompanzatuvar hiperinsülinemi
3. Hiperandrojenizm ve adrenal androjen üretimindeki artışa yol açan kortizol metabolizmasındaki bozukluk
4. İntraovaryan faktörler
5. Genetik faktörler

### **Primer Nöroendokrin Defekt**

PKOS olgularında %75 oranında anormal gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal yada düşük FSH düzeyleridir. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış PKOS olgularında LH/FSH oranını artmasına neden olur. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir (18).

LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. LH konsantrasyonu FSH' ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. PKOS' lu kadınlardaki artmış LH düzeylerinin fazla androjen üretiminden sorumlu olduğu söylenebilir.

### **İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**

Birçok PKOS' lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin in vitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD' nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (19).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sendromun baskın bir özelliğidir ve hiperandrojenizmde rol oynamaktadır (20).

İD, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen yeterli biyolojik yanıtın olmamasıdır (21). Non obez PKOS' lu kadınlarda %30, obez PKOS' lu kadınlarda ise %75 hiperinsülinemi ve insülin direnci (İD) görülebilmektedir (22). İD patogenezi zayıflarda obezlerden farklıdır. Obez PKOS' lu kadınlarda insülin

duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde artış daha belirgin bulunurken, normal kilolu ve zayıf hastalarda hipotalomo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (23).

Yeterli pankreas rezervi olduğunda plazma glukoz seviyelerinin korunabilmesi için daha yüksek konsantrasyonda insüline ihtiyaç vardır. Dolayısıyla kronik doku direncine kompanse edilebilir cevap olarak hiperinsülinemi gelişir. İD' yi açıklamak için, periferik doku rezistansı, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreatik sensitivite gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (21).

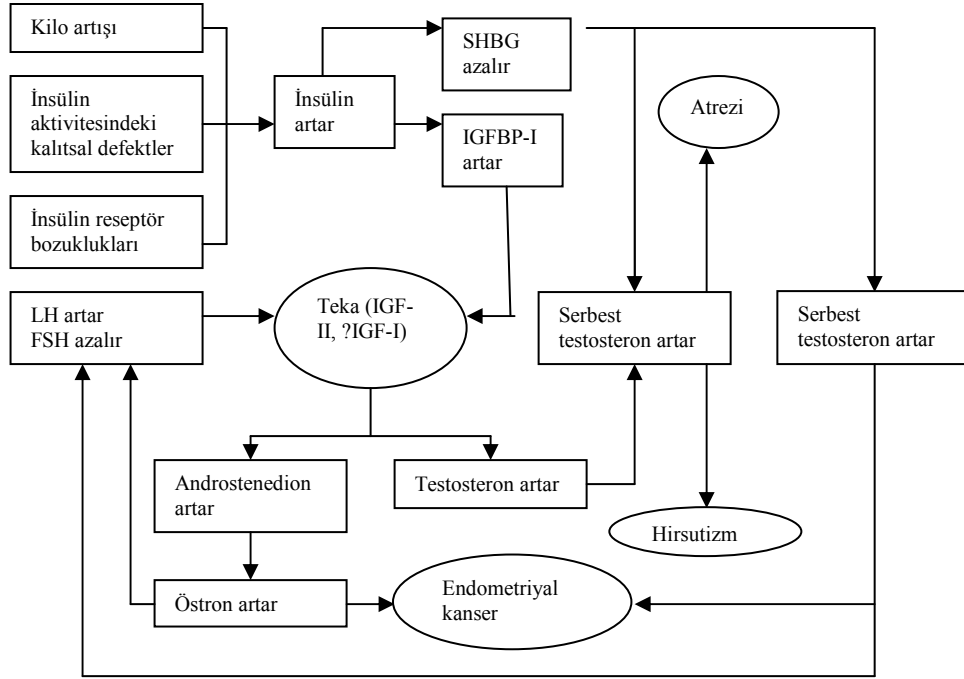
PKOS' lu hastalarda periferik İD, reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir defekte bağlıdır ki bu da insülin reseptöründe tirozin otofosforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin otofosforilasyonunun azalması serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır ve bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki sitokrom P450c17 (sitP450c17) enzim sisteminde serin fosforilasyonunu artırarak hiperandrojenizme yol açar (24). Hiperinsülinemi direkt olarak folikülogenezi etkileyebilir. Hiperinsülineminin fazlalaştırdığı artmış lokal ovarian androjen üretimi antral foliküllerin büyümesini 5-8 mm çapa ulaştıklarında durdurarak (25) prematür foliküler atrezi ve anovulasyona neden olur. PKOS' lu hastalarda dominant folikül seçimi bozulmuştur. FSH aktivitesinin insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi gibi intraovaryan inhibitörleri küçük foliküllerin granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin FSH aracılı indüksiyonunun bozulmasından sorumlu olabilir. Aromataz aktivitesinin düşük ya da hiç olmamasından dolayı foliküller androjenin hakim olduğu ortamda kalamazlar. Buna bağlı olarak foliküler matürasyon arresti meydana gelir ve daha sonra ovarian hiperandrojenizm olur (26).

### **İntraovaryan faktörler**

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Serbest E<sub>2</sub> ve A' nın periferik dönüşümünden oluşan östron (E<sub>1</sub>)' un negatif feedback etkisi ile FSH düşer. PKOS' lulara FSH' nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir



folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile A ve T sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indükler. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (27).



Şekil I. PKOS' un patofizyolojisi

### Genetik faktörler

PKOS' ta ailesel bir eğilimin olduğu kabul edilmiştir. Fakat genetik temeli henüz tartışmalıdır. PKOS genetiğinin çalışılmasında zorluklar vardır; sebebi çeşitli tanımlamaların olması, erkek fenotipinin tam olarak gösterilememesi ve reproduktif yaş süresince ortaya çıkması genel çalışmalarda güçlük oluşturmaktadır. Çevresel faktörler ve bu hastalığa neden olan az sayıdaki genler etkileşmektedir. Tespit edilen genler arasında steroidojenik enzimleri kodlayan genler (CYP 11A, CYP 19, CYP 17), insülin sekresyonu ve etkisindeki genler (VNTR, insülin reseptör geni ve glikojen sentetaz geni dahil olmak üzere insülin genleri) ve follistatini kodlayan genler yer almaktadır (28).

## **PKOS' TA TANIYA YÖNELİK İŞLEMLER**

### **1. Hikaye ve fizik muayene**

PKOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir. Ayrıca kronik oligo-anovulasyon ve progesteronla karşılanmamış östrojene maruziyet sonucu artmış endometrium kanseri riski bulunmaktadır (29,30).

Menstruel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür. Buna rağmen %20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken %30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelmektedir.

Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm PKOS' ta androjen yüksekliği açısından en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür.

PKOS olgularında obezite %50-70 oranında görülebilmekle beraber tanısıl bir değere sahip değildir. Hastaların %30-50' si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki İD sağlıklı, ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır (13). PKOS' taki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış SHBG düzeyini azaltarak sT ve östradiol (E<sub>2</sub>) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (31).

PKOS' lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PKOS' taki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülinemi, yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir (32). Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir.

## 2. Pelvik USG

Polikistik over (PKO) morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm<sup>3</sup>' ün üzerinde olmasıdır. Ovaryan stromanın dansitesi artmıştır.

PKOS tanısı için ultrasonografik olarak PKO morfolojisinin gösterilmesi gerekli değildir. Çünkü sağlıklı kadınların %20' sinde PKO morfolojisi olmakla birlikte bunların çok azında hiperandrojenemi bulguları vardır. Ayrıca PKOS' lu kadınların %80-100' ü PKO morfolojisine sahipken idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir (19).

## 3. Hormon çalışmaları

PKOS klinik bir tanıdır, az sayıda laboratuvar tahlili gerekir. Tedavi öncesi yapılacak bu tanısal girişimlerle PKOS semptomlarının bazılarını taşıyan hastalıkların ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PKOS' ta serum tT, DHEA-S ve 17-OHP ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir.

T ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryan veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (12). Bu açıdan en iyi gösterge serum tT konsantrasyonudur. 150 ng /dL altındaki T değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda tT' nin 60 ng/dL' nin üzerinde olması PKOS tanısında anlamlıdır. Dehidroepianrostenedion sülfat (DHEA-S) seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir.

SHBG ve plazma sT seviyeleri de faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG' ye daha az androjen bağlanmasından dolayı PKOS' ta biyolojik olarak aktif sT ölçümünün daha faydalı olacağını söyleyenler vardır. Fakat sT ölçümü daha pahalı bir yöntemdir.

Androstenedion (A) tanı açısından total T' ye benzer özelliktedir. Ancak PKOS tanısında A kullanımına yönelik daha az bilgi vardır. A overler ve adrenal bez

tarafından sekrete edilen androjendir. SHBG' ye bağlanmadığı için tahmini total bağlı olmayan androjen sekresyonunu verir (33).

Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken 21 hidrokortizol eksikliği olan non-klasik KAH' ı ekarte etmek için 17 OHP düzeyine bakılır. Sonuç 3 ng/mL' nin altında ise non-klasik KAH güvenilir şekilde ekarte edilir (34).

PKOS' lu kadınlarda %35' e varan oranlarda prolaktin (PRL) yüksekliğinden bahsedildiğinden bu hormonun ölçümleri de faydalıdır.

PKOS' lu hastalarda FSH normal ya da düşük, LH tonik olarak yüksektir. LH değerleri PKOS' lu kadınlarda ortalama %40 oranında yüksektir (35). Özellikle zayıf PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranı ikiden büyük olup şişmanlarda ise bu oran normaldir. LH yüksekliğinin başarılı Oİ' ye zarar verdiği ve düşük insidansını artırdığı düşünülür.

#### **4. İnsülin direncinin tespiti**

##### **PKOS' UN AYIRICI TANISI**

PKOS hem fonksiyonel hem de neoplastik birçok patoloji ile benzer semptomlar vermektedir. Tedaviye başlamadan önce yapılacak tanısal işlemlerle PKOS semptomlarının bazılarını taşıyan hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Aşağıda PKOS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar liste halinde verilmiştir:

- Androjen sekrete eden tümörler (sertoli-leydig hücreli, granüloza-teka hücreli, adrenal adenom, adrenal karsinom)
- Eksojen androjen alımı (danazol, androjenik oral kontraseptifler)
- Nonklasik kongenital adrenal hiperplazi
- Cushing sendromu, akromegali
- İnsülin salınımında genetik defekt
- Primer hipotalamik amenore, primer ovarian yetmezlik
- Tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi
- İdiyopatik hirsutizm, hipertekozis

- Ciddi insülin rezistansı sendromları (Leprechaunism, konjenital lipoatrofi, lipodistrofi sendromları)

## **FOLİKÜLOGENEZİS**

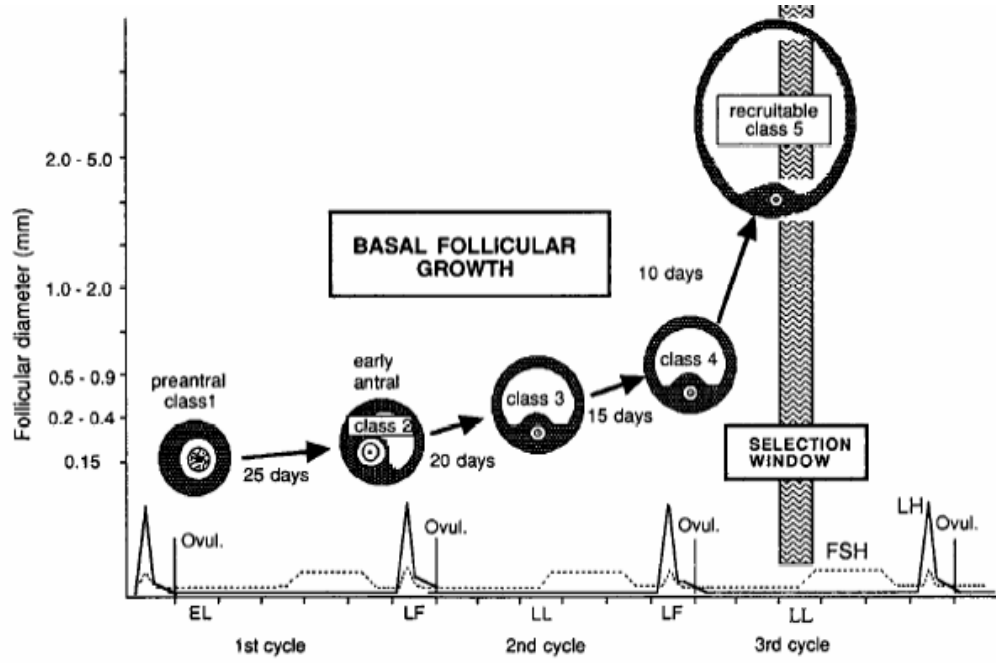
Primordial germ hücrelerinin erken fetal hayatta somatik hücrelerden ayrılarak 1000-2000 kadarının gonodal çıkıntıya göç etmesinden sonra bu germ hücreleri mitoz bölünme ile hızla çoğalarak sayıları 20. gebelik haftasında yedi milyona ulaşır. Folikül formasyonu (primer oositlerin çevrelerinin tek sıralı somatik hücrelerle çevrilmesi ) in utero 12. haftada başlar. Primer oositler birinci mayoz bölünmenin profaz safhasında beklerler. Germ hücrelerinin gebeliğin 20. haftasından sonra atrezi ile sayısı hızla azalarak, doğumda 2 milyon civarına düşer (36). Bu sayı pubertede 300.000-400.000 kadar kalır. Bu germ hücrelerinden yalnızca 400-500' ü ovule olur. Bu sayı 37-38 yaşında 25.000' ne iner ve menopoza belirleyen sayı kritik oosit sayısı 1000' dir (6).

Folikülogenezis, yetişkin overinde primordial foliküllerin dinlenme pozisyonundan, büyüyen foliküllerin havuzuna geçmesi ile başlar ve ovulasyon yada atrezi ile sonuçlanır. Kadınlarda folikülogenezis uzun bir süreçtir, bir primordial folikülün ovulasyon evresine büyüüp gelişmesi için yaklaşık bir yıllık bir süre gereklidir. Normal koşullarda insan overlerinde siklus başına tek ovulasyonla sonuçlanan tek bir dominant folikül gelişimi olmaktadır. Dominant folikül siklusun folliküler fazı boyunca östrojen üretiminden sorumludur. Ovulasyon sonrasında dominant folikül menstrual siklusun luteal fazı boyunca progesteron üretiminden sorumlu olmaktadır. Folikülogeneziste birinci faz gonadotropinlerden bağımsız faz yada preantral faz olarak adlandırılır ve oositin büyümesi ve farklılaşması ile karakterizedir. İkinci faz gonadotropinlere bağımlı faz yada antral fazdır ve folikülün boyutunda oldukça fazla bir artış olması ile karakterizedir.

### **A-Tonik Büyüme Fazı: Gonadotropinlere kısmen bağımlı**

Bu faz primordial, primer ve sekonder folikül evrelerinden oluşur. Primordial folikülleri çoğunlukla atrezi ile sonlanacak yada ovule olacakları gelişim fazına hangi gelişim faktörlerinin soktuğu tam olarak bilinmemektedir. İstirahat halindeki foliküller; primordial, intermedier yada küçük primer foliküller halinde stokta tutulurlar. Primordial folikülde oositin etrafında tek sıra ince ve daha yassı hücreler

ile çevrelenmişken, intermedier hücrelerde bu yassı yapıdaki hücrelere daha küboidal hücreler de eklenmiştir. Küçük primer foliküllerde ise oositin etrafı tek sıralı küboidal yapıda hücrelerle sarılmıştır. İlerleyen yaşa bağlı olarak istirahat halindeki bu folikül stoğundaki azalma ya atrezi, yada gelişim fazına girmesi ile oluşur. 30 yaşına kadarki dönemde azalmanın ana nedeni atrezi iken, bu yaştan sonra esas neden gelişim fazına girişte artma nedeniyle olmaktadır. Bu hızlı azalma 38 yaşına kadar artarak devam etmektedir. Gelişim fazının ilk basamağında folikül içerisindeki oosit çapında artma olmakta ve primer folikül etrafındaki granuloza hücrelerinde proliferasyon olmaktadır. Foliküldeki gelişim, oosit nükleusunun çapı 19µm' ye ulaştığında artar. Bu foliküler gelişim içinde 0.03-0.06 mm çaplı primordial foliküller preantral büyüme fazında 0,12 mm çapında gelişmeye aday primer foliküllere dönüşürler. Primordial bir folikülden tamamıyla gelişmiş bir sekonder folikül gelişmesi için yaklaşık 290 gün veya 10 düzenli menstruel siklus kadar bir süre gerekmektedir. Primer folikül kan dolaşımından yoksun iken sekonder folikülün bazal laminasında sonlanan 2 adet arteriolu mevcuttur. Folikülü çevreleyen stromada kan dolaşımı sağlandığında follikülü çevreleyen somatik hücreler dış kısımdakiler teka externa, içtekiler teka interna olarak ayrışırlar (37). Folikül çapı 0.15 mm' yi aştığında teka interna hücrelerinde epiteloid farklılaşmayı başlatır, teka interna içerisinde epiteloid hücreler oluştuğunda bu folliküle preantral (= klas-1) follikül adı verilir. Preantral follikül gelişmeye başlayan follikülerin ilk basamağını oluşturur. İnsanda follikül çapı 0.18-0.25mm olduğunda preantral seviyeden erken antral (=klas-2 ) seviyeye geçer. Antral kavitede sıvı toplanması granuloza ve teka interna hücrelerinin proliferasyonu ile folikül bir sonraki seviyeye ilerler ve çapı 2mm' ye kadar ulaşır (38).



**Şekil II.** İnsanda Bazal Foliküler Gelişim: (Gougeon A. Hum Reprod. 1986;1:81)

Folikülün preantral seviyeden 2mm çapa ulaşması 70 gün sürer. Folikulojezinin bu aşamasına bazal foliküler gelişim denir (Şekil-II). Bazal foliküler gelişim sırasında granuloza hücrelerinde oluşan mitotik aktivite ve atrezi oranı gonadotropinlerden çok büyük oranda bağımsız olarak değişir. Ancak yine de bu fazda klas-1 preantral foliküle dönüşürken epitelooid hücre gruplarının teka internaya diferansiye olmaları ve yine klas-1 folikül aşamasında antral kavitede sıvı oluşumu FSH' nin tonik etkisi altında olduğu kabul edilir (39). Bu faza tonik büyüme fazı da denilir. FSH nin tonik etkisi altında (FSH nin siklik değişiklikleri yada artmış konsantrasyonları değil) klas-2 erken antral foliküllerden rekrutmeta aday klas-5 antral foliküllere geçiş olur. Klas-5 maturasyona ulaşan foliküller bundan sonraki gelişimleri için siklik gonadotropinlere ihtiyaç duyarlar. 2mm'den küçük foliküller hafif bir sterogenik aktivite gösterirler. Bunlar az miktarda progesteron ve androstenodion üretebilirler. Kültüre edilen 2 mm'den küçük insan foliküllerinin granuloza hücrelerinin çok az bir aromataz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Preantral safhaya kadar gelen bu foliküller 70 gün sonra 2-5mm çapa ulaşır FSH' ya bağımlı hale gelerek seçilebilir folikül havuzunu oluştururlar. 60-70 adet ileride büyüme gelişme potansiyeline sahip bu klas-5 ve klas-6 foliküllerin bir araya toplanması olayı 'Recruitment' olarak adlandırılır. Recruitment olayı genellikle bir önceki siklusun sonu ve o siklusun ilk 4

günü içinde gerçekleşir. Folikül havuzundan 5mm civarında klas-5 maturasyona ulaşan foliküller için bu noktaya kadar ki gelişim içinde tonik gelişme fazının genellikle gonadotropin bağımsız ve kısmen FSH bağımlı etkileri sözkonusu iken klas-5 maturasyonuna ulaştıktan sonra gonadotropinlerin siklik değişimlerine bağımlı hale geleceklerdir (39)

Primordial foliküllerin bazıları gelişen folikül havuzuna geçerken bu safhada oosit çapı genişlemekte, oositin etrafını çevreleyen hücreler kolumnar yapı halini alarak granuloza hücrelerine dönüşmektedir. Bu olay reproduktif hayat boyunca, primordial folikül havuzu tükeninceye, yani menopoza kadar devam etmektedir. Primordial foliküllerin istirahat halinden, gelişen folikül havuzuna geçiş safhasının regülasyon mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak recruitmentta uğrayan folikül sayısı kişinin folikül havuzundaki primordial folikül sayısı ile doğru orantılıdır. Reproduktif hayat boyunca folikül havuzundaki azalma ortalama her ay 1000 folikül olacak şekilde devam etmekte ve bu oran 35 yaşından sonra daha da artarak menopoza kadar sürmektedir (6) .

Birtakım sitokinlerin foliküler gelişimi başlattığı yada inhibe ettiği bildirilmiştir.

IGF sistemi hem granuloza hem teka interna hücrelerinde hem proliferasyonu hem de steroidogenezisi stimüle etmektedir (39).

Fibroblast growth faktör beta (bFGF), leukemia inhibitör faktör( LIF) ve insülin primordial folikül gelişimini stimüle etmektedir (39).

EGF (Epidermal growth faktör) ve TGF-alpha (Transforming growth faktör) bazal foliküler gelişim sırasında foliküler steroidogenezisi, granuloza hücrelerinde FSH bağımlı aromataz aktivitesini ve teka hücrelerinde LH bağımlı androjen üretimini baskılayarak bloke ederler (40).

TGF ailesinin bir üyesi olan aktivin folikülogenezis sırasında granuloza ve teka hücrelerinde steroidogenezisi düzenlemeye yardımcı olur. Granuloza hücrelerinde proliferasyon ve FSH reseptör sayısının artmasını sağlar (41).

TGF ailesinden inhibitörler dimerik yapıda glikoproteinlerdir. İnhibitörler overde granuloza hücrelerinde sentezlenir. Hem inhibitör A hemde İnhibitör-B hipofizden FSH salınımını baskırlar. İnhibitör-B menstruel siklusta luteo-foliküler geçiş aşamasında



baskın olarak üretilen inhibindir. Erken foliküler fazda yüksek inhibin-B konsantrasyonları hipofizi baskılayarak FSH supresyonuna ve FSH penceresinin erken kapanmasına ve dolayısı ile dominant folikül seçiminde başarısızlığa yol açar. İnhibin-B konsantrasyonları mid-foliküler fazda pik yapar ve geç foliküler fazda giderek azalır. Dominant folikül seçildikten sonra inhibin-A üretimi artar ve bu mid-siklus pik değerine ulaşır ve bunun sonucunda da FSH seviyesi azalır (42).

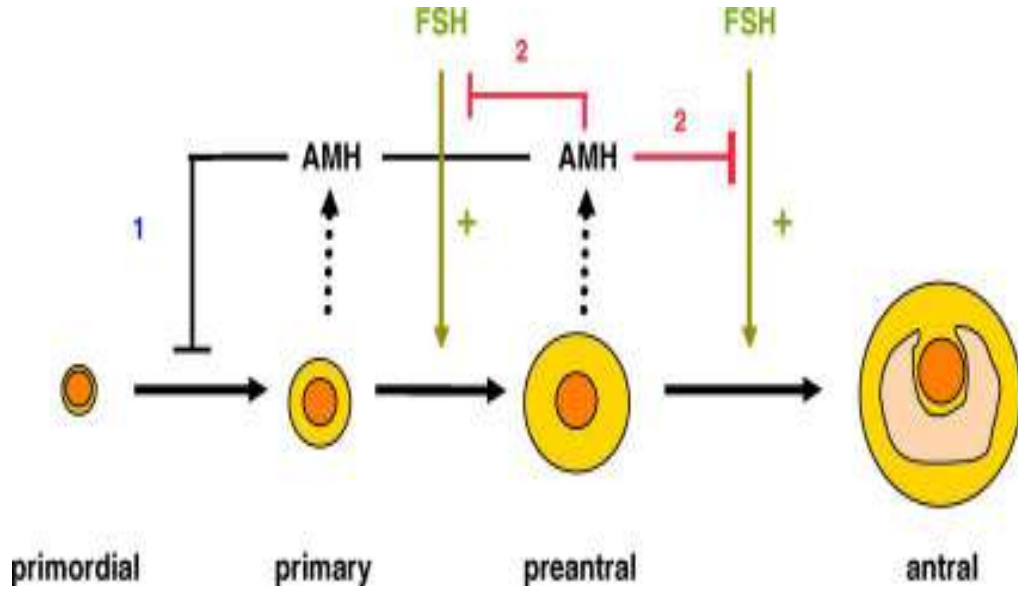
AMH(=MIS) recruitment olayında önemli bir rol oynamaktadır. AMH dimerik glikoprotein yapısında olup TGF-beta ailesinin bir üyesidir. 19. kromozomun kısa koluna yerleşmiş bir gen tarafından kodlanmaktadır. AMH, 72 kDA ağırlığında disülfid bağları ile bağlanmış iki monomerden oluşur ve erkekte testiste Sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetusun gelişiminde Müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar. Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (43).

İntauterin 8. haftaya kadar hem Müller kanalı, hem Wolff kanalı birlikte bulunurlar. Burada farklılaşmayı sağlayan en önemli hormon fetal testisten salgılanan AMH' dir. Fetal Sertoli hücrelerinin salgıladığı AMH, üretildiği testis tarafındaki Müllerian kanalın involusyonunu başlatır, erkek fetuste fallop tüpleri, uterus ve üst vagina ile ilgili kısımların oluşumunu inhibe eder. Daha sonra Leyding hücrelerinden salgılanan testosteron ise Wolff kanalının gelişmesini sağlar. Overleri AMH salgılayamayan dişi fetusta ise Müllerian kanalların bu normal yapıları gelişir ve dişi iç genital organları oluşur. Dişi fetuslarda ise Mülleryan kanal AMH sensitivitesini kaybetmeden önce yani gestasyonun 36. haftasından önce salgılanmaz. Overlerden salgılanan AMH ise foliküler gelişim için gereklidir. AMH düzeyi erkeklere oranla kadınlarda daha düşük seviyededir. Puberteden sonra hızla azalarak menopozda tesbit edilemez düzeye geriler (44). Tüm küçük gelişen folliküllerin granuloza hücrelerinde, bazal foliküler gelişim sırasında, (primer, sekonder, preantral ve erken antral foliküllerde) folikül 4-6mm boyutuna gelinceye kadar yani recruitmenttan hemen sonra, seleksiyon aşamasına kadar AMH üretilmeye devam edilir (45).

Temel çalışmalar AMH' nın foliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Hayvanlardaki çalışmalar AMH' nın aromataz aktivitesini, granuloza

hücrelerinde FSH' nın stimüle ettiği LH reseptör sayısını azalttığı görülmüştür. AMH teka hücrelerinde testosteron yapımını da azaltır. AMH' nın büyüme sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığı gösterilmiştir. Ovaryan aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır. AMH' nın bu etkisi, primer folikül recruitmentını ve dominant follikül seçimi için önemli olan FSH bağımlı follükül seçimini inhibe ederek olmaktadır (46). AMH'dan yoksun farelerde, normal AMH etkisindeki farelere kıyasla gelişen küçük folikül havuzunun daha geniş olduğu ve AMH' dan yoksun farelerin aynı yaş kontrol grubuna kıyasla primordial folikül rezervinin daha hızlı tükendiği gösterilmiştir (47) .

AMH küçük gelişen foliküllerin (primer ve preantral) granuloza hücrelerinden salgılanarak folikülogenezis üzerine etki etmektedir.



Şekil III. AMH'nın postnatal fare overinde folikülogenezise olan etkisi:

### B- Exponansiyel büyüme fazı: Gonadotropinlere bağımlı fazı

Tonik büyüme fazında gonadotropin bağımsız ve takiben kısmen gonadotropin bağımlı olarak 5 mm çapa gelmiş ve klas-5 maturasyona ulaşmış olan foliküler yapı ovulasyon olayına geçebilmek için gonadotropinlerin yeterli konsantrasyonlarına ve siklik değişiklerine ihtiyaç duyar (48). Önceki siklus geç luteal fazına diğer aşamaları geçerek ve yaklaşık 70 günlük bir periyod sonucu ulaşmış olan klas-5 foliküllerden biri bu üçüncü siklus içinde gonadotropin bağımlı fazda ovule olur. Folikülogenezis

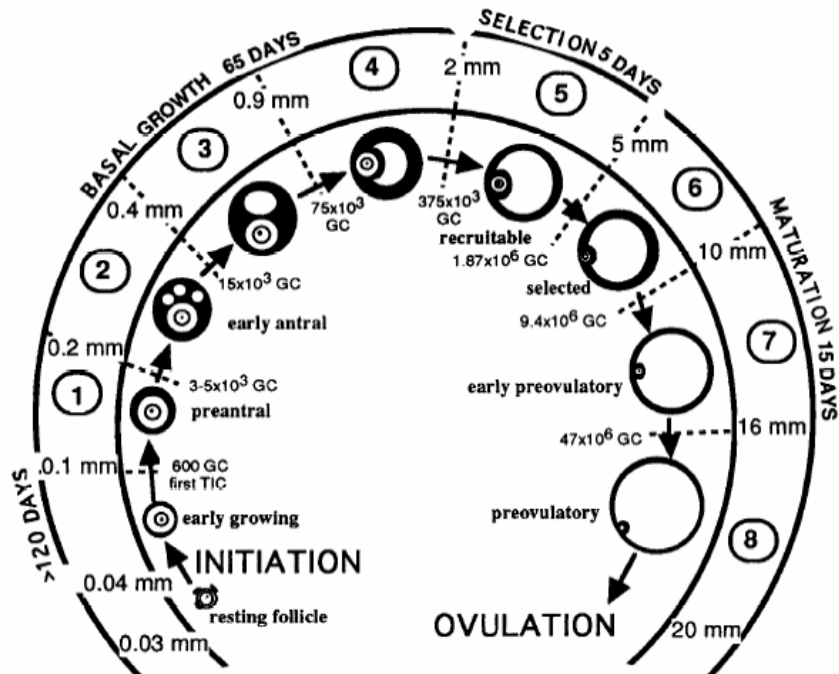
olayının tümü değerlendirildiğinde preantral foliküllerden preovulatar folikül basamaklarına ulaşmak yaklaşık olarak 85 günlük bir sürecin, düzenli siklularda 3 ovulasyon ve menstruasyon dolayısı ile 3 sikluluk sürenin geçmesi gerekmektedir (49). Klas-1 foliküle geçiş 1. siklusun ovulasyonundan sonraki günler içinde ve erken luteal faz (1. siklusun 15-19 günleri) döneminde gerçekleşir. Bu dönemdeki yüksek midsiklus estrojen ve gonadotropinlerin kısmi etkisi ile sekonder foliküllerde artmış mitotik aktivite ile teka interna tabakası oluşarak kısmen gonadotropin bağımlı olarak sıvı ihtiva eden foliküler kavite oluşur ve klas-1 foliküller ortaya çıkar. Bu klas-1 foliküller ikinci siklusun 11-14. günlerinde klas-2 foliküllere dönüşürler. Klas-2 evresinden sonra bir önceki siklusta ovulasyonun olduğu overde diğer overe göre 5 günlük bir fark görülür. Bunun nedeni ovulasyon geçiren overdeki artmış mitotik indeks sonucu, bu over foliküllerinin bulunduğu basamaktan bir sonraki basamağa geçişi diğer overe göre daha hızlı olmasıdır. Korpus luteum gelişen overde klas-1 folikül 20 günde klas-2 foliküle dönüşürken diğer overde bu süre 25 gündür. Overdeki bu fark dışında klasların birbirine geçiş süreleri diğer basamaklar için birbirinin aynısıdır. Bu asenkronizasyon her iki overden olan alterne ovulasyonu açıklamaktadır. Klas-2 foliküller 20 günlük bir süreç sonrası klas-3 foliküle dönüşmekte ve bu dönemdeki foliküller 2. siklus erken luteal fazından geç luteal fazına 15 günlük bir sürede ulaşarak klas-4 (0,9 - 2mm) foliküle dönüşürler. Klas-3 ve klas-4 foliküllere küçük antral foliküller de denilir. Klas-4 foliküller tonik büyüme fazını tamamlayarak 10 gün içinde klas-5 ( 2-5mm) foliküllere ilerlerler. Sonuçta folikül kohort klas-5 folikül yapısına geç luteal fazın 25-28. günlerinde ulaşmış olur. Takiben, klas-5 foliküller gonadotropinlerin siklik değişimlerine bağımlı olarak, 5 gün içinde önceki siklusun geç luteal, şimdiki siklusun erken foliküler fazında recrute olmuş 5-10mm' lik klas-6, buradan da 5 gün sonra 10-16mm' lik klas-7 ve bunlarda yine 5 günlük bir olgunlaşma periyodu sonunda klas-8 preovulatar foliküllere dönüşecektirler. Overdeki folikülogenezisin tüm safhalarının kronolojik olarak gelişimi Şekil-IV' de özetlenmiştir.

Böylece 85 günlük süreç ile büyüyen foliküler yapı, bulunduğumuz siklusun erken foliküler dönemindeki overlerde bir önceki siklusun geç luteal fazından gelen 2-5 mm klas-5 ve kısmen 5-10 mm klas-6 folikül popülasyonundan oluşmuştur. Folikülogenezisin bu gelişme basamakları çerçevesinde primordial foliküllerin 0.03-

0.06 mm büyüklüğünde iken oogoniumlarda 1. mayoz bölünme gerçekleşir ve oluşan oosit ilk mayoz bölünmenin profaz döneminde ovulasyon oluncaya kadar bekler. Ovulasyon öncesi LH surge cevabı ile bölünme tamamlanıp 1. polar cisim atılır. Primer oosit sekonder oosite dönüşürken ovule olan oositte tüplerde spermatozoanın zonal penetrayonu ile 2. mayoz bölünme gerçekleşir ve 2. polar cisim atılır. Recruitment döneminden sonra foliküllerin % 99' undan fazlası atreziye giderken %1' inden azı ovulasyonla sonlanır. Doğal sikluslarda menstruasyondan önce östrojen düzeylerindeki azalma ile santral negatif feed back etki ortadan kalkar ve gonadotropin düzeylerinde artış olur. Bulunulan siklusun erken foliküler fazında FSH etkisi altında mevcut foliküler havuzdan ( foliküler kohort ) dominant foliküle gidecek folikülün seçilmesine seleksiyon denir. Erken foliküler fazda önceki siklusun geç luteal fazında potansiyel olarak bir araya toplanmış recruite folikül hücreleri içinden FSH' nın belirli konsantrasyonlardaki siklik değişikliklerine atrezi yanıtı vermeyen ve bu durumda kalarak siklusun erken 4-5. gün foliküler fazına ulaşan foliküller içinden dominant folikül seleksiyonu yapılır (38).

İki hücre teorisine göre insanlardaki preantral ve antral foliküllerde LH reseptörleri yalnız teka hücrelerinde, FSH reseptörleri ise yalnız granuloza hücrelerinde bulunmaktadır. Tekal doku LH' ya yanıt olarak androjen üretir. Bu androjenler granuloza hücrelerinde FSH uyarımlı aromatazasyon ile E' lere dönüştürülür. FSH, granuloza hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu stimule ederken fazla FSH reseptör oluşumunu ve aromataz üretimini de artırır. LH, östrojen sekresyonu için substrat olmak üzere granuloza hücrelerine geçen A' nın teka hücrelerinde üretimini stimule eder. Bu basamak FSH ile indüklenen aromataz enzimi tarafından katalize edilir. Foliküler gelişim başlamadan önce FSH konsantrasyonları belirli düzeylerin üzerine çıkarılmalıdır (FSH treshold). Bu eşik değerin geçildiği bu periyod (FSH Penceresi ), normal sikluslarda daha büyük foliküller tarafından üretilen östrojen düzeylerinin negatif feed back etkisine cevap olarak erken mid-foliküler fazda oluşan FSH' daki dereceli azalma ile sınırlandırılır. FSH reseptörlerinin daha az sayıda olduğu küçük foliküller, FSH tresholdunun altındaki FSH düzeyleri ile daha fazla stimule edilemezler ve atreziye giderler. Bundan dolayı her siklusta yüzlerce primordiyal folikül gelişmeye başlamasına rağmen genellikle tek bir folikül ovulasyon aşamasına ulaşır (50,51).

Matür preovulatar folikül tarafından üretilen E<sub>2</sub>' nin hızla artması ovulasyonu başlatacak olan midsiklustaki LH pikini kolaylaştırır. Dolaşımdaki E<sub>2</sub>' nin düzeyi ve bunun süresi LH pikinin ne zaman oluşacağını belirleyen faktör olarak görülmektedir. E<sub>2</sub>' nin maksimum konsantrasyona ulaşmasından 24-36 saat ve LH pikinden yaklaşık 12 saat sonra ovulasyon oluşur (31). Granuloza ve teka hücrelerinin anjiogenezis ve luteinizasyonu sonucunda korpus luteum oluşur. Korpus luteumun ömrü ve steroidojenik kapasitesi sürekli tonik LH sekresyonuna bağlıdır. Luteinizasyondan sonra P' nin primer steroidal hormon olmasına yol açan steroid hormon üretiminde değişiklik meydana gelir. Korpus luteumun ayrıca E<sub>2</sub> üretme kapasitesi de vardır. İmplantasyon ve gebelikle beraber trofoblastlardan hCG üretimi korpus luteum fonksiyonlarının devamlılığını sağlar. Luteal P, plasentanın P üretimini üstleneceği zamana kadar 8 hafta gereklidir. Gebelik oluşmazsa çok seyrek LH pulslarının sonucu olarak LH düzeyleri, korpus luteum devamlılığını sağlayacak düzeyden çok aşağıda olacaktır (50). Korpus luteum regrese olarak P ve E düzeylerinde azalma meydana gelir ve menstruel kanama oluşur. FSH düzeyleri, E' nin negatif feed back etkisinin olmamasından dolayı yükselir ve tekrar yüzlerce folikül gelişmeye başlar.



Şekil IV. İnsan overindeki folikülogenezisin kronolojik olarak gelişimi (Gougeon A. Hum Reprod. 1986;1:81)

## OVER REZERVİ

Overlerdeki oositlerin sayı ve kalitesini yansıtan ve overlerin fonksiyonel potansiyelini anlatmak için kullanılan bir terimdir. Literatürde over rezervi, IVF tedavilerinde egzogen gonadotropin (Gn) ile yapılan ovulasyon indüksiyonuna overlerin verdiği cevap üzerinde yoğunlaşmaktadır. Gelecekte özellikle kanser nedeni ile tedavi gören ve infertilite riski olan hastalarda kullanılma potansiyeli mevcuttur (52,53).

Kadın fertilitesi, menopozdan yıllar önce, henüz düzenli menstrual sikluslar bozulmadan önce azalmaya başlayabilir. Özellikle 35 yaşından sonra bu risk artış göstermektedir. Herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmayan kadınlarda evlilikteki yaşlarına göre çocuk sahibi olamama oranları 20-24 yaş arası %6, 25-29 yaş %9, 30-34 yaş %15, 35-39 yaş %30, 40 yaş üzeri % 64 olarak bulunmuştur. Yine ilerleyen yaşla birlikte klinik gebeliği olan kadınlarda abortus oranları artmakta ve canlı doğum oranları da azalmaktadır

İnfertilite tedavisi yapılacak hastalarda tedavi şeklinin belirlenmesi ve elde edilecek başarı şansının tahmini için over ve testislerin değerlendirilmesi gereklidir. Bu bilgi erkeklerde spermiogramla sağlanır. Kadınlarda ise over rezervi araştırılır. Over rezervinin tayini gebelik olasılığı hakkında bilgi verir, tedavinin gecikmemesi, doğru planlanması ve gerekiyorsa iptal edilerek maddi ve manevi zararların önlenmesini sağlar. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovarian hiperstimülasyon uygulamalarında amaçlanan sayıda folikül gelişiminin sağlanması ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişmesinin önlenmesi için uygun tedavi şeklinin, ilaç dozunun belirlenmesinde kullanılır (54).

Oosit fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH dir. Bunlar, sitokinler (interkolin A), inhibin, aktivin, büyüme faktörleri, steroidler, oosit matürasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli 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 olduğunda germinal vezikül yıkımı olur, oran yüksek ise de folikül dejenerasyonu meydana gelir. Suprafizyolojik E<sub>2</sub> düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. Oosit fonksiyonları, LH hipersekresyonu, artmış androjen üretimini, mayozun erken tamamlanması gibi patolojik durumlarda negatif yönde etkilenecektir (55).

Over rezervi (primordial folikül havuzu) bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla azalmakta, ayrıca 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde genişlemiş perivitellin aralık, incelmış zona pellusida gibi tipik morfolojik değişiklikler görülebilmektedir (56).

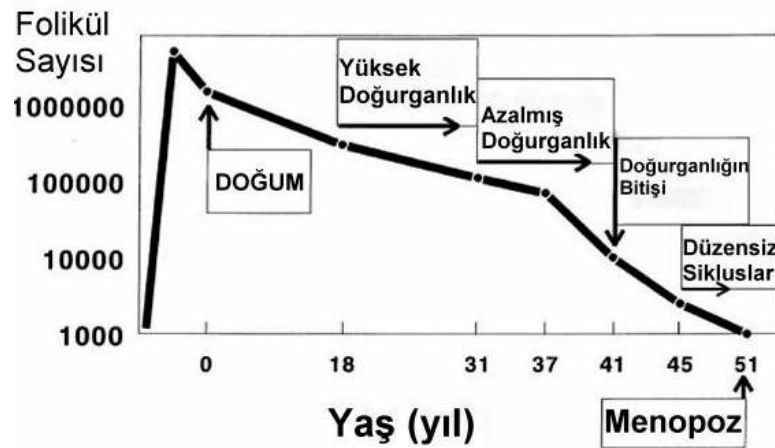
Rezerv azalmasının mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat çevresel faktörlerin etkisiyle oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklusu bozulur, mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaizm, gebelik kayıpları meydana gelmektedir. Preimplantasyon genetik çalışmalarında 35-45 yaş arasında embriyolarda %40 oranında kromozomal anomali izlenmiş, bunların %76 sında anöploidi bulunmuştur (56).

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 .

### **Normal overlerin yaşlanma süreci**

Primordial germ hücreleri konsepsiyondan 4 hafta sonra vitellus kesesi içinde allantoise komşu alanlarda farklılaşmaya başlar ve 6.hafta sonunda gelişmekte olan gonadlara ulaşır ve primer seks kordonlarının içine sokulur. Primordial germ hücreleri 7. hafta sonunda oogonyumlara dönüşür ve mitoz bölünmeyle çoğalmaya

başlarlar. Böylece ortada bir oogonyum ve onu çevreleyen tek sıralı yassı epitelyum hücrelerinden oluşan primordiyal foliküller oluşurlar. Mitoz devam ederken primordiyal foliküllerden bazıları irileşerek primer oositleri oluşturur ve 1.mayoz bölünmeye başlarlar. Oogonyumlar 20. haftanın sonlarına kadar bölünmeye devam ederler. Bu dönemde sayıları pik yapar ve 6-7 milyona kadar ulaşır (57). Bu dönemden sonra hem oogonyumlarda, hem de oluşmuş primer oositler içinde atrezi başlamaktadır. Germ hücrelerindeki bu azalma adeta bifazik bir şekil çizer. Bu atrezi primordial foliküller tükeninceye kadar devam edecektir. En hızlı azalma gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar izlenir. Doğumda toplam oosit sayısı 1-2 milyon, pubertede 400.000' e geriler. Gebelik, emzirme yada oral kontraseptif kullanımı gibi ovulasyonun olmadığı durumlar da dahil her ay yaklaşık 1000 kadarı atrezi ile kaybolurken, reproduktif hayat boyunca bunlardan yalnızca 400-500 tanesi ovule olur. İkinci hızlı azalma toplam germ hücre sayısını 25.000' e gerilediği 37-38 yaşlarında görülür.(Şekil-V) (6). Bu ikinci hızlı azalmanın yaştan çok oosit sayısı tarafından belirlendiği anlaşılmıştır. Yaklaşık bu dönemlerden sonra erken foliküler fazda üretilen inhibin-B' nin azalması ile üzerindeki negatif feedback etki azalan FSH yükselmeye başlar (58). Menopozu belirlediğine inanılan kritik oosit sayısı 1000 civarındadır. Çapları 2-8 mm arasında değişen antral foliküller menstuel siklusun tüm evrelerinde görülebilirler. Bunların çoğu atrezi ile kaybedilir. Atreziden kurtulan ve siklusun geç luteal fazına ve bir sonraki siklusun erken foliküler fazına erişebilenler bu pencere döneminde FSH' nın kurtarması etkisi ile seçilebilir foliküller haline gelebilirler. Bu foliküllerden birtanesi liderliği alır ve ovule olur (6).



Şekil V. Yaşla birlikte azalan folikül havuzu



Şekil – V’ de reproduktif olayların özeti ve Faddy ve ark.’ nın tanımladığı azalan folikül havuzu şematik olarak gösterilmektedir.

2-5 mm’ ye kadar olan folikül gelişiminin FSH’ ya çok az bağımlı olduğu bilinmektedir. FSH’ nın çok düşük olduğu Kallman sendromlu hastalar da bile 2-5 mm foliküllere rastlanmıştır (58). Yaşla birlikte yükselen FSH düzeyleri, foliküllerin gelişimini uyarıcı etki ile foliküllerin harcanmasına, foliküler fazın kısalmasına, dizotik ikizlerin artmasına yol açmaktadır. Yüksek FSH düzeyleri ile birlikte seyreden dizogotik ikiz annelerinde daha erken menopozun görüldüğü gözlemlenmiştir. Yüksek FSH düzeyleri foliküllerin gelişimi uyarıcı etki ile, foliküllerin harcanmasına yol açmaktadır (59). Lenfoma, lösemi gibi nedenlerden dolayı kemoterapi uygulanmadan önce GnRH- agonisti uygulanmasının, kemoterapi sonrası daha fazla sıklıkla over fonksiyonlarının geri dönmesini sağlaması, gonadotropinlerin folikülleri hasarlanmaya daha duyarlı kılabildiğini düşündürmektedir (60).

Overdeki germ hücrelerinin atrezi ile kaybedilmesi dişi yaşamının çocukluk, adölesan, reproduktif çağ gibi her döneminde, menopoza kadar kesintisiz olarak devam eder. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) germ hücrelerinin ve granuloza hücrelerinin elimine edilmesinden sorumlu bir süreçtir. Apoptozisin özellikle foliküllerin ortadan kaldırılmasında rol oynadığı, proapoptotik bir protein olan ‘ceramide’ üretiminde rol oynayan sfingomyelinaz enzim eksikliği olan farelerde overlerin daha büyük, radyasyona ve antikanser ilaçlara daha dayanıklı oldukları, anti-apoptotik protein olan Bcl-2’ nin bulunmadığı farelerde de over rezervinin oldukça azaldığı saptanmıştır (61, 62). Oositin kendi yaşlanması da yaşın ilerlemesi ile birlikte görülmektedir. Oositin yaşlanması sonucu sık görülen ‘mayotik nondisjuntion’ ların tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte, foliküler oksidatif stres ve mikrodolaşımın bozulması bir neden olabilir. Yapılan araştırmalar hipooksijenasyona maruz kalmış preovulatar foliküllerin oositlerinde sıkça sitoplazma defektleri, bozulmuş fertilizasyon sonrası bölünme defektleri, kromozom ayrılma defektleri olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stresin özellikle oosit mitokondrisinde antioksidan mekanizmalarla durdurulamamasının mitokondrial DNA delesyonlarına yol açtığı ve bunlarında over yaşlanmasında diğer bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (62).

Overin yaşlanma sürecinin klinik yansıması da oldukça belirgindir. Optimal fertilité 30-31 yaşlardan sonra belirgin olarak azalmaktadır. Yapılan çalışmalara göre 38 yaşındaki bir kadının gebe kalıp canlı çocuk sahibi olabilme şansı, 30 yaşındaki bir kadının  $\frac{1}{4}$ ' ü kadardır (61). Kadının yaşlanması ve oosit kalitesindeki azalmayla birlikte spontan abortus ve embriyonun kromozom anomali riski artar (63). Yine ileri yaş grubunda donör oositle yapılan in vitro fertilizasyon çalışmalarında iyi sonuçlar alınması da ileri yaş grubunda oosit kalitesinin azalmasıyla birlikte giden üreme başarısızlığını açıklıyor görünmektedir (64). Optimal fertilitenin kaybı menopozdan 10 yıl, düzensiz menstruel kanamalardan 5-6 yıl önce gerçekleşmektedir. Bu yaşlarda kadınlar hala düzenli adet görmekte, bifazik vücut ısısı ile gösterilebilen luteal fazda progesteron üretebilmektedirler (7).

Buradan çıkarılacak sonuç: yaşın ilerlemesiyle birlikte henüz menstruasyonlar düzenli olduğu halde kadınların fertilité problemleri ile karşılaşabileceğidir.

Overin yaşlanmasına etki eden faktör büyük oranda genetik gibi görünmektedir. Sorumlu genler olarak; östrojen reseptör-a, süperokside dismutaz, apolipoprotein-E genleri suçlanmaktadır. Özellikle ikizlerde yapılan çalışmalarda menopoz yaşı ile ilgili değişkenlerden %85 oranında genetik faktörlerin suçlandığını göstermektedir (65). Overin yaşlanmasında çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Bunların içerisinde en önemli yeri sigara kullanımı tutmaktadır. Sigara ile yapılan çalışmalar, sigaranın azalmış fertilité, yardımcı üreme tekniklerinden kötü sonuçlar alınması, artmış trizomi-21 riski ve artmış over yaşlanması ile olan birlikteliğini işaret etmektedir. Özellikle folikül sıvısında nikotin metaboliti olan 'cotinin' düzeylerinin lipid peroksidasyon ile pozitif, antioksidan aktivite ile negatif korelasyon içinde olduğu bilinmektedir. Sigara içen kadınlar içmeyenlere göre 1-2 yıl daha erken menopoza girmektedirler (66).

Over yaşlanmasındaki diğer faktörler: Unilateral oofektomi, kemoterapi, radyoterapi, uterin arter embolizasyonu, pelvik enfeksiyonlar, şiddetli endometriozis, X kromozomunda genetik varvasyonlar, timektomi, sayılabilir (67, 68, 69, 70, 71).

Yaşlanan overlerin morfolojik olarak değerlendirildiğinde; postmenopozal overler 10g' dan az ağırlıkta, üzeri ileri derecede girintili çıkıntılı, bağ doku birikimi ile özellikle artmış fibrozisi gösteren azalmış hacimli organlardır. Korteks incelmış,

hiler vasküler yapılar azalmış, damar duvarları sklerotik haldedir. Pek az primordial folikül, değişik maturasyon evrelerindeki foliküller ve atrezi menopoza 15 yıl içerisinde görülebilir (67). Over yaşlanmasında folikülerin sayı ve kalitesinin azalması ile birlikte over rezervinde azalmaktadır. Bu nedenle belli grup infertilite nedeniyle başvuran hastalarda over rezervi araştırılması önerilmektedir (10) Bunlar:

1. Otuzbeş yaş üzeri olan hastalar
2. Yaştan bağımsız olarak açıklanamayan infertilite
3. Ailede erken menopoza hikayesi
4. Geçirilmiş over cerrahisi
5. Sigara kullanımı
6. Kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalar
7. Daha önce yardımcı üreme yöntemlerine kötü yanıt
8. Şiddetli endometriozis

#### **Over rezervini belirlemek için kullanılan testler;**

##### **Statik testler:**

- ✓ Kadın Yaşı
- ✓ Bazal serum FSH
- ✓ Bazal serum östradiol
- ✓ Bazal serum İnhibin-B
- ✓ Bazal serum AMH
- ✓ Bazal ovarian volüm
- ✓ Bazal antral follikül sayısı
- ✓ Ovarian stromal kan akımı
- ✓ Ovarian biopsi

##### **Dinamik testler**

- ✓ Klomifen sitrat challenge test (CCCT)

- ✓ GnRH agonist stimulasyon test ( GAST)
- ✓ Egzojen FSH ovaryan rezerv test ( EFORT)

### **1. Kadın yaşı**

İlerleyen kadın yaşı ile birlikte doğal fekdite ve gebelik oranları azalmaktadır. Over rezervi yaşla ilişkili olmakla birlikte çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki <25 yaşta gebe kalamayanların oranı %6 iken, 36-40 yaşlar arasında bu oran %43' e çıkmaktadır (31).

Genel infertil populasyonunda CCCT yapıp over rezervi buna göre normal olan hastalarda, yaş, gebelik oranları açısından önemli prognostik faktör olarak nitelendirilmiştir. Eşik sınır 40 olarak alındığında gebe kalamayan bir kadının 40 yaş üzerinde olma olasılığı 12.5 olarak bulunmuştur (72).

Yardımcı üreme tekniği hastalarında kadın yaşı, bazal FSH' ya göre gebe kalma başarısını göstermede daha zayıf bir test olarak görülmektedir (73).

Retrospektif başka bir çalışmada kadın yaşı, bazal FSH' ya göre IVF sonuçları için daha iyi bir prediktör olarak gösterilmiş (74).

Kadın yaşı over rezervini gösteren iyi bir parametre olmamakla birlikte infertilite prognozunda önemli bir faktör gibi görülmektedir. Over rezervi yaşla birlikte azalmasına karşın biyolojik yaş, kronolojik olandan daha önemlidir (74). Yaş, over rezervinin gösterilmesinde kesin bir epidemiyolojik tahmin yöntemi olmasa da, gerek spontan, gerekse yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile elde edilen gebeliklerin prognozunun belirlenmesinde önem kazanmaktadır. Padilla ve ark. (75), yaş ile devam eden gebelik oranı arasında önemli oranda yüksek negatif korelasyon bildirmişlerdir.

Check ve ark. (76), embriyo transferi başına devam eden gebelik oranını, 37 yaşından büyük hastalarda %9, 30 yaşından genç hastalarda %26 olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte, yaşın hasta seçimi ve klinik yönetimi için prediktif değeri sınırlıdır. 40 yaş üzerinde gebe kalan kadınlar olduğu gibi, daha genç olup ovaryan stimülasyon rejimlerine zayıf cevap veren kadınlar da bulunmaktadır (77).

## **2. Bazal serum FSH düzeyi**

FSH, overde foliküllerin gelişimini uyararak gonadotropik bir hormondur. Yaşla birlikte fertilitenin azalması ve artan FSH düzeylerinin kadınlarda reproduktif yaşlanmanın belirtisi olması, FSH konsantrasyonlarının prognostik değerini ortaya koymaktadır. Gerçekte erken foliküler fazdaki FSH konsantrasyonu en basit ve en sık uygulanan ovaryan rezerv ölçüm yöntemidir.

Birçok IVF merkezi, etkinliğinin düşük olduğunu gösteren kanıtlar olduğu bilinmesine rağmen ovaryan cevabın göstergesi olarak bazal FSH ölçümünü kullanmaktadır. Erken foliküler faz serum FSH düzeyi, hipotalamo-hipofizer aks ile ovaryan inhibitör peptid ve steroidlerin ilişkisini gösterdiğinden aslında indirekt bir belirteçtir. Yaşla birlikte azalan foliküllerden salgılanan inhibin-B seviyesi azalmakta, FSH üzerindeki negatif feed back etki azalınca FSH seviyesi artmaktadır. İlk kez 15 yıl önce fertilitenin değerlendirilmesinde kullanılmış ama daha sonra IVF sikluslarında yaştan daha iyi bir belirteç olduğu ortaya çıkmıştır (78).

Yaşam boyunca overdeki foliküller nedenli kaliteli ise o kadar erken kullanılırlar. Overde sayıca az ve kalitesi düşük folikülleri uyarmak için FSH' da yükselme görülür. İlk endokrin işaret gibi görülmekle birlikte bazal FSH yükselmesi göreceli olarak geçir. FSH'nın sözkonusu yükselmesi için menarjdaki follikül sayısının 1/10' a inmesi gerekmektedir (7). Bazal FSH düzeyi için 4-25 IU gibi geniş bir aralık kullanılmakla birlikte pratikte 10 IU/L' nin üzerindeki değerler anormal kabul edilmektedir (3). Ayrıca normal kadınlar ile over rezervi azalmış hastalarda yapılan serum FSH ölçümlerinde çakışmalar olabilmesi, aynı kişilerde farklı sikluslarda farklı sonuçların alınabilmesi, birçok çeşit FSH ölçüm yöntemlerinin olması ve ölçümlerde değişik antikor ve standartlar kullanılması ve özellikle genç infertil hastalarda başarısının oldukça sınırlı olması bu testin kullanımının olumsuz tarafları olarak karşımıza çıkmaktadır (79).

## **3. Bazal serum östradiol düzeyi**

Menstrual siklusun üçüncü günü serum E<sub>2</sub> seviyesi FSH' dan bağımsız bir belirteç olarak IVF sonuçlarını tahmin etmede kullanılabilir. Serum E<sub>2</sub> seviyesi 80 pg/mL' nin üzerinde olan hastalarda daha düşük gebelik oranları ve daha yüksek siklus iptal oranları izlenmiştir (80). Ancak düzenli adet gören 24-50 yaş arası kadınlarda bazal

serum E2 seviyeleri arasında fark olmadığı görülmüştür (81). Başka bir çalışmada serum E2 seviyeleri ile gebelik oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (82).

Over rezervi azalmış hastalarda yüksek E2 konsantrasyonlarının FSH üzerine negatif feedback etkili olduğundan FSH' nin yanlış olarak düşük ölçülmesine böylece yalancı negatif bazal FSH sonuçlarına neden olabileceği akılda tutulmalıdır (5).

Serum E2 konsantrasyonlarının erken artışı yaşlı menstruasyon gören kadınlarda erken dominant folikül seçimini göstermektedir. Önceki siklustan kalan persiste bir kistik oluşum da E2' nin yüksek çıkmasına neden olabilir. Kötü cevaplı olan hastaları tesbit etmede yüksek serum östradiol seviyeleri normal FSH düzeyi olanlarda faydalı olabilirken, yüksek FSH varlığında değeri oldukça sınırlı gibi görünmektedir (83).

#### **4. Bazal serum inhibin-B düzeyi**

İnhibinler gonadal kökenli heterodimerik peptidlerdir. İnhibin-A ve inhibin-B adı verilen ve her ikisi de hipofizer FSH sekresyonunu baskılama kapasitesine sahip iki inhibin formu saptanmıştır. Bu glikoproteinler, birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmış iki subüniteden oluşan dimerlerdir. Alfa subünitesi (mol. ağırlığı ~ 18kD), inhibinin her iki formunda da ortak iken, beta subünitesi (mol. ağırlığı ~ 14kD) spesifiktir. İnhibin-A, bir alfa ve bir beta- A subünitesi içerirken, inhibin-B, bir alfa ve bir beta-B subünitesinden oluşur (84).

İnhibin ve subünitlerini kodlayan genlerin izolasyonu, gonadal proteinlerin hipofizer FSH sekresyonunun kontrolü üzerinde etkili olabileceklerini doğrulamıştır. Üç subünite de farklı genlerle kodlanmakta ve proteinlerin TGF-b ( Transforming growth faktör beta-Transforme eden büyüme faktörü ) üst ailesi içinde yer almaktadırlar. Kadınlarda reproduktif dönem boyunca dolaşımdaki inhibinlerin ana kaynağı over foliküllerdir, ancak gebelik sırasında plasental üretim baskın hale gelir. Uterus ve kısmen de endometrium ile hipofiz, karaciğer, dalak ve meme gibidiğer bazı organlar da inhibin üretirler (85).

Ovaryan foliküller, menarştan önce de belli bir düzeyde inhibin-A ve inhibin-B üretmekle beraber, sekresyon puberteden itibaren artış gösterir. Fertil çağda, inhibin-A ve inhibin-B, menstrüel siklus boyunca farklı sekresyon paternleri sergilerler. İnhibin-A seviyeleri erken foliküler fazda düşük iken, geç foliküler fazda yükselir ve

luteal fazda en yüksek düzeylerine ulaşır. İnhibin-B seviyeleri ise foliküler fazın başlangıcından itibaren hızla artarak, FSH artışı takiben pik yapar; luteal fazda ise progressif bir düşüş gösterir (86).

Bu varyasyonlar, immünohistokimyasal yöntemler ve in-situ hibridizasyon ile elde edilen veriler ile de uyumludur. Beta-B subünitesi, pre- antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinde folikül dominans kazanmadan önce de mevcutken, beta-A subünitesinin varlığı başlıca dominant folikül ve korpus luteumda tanımlanmıştır. Bu veriler, inhibin-B' nin folikül gelişimi sırasında granüloza hücrelerinde üretildiğine ve folikül büyümesinin temel belirteci olduğuna, inhibin-A' nın ise esas olarak luteal faz sırasında sekrete edildiğine ve foliküler fazdan luteal faza geçişte FSH' nin negatif feedbackinde rol oynadığına işaret etmektedir (87).

Menopoz sonrasında gerek inhibin-A, gerekse inhibin-B konsantrasyonları neredeyse saptanamayacak düzeylere kadar düşer. Halen adet görmeye devam etmekle beraber, artmış FSH ve normal E<sub>2</sub> düzeylerinin saptandığı premenopozal kadınların foliküler faz inhibin-B düzeylerinin de normal kontrollere oranla belirgin olarak daha düşük olduğu bilinmektedir (88).

İnhibinler, ovaryan folikül gelişimi, gonadotropin sekresyonu ve plasental fonksiyonlar üzerine çeşitli biyolojik etkileri olan multifonksiyonel glikoproteinlerdir. İnhibinler, overde parakrin faktörler olarak etki gösterirler. Overdeki parakrin etkileri, muhtemelen hedef hücrelerdeki inhibin reseptörler tarafından yönlendirilmektedir. In-situ ligand yöntemiyle insan overinde inhibin bağlanma alanları belirlenmiştir. Ovaryan inhibinlerin majör parakrin etkilerinden birisi, teka hücrelerinden androjen üretimini arttırmaktır.

Foliküler gelişim sırasında granüloza hücrelerinde artan miktarlarda üretilen ve antral sıvıda biriken inhibin, komşu teka hücre tabakasına da ulaşabilir ve LH ile indüklenen androjen sentezini pozitif yönde etkileyebilir (89).

Klein ve ark. (90) normo-ovulatuvar genç ve yaşlı kadınlarda spesifik ELISA yöntemi kullanarak dolaşımda ve foliküler sıvıdaki dimerik inhibin-A ve B konsantrasyonlarının FSH düzeyleriyle olan ilişkisini incelemişlerdir. Yükselmiş FSH ile karakterize yaşlı ovulatuvar kadınlarda foliküler faz inhibin-B sekresyonunu

azalmış olarak bulan yazarlar, bu azalmanın FSH yükselişinin en önemli düzenleyicisi olabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmalar, fertil kadınlarda inhibin-A ve inhibin-B' nin en önemli kaynağının overler olduğunu doğrulamaktadır. Gerçekten de, prematür veya fizyolojik ovaryan yetmezlik durumları, azalmış serum inhibin-A ve B seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan, hipotalamik hipogonadotropik amenoreesi olan kadınlarda gözlenen geçici ovaryan yetmezlik tablosuna, inhibin düzeylerinde anlamlı hiçbir değişiklik eşlik etmemektedir.

İnhibin-B' nin foliküler gelişim sırasında granuloza hücrelerinden salgılanıyor olması bu hormonun over rezervinin belirlenmesinde kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Seifer ve ark (91), YÜT uygulanan 156 kadında ovulasyon indüksiyonuna 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 az sayıda folikül gelişimi ve üç kat daha fazla başarısızlık oranı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Danforth ve ark.(92) 39-52 yaşlarında, infertilite öyküsü olmayan ve düzenli adet gören 25 kadında 3. gün FSH, E2, inhibin-B ve luteal faz inhibin düzeylerini değerlendirdiklerinde; gerek inhibin-A seviyeleriyle tanımlanan korpus luteum fonksiyonlarının, gerekse inhibin-B seviyeleri ile tanımlanan erken foliküler fonksiyonların, overin yaşlanmasıyla birlikte gerileyerek foliküler faz FSH seviyelerinin yükselmesine neden olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Diğer taraftan, 3. gün FSH düzeyleri ile yaş arasında bir korelasyon gösterilemezken, over rezervinin direkt ölçümleri olarak kabul edilen luteal faz inhibin-A ve foliküler faz inhibin-B düzeylerinin kronolojik yaşla anlamlı bir ilişki göstermesi, ovaryan fonksiyonun direkt ölçümlerinin hipofizer FSH gibi indirekt ölçümlerden daha duyarlı indikatörler olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Munz ve ark. (93) 30 fertil, 30 postmenopozal, 30 prematür ovaryan yetmezliği (POF) olan toplam 90 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, inhibin-A ve inhibin-B düzeylerinin postmenopozal veya POF olan kadınlarda düşük düzeylerdeyken, fertil kadınlarda normal düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu veriler, inhibin-B' nin ovaryan yaşlanmanın erken bir belirteci olduğuna işaret etmektedir.



PKOS' lu kadınlarda inhibin-B sekresyonunun, ovulatar kadınlara kıyasla artmış olduğu bulunmuş, fakat pulsatilitesini kaybettiği gösterilmiştir. Artmış inhibin-B seviyelerinin PCOS' da FSH sekresyonunda rölatif bir bozukluğa yol açabileceği ve inhibin-B sekresyonundaki pulsatilete kaybının multipl inkomplet folikül gelişiminin diğer bir nedeni olabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (94).

##### **5. Bazal serum AMH (=MIS) düzeyi**

AMH dimerik glikoprotein yapısında olup TGF- beta ailesinin bir üyesidir ve 19. kromozomun kısa koluna yerleşmiş bir gen tarafından kodlanmaktadır (13). AMH erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetusun gelişiminde Müllerial kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar. Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (43).

Overlerden salgılanan AMH ise foliküler gelişim için gereklidir. AMH düzeyi erkekler oranla kadınlarda daha düşük seviyededir. Puberteden sonra progresif olarak azalarak menopozada tesbit edilemez düzeye geriler (44).

Tüm küçük gelişen foliküllerin granuloza hücrelerinde, follikül 4-6 mm boyutuna gelinceye kadar, recruitmenttan hemen sonra, seleksiyon aşamasına kadar AMH üretilmeye devam edilir (45). AMH primer folikül recruitmentını ve dominant folikül seçimi için önemli olan FSH bağımlı folikül seçimini inhibe etmektedir (46).

İnhibin-B ve östradiol erken antral foliküllerde, FSH stimulasyonuna yanıt olarak üretilmekte ve bunlar bir feed- back sisteminin bir parçası olarak çalıştığı için serum konsantrasyonları ve birbirinden bağımsız değildir. Ayrıca bu üçünün over rezervini göstermede düşük sensiviteye sahip olduklarından dolayı, bunlar over rezervinin azaldığını gösterecek konsantrasyonlara geldiğinde over rezervi kritik durumda ve gebe kalma şansı oldukça azalmış durumda olabilmektedir (95).

Overlerdeki kanititatif rezervi gösteren primordial folikül sayısının direkt olarak bilinmesi mümkün değildir. Ancak overlerde recruitmentta uğrayan gelişen folikül sayısı bu primordial folikül stoğu ile doğru orantılıdır. Bu durumda primordial folikül havuzundan gelişen folikül havuzuna geçen folikül miktarının bilinmesi sayısal over rezervi hakkında indirekt bir fikir verebilir. Gonadotropinlerden

etkilenmeyen sadece gelişmekte olan foliküllerde üretilebilen AMH' nın serum düzeylerinin tesbiti over rezervinin bilinmesi açısından umut vermektedir (96,97).

#### **6. Bazal over volumünün ölçülmesi (OOV)**

Transvajinal ultrasonorafinin yaygın olarak kullanımının artması, bu yöntemle over volum ölçülmesinin kolay, ucuz, doğru olarak yapılabilmesi, over volüm ölçümünün rezerv tayininde kullanımını hızla artırmıştır (98).

Over volumü ölçümü: Transvajinal proba overin longitudinal, antero-posterior ve transvers olmak üzere üç plan boyutları alınıp  $V = D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$  elipsoid formülü ile over volümü hesaplanıp her iki overin aritmetik ortalaması alınarak bulunabilir (98).

Kadın hayatı boyunca over volumü değişiklikler göstermektedir. Over volümü 10 yaşında  $0,7 \text{ cm}^3$ , 18 yaşında  $5 \text{ cm}^3$  olarak bulunmuş. Otuzbeş yaş üzeri kadınlarda ortalama over volumünün otuzbeş yaş altı kadınlara oranla anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (99). Over volümünün  $3 \text{ cm}^3$ ' den az olan hastalarda yapılan IVF denemelerinde siklus iptal oranları daha yüksek bulunmuştur (100).

#### **7. Bazal antral follikül sayımı (AFS)**

Erken foliküler fazda her iki overdeki antral foliküller (2-9mm) sayılarak toplam sayı AFS olarak alınır. IVF programlarında, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce, ovaryan cevabı ve siklus iptal oranlarını tahmin etmede kolay uygulanabilir ve non-invazif etkili bir yöntem olarak bildirilmiştir. AFS  $<3$  olan hastalarda serum FSH düzeyleri daha yüksek bulunmuş, yine bu hastalarda Oİ için daha yüksek doz egzojen gonadotropin kullanmak zorunda kalınmış ve buna rağmen gebelik elde edilememiştir (101).

Reuss ve ark. antral follikül sayısında yaşa bağlı azalma olduğunu göstermişlerdir (102).

#### **8. Ovarian stromal kan akımı**

Genel populasyon incelendiğinde artan yaşla birlikte overin stromal vaskülaritesinde azalma olduğu üç boyutlu power Doppler ultrasonografi ile gösterilmiştir (103).

Bazal FSH düzeyi normal olan hastalarda pitüiter supresyondan sonra ovaryan stromal peak sistolik akımının (PSV) transvajinal Doppler ultrasound ile ölçümü kontrollü ovaryan hiperstimulasyona cevabı tahmin etmede, yaşa ve bazal serum östradiol seviyesine göre daha etkili bulunmuş. Burada PSV için sınır 10 cm/s olarak alınmış ve PSV' deki her 1cm/s artma ile toplanan oosit sayısının %7 arttığı görülmüştür (104).

## **9. Ovaryan Biyopsi**

Over korteksindeki folikül dansitesi ve infertilite arasındaki ilişki, 19-45 yaş arası normal bazal FSH seviyeleri olan 60 infertil hastada ovaryan korteks biopsileri ile araştırılmış ve bunlardaki ortalama folikül sayısının tubal infertilite yada açıklanamayan infertilitesi olan hasta grubu ile karşılaştırılabilir olduğu görülmüş. Yine bu çalışmada artan yaşla folikül sayısı arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüş. (105).

Ovaryan biopsinin infertilite yada over rezervi değerlendirmede yeri; invazif bir işlem olması, gelecekte işlemin kendisinin fertiliteye olumsuz etkisinin olabileceği ayrıca fertilitte sağlayacak eşik follikül sayısını ne olduğunun bilinmemesi gibi nedenlerden dolayı terkedilmiştir.

## **Dinamik Testler**

### **1- Klomifen sitrat challenge test (CCCT)**

Bu test açıklanamayan infertilitesi olan ve görünürde over fonksiyonları normal olan hastalara yapılan provakatif bir test olarak tanımlanmıştır. Anormal CCCT sonuçları ile kötü IVF sonuçları arasında korelasyon gösterilmiştir (106).

Bu testte, siklusun 3. günü Serum FSH düzeyi ölçülür, siklusun 5-9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat verilir ve 10. günde serum FSH düzeyi tekrar ölçülür. Bu değer 10 IU/L' nin üzerinde olması anormal kabul edilir (107). Normal rezervi olan overler, klomifen sitrat (CC) uyarımı ile artan E2 ve inhibin-B düzeyleri nedeniyle FSH supresyonu oluşturacaklardır. Ancak bazal FSH değerinin yüksek olduğu durumlarda CCCT anlamlı olmamaktadır. Anormal test sonuçları kırklı yaşların başlarında artış göstermektedir ve anormal test sonucu olan hastalarda gerek spontan sikluslarda gerekse IVF sikluslarında daha düşük

gebelik oranları elde edilmiştir (108). CCCT, bazal FSH ve E2 konsantrasyonları ile tanı konulamayan hastaların ayırt edilmesinde faydalı olabilmektedir. Daha önemlisi 3. gün FSH düzeyleri normal olanlarda yüksek 10. gün FSH düzeylerinin bulunması halinde prognoz, yüksek bazal değeri olan kadınlar kadar kötü olabilmektedir (109).

Bazal FSH düzeylerindeki artış veya anormal klomifen testi, yaştan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir. Anormal rezerv testi olan bayanlarda prognoz, yaşları genç olsada genellikle kötüdür. Bununla birlikte normal test sonucu olanlarda prognoz yaşla ilişkilidir; normal test sonuçları, yaşlı hastalarda prognozu düzeltmemektedir (110).

Tüm yaş gruplarındaki infertil kadınlarda klomifen testi tarama amacıyla kullanıldığında, anormal test sıklığı yaklaşık %10' dur ve yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca nedeni açıklanamayan infertil kadınlarda bu oran daha da yüksektir; anormal sonuçlar, yaştan, diğer infertilite nedenlerinden veya tedavi tipinden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir (110)..

Ancak 2004 yılında yayınlanan bir meta-analizde klinik gebelik oranlarını tahmin etmede CCCT' nin bazal serum FSH düzeyine bir üstünlüğünün olmadığı öne sürülmektedir (111). Hendriks ve ark. bazal FSH ölçümü ile karşılaştırıldığında CCCT' nin buna bir üstünlüğü olmadığını bulmuş ve IVF sikluslarında azalmış over rezervinin değerlendirilmesinde bir tarama testi olarak kullanılması tavsiye etmemektedirler (112).

## **2. GnRH agonist stimülasyon testi ( GAST)**

Bu test ile suprafizyolojik dozda, siklusun 2. günü serum E2 ölçümü yapılır ve GnRH agonisti uygulanmasından sonra siklusun 3. gününde serum östradiol ölçümü tekrarlanır. GnRH-a uygulanmasına bağlı ani E2 seviyelerindeki değişikliğe bakılmaktadır. E2 değişimi için 180 pg/mL' den az olan değerlere yükselmesi over rezervinin iyi olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilir.

Yapılan bir çalışmada kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sikluslarında, GAST uygulanmış ve siklusun 2, 3, 4. günleri FSH, E2, FSH/LH düzeylerine bakılmış ve KOH' a olan ovaryan cevapla en iyi korelasyonun serum E2 seviyesi arasında olduğu görülmüştür (113). Ancak yapılan başka çalışmalarda GAST' in

üçüncü gün AFS ve inhibin-B ölçümü ile kıyaslandığında prediktif değer ve klinik kullanılabilirlik açısından daha az efektif olduğu görülmüş (114).

### **3. Egzojen FSH ovaryan rezerv test ( EFORT)**

Bu testte siklusun 3. günü bazal FSH ve E2 ölçümü yapıp, 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır ve bundan 24 saat sonra serum E2 ölçümü tekrarlanır. E2 artışı hesaplanır. Bu değer 30 pg/ml veya daha az olması azalmış over rezervi lehine değerlendirilir (115).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2006 - Haziran 2007 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. infertilite ve reproduktif endokrinoloji ünitesine başvuran, 35-42 yaş arası PKOS' lu 41 hasta ve aynı yaş grubunda normo-ovulatuvar 28 gönüllü kadın üzerinde yapıldı.

Çalışma öncesi EÜTF' den etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahlil ve işlemler hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak çalışmaya katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi yapılacak, muayene, tetkik, tedavi ve izlem verilerinin kaydedileceği formlar hazırlandı. Çalışma öncesi hastaların yaşları, tıbbi öyküleri, daha önce geçirdiği operasyonlar, daha önce aldığı tedaviler, infertilite öyküleri, boyları, ağırlıkları, adet düzenleri, hirsutizm skorları, jinekolojik muayeneleri ve infertilite anamnezleri kaydedildi.

Hastalara PKOS tanısı '2003 Rotterdam Consensus Conferance on PCO' (ESHRE ASRM) kriterlerine göre koyuldu (17). Bu kriterler;

1. Menstruel düzensizlik ( oligo/ amenore, oligo/anovulasyon)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi

Bu üç kriterden en az iki tanesinin olması ve konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler gibi hastalıkların da ekarte edilebilmesi, PKOS tanısı için yeterli kabul edildi.

1. Mestruel düzensizlik ( oligo/ amenore, oligo/anovulasyon): İki adet arası süre 35 gün ve üzeri olan hastalar oligomenoreik kabul edildi.

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm:

Klinik hiperandrojenizm: Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması,kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı, kliteromegali)

Hirsutizm değerlendirmesi için dokuz vücut bölgesine ( çene, üst dudak, sırt, göğüs, bel, üst kol, bacak, alt ve üst karın ) bakılarak her bölgeye 1-4 arası puan verip modifiye Ferriman-Gallwey skoru (FGS) yapıldı. FGS sekiz ve üzeri puan alan hastalarda hirsutizm olduğu kabul edildi.

- Biyokimyasal hiperandrojenizm: Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslara göre daha yüksek olması ( DHEAS 6300 ng/mL, A 3 ng/mL, sT 3,9 pg/mL, tT 80 ng/dL)

3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi ( Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün  $10\text{cm}^3$  ün üzerinde olması)

İlk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek  $\text{kg/m}^2$  cinsinden vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

İlk başvuruda tüm hastalar aynı kişi tarafından transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Değerlendirme Shimadzu SDU 350 A 4,5mHz marka ultrason cihazı ile yapıldı. Erken foliküler dönemde USG' de over hacimleri uzunluk ve derinlik ölçümleri parasaggital olarak, genişlik ölçümü transvers olarak yapılarak  $D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$  elpsoid formülüne göre hesaplandı. Her iki over volumü ayrı ayrı hesaplanarak iki değer in ortalaması alındı (98). Overlerdeki antral foliküller (2-9 mm) transvajinal prob kullanılarak USG eşliğinde sayıldı ve her iki overdeki antral foliküller toplanarak kaydedildi.

Tüm hastalar ötroid di ve çalışmadan önce en az üç aydır herhangi bir hormon ilacı almamışlardı. Çalışma süresince hastalar başka herhangi bir hormonal tedavi almadılar.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun erken foliküler dönemde (spontan veya günde iki kez 5 mg MPA ile 10 günlük tedavi ile indüklenen adetlerin 3-5. günleri) serum bazal hormon değerleri ölçüldü. Aynı anda serum AMH ve inhibin-B düzeyi içinde

kan alındı, oda sıcaklığında 1 saat bekletilip sonra 3000 devir/dk' de santrifüje edilip, elde edilen serumlar laboratuarda çalışılana kadar -70 C' de muhafaza edildi.

Hastalara adetın 5-9. günleri arası 100mg/gün klomifen sitrat (Klomen 50 mg Koçak, Türkiye) verilip 10. gün serum FSH düzeyi için yeniden kan alındı.

Bu çalışmadaki hormonal ölçümlerden EÜTF Nükleer tıp ünitesinde yapılanlar:

- ✓ sT (RIA DSL-4900 Texas USA)
- ✓ tT ( Biosource, Nivelles, Belgium)
- ✓ 17-OHP ( RIA DSL-500 Texas USA)
- ✓ DHEAS (Biosource, Nivelles, Belgium)
- ✓ A ( RIA DSL-3800 Texas USA) hormonları RIA yöntemi ile çalışılırken,
- ✓ TSH (KIP1891-KIP1894,TSH-IRMA, BIOSOURCE-Belgium)
- ✓ SHBG (IRMA DSL-7400 Texas USA) hormonları ise IRMA yöntemi ile çalışıldı.
- ✓ FSH, LH, P, PRL, E2 ( ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminens yöntemi ile çalışıldı.

Hormonlardan; AMH (DSL-10-14400 Texas,USA) ve inhibin-B (DSL-10-84100i Texas USA) Mikrobiyoloji Anabilim Dalında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences ) 11.5 yazılımı kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Simirnov normallik analiz testi yapılarak bakıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( $x \pm sd$ ) olarak tanımlandı.

İki grup arasındaki ilişkiye student-t testi kullanılarak bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye ise Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak bakıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 41 PKOS' lu hasta, 28 adet kontrol hastası alındı.. Her iki grup arasında yaş ve VKİ açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (  $p>0.05$ ). Hasta grubunda kontrol grubuna oranla FGS skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu (  $p<0.05$ ).

**Tablo I.** Grupların yaş, VKİ ve FGS açısından karşılaştırılması

	<b>Grup I n: 41 (x ± sd)</b>	<b>Grup II n: 28 (x ± sd)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33.12 ± 5.1	32.78 ± 3.3	3.17	0.75
Yaş	37.14 ± 1.83	36.75 ± 1.64	0.91	0.36
FGS	10.21 ± 1.78	5.17 ± 1.38	12.5	0.01

Her iki grubun bazal hormon düzeyleri tablo II' de gösterilmiştir. Gruplar arasında TSH, 17-0H Progesteron, SHBG, inhibin-B açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (  $p>0.05$ ). Bazal LH, prolaktin, t-testesteron, s-testesteron, Androstenodion, DHEA-SO<sub>4</sub>, AMH, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (  $p<0.05$ ). Bazal FSH ve E<sub>2</sub> düzeyleri ise kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksekti (  $p<0.05$ ). 10. gün serum FSH düzeyleri kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla daha yüksek olduğu görüldü (  $p<0.05$ ).

**Tablo II.** Grupların bazal endokrinolojik değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Grup I n:41 (x±sd)</b>	<b>Grup II n:28 (x±sd)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>FSH (mIU/mL)</b>	5.87±1.49	10.19±1.75	4.01	0.01
<b>LH(mIU/mL)</b>	7.97±3.25	4.40±2.25	5.02	0.01
<b>Estradiol (pg/ml)</b>	58.58±21.81	84.79±60.58	2.54	0.01
<b>TSH (µIU/ml)</b>	1.16±0.8	2.01±0.9	1.2	0.23
<b>Prolaktin (ng/mL)</b>	10.33±4.0	6.75±3.5	3.9	0.01
<b>t- Testesteron (ng/mL)</b>	121.53±53.0	55.35±18.8	9.5	0.01
<b>s- Testesteron (pg/mL)</b>	3.59±1.05	1.58±0.42	6.3	0.01
<b>Androstenodion (ng/mL)</b>	2.87±0.98	1.24±0.31	8.3	0.01
<b>17-0H Progesteron (ng/mL)</b>	1.04±0.48	0.85±0.45	1.7	0.1
<b>DHEA-SO4(ng/mL)</b>	2922.73±1670.94	1492.89±604.41	4.3	0.01
<b>SHBG ( nmol/mL)</b>	46.50±16.67	76.14±56.40	2.7	0.1

PKOS ve kontrol grubundaki hastaların over rezerv testleri açısından karşılaştırılması Tablo-III' de özetlenmiştir. İnhibin-B düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Bazal serum FSH ve E<sub>2</sub> düzeyleri kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). AMH seviyeleri ise PKOS grubunda ( $5.36 \pm 3.53$  ng/ml), kontrol grubunda ise ( $0.93 \pm 0.97$  ng/ml) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). OOV açısından kıyaslandığında ise, PKOS grubunda ( $12.16 \pm 4.72$  cm<sup>3</sup>), kontrol grubundan ( $4.66 \pm 2.37$  cm<sup>3</sup>) daha büyük olduğu izlendi ( $p<0.05$ ). PKOS grubunda antral folikül sayısı ( $33.04 \pm 8.64$ ), kontrol grubuna oranla ( $8.64 \pm 3.91$ ) anlamlı olarak daha fazla idi ( $p < 0.05$ ). CCCT sonrası 10.gün ölçülen serum FSH seviyeleri kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

**Tablo III.** Grupların over rezerv testlerinin karşılaştırılması

	<b>Grup I n:41(x±sd)</b>	<b>Grup II n:28 (x±sd)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>FSH (mIU/mL)</b>	5.87±1.49	10.19±1.75	4.0	0.01
<b>E<sub>2</sub> (pg/mL)</b>	58.58±21.23	84.79±60.25	1.7	0.01
<b>AMH (ng/mL)</b>	5.36 ± 3.53	0.93 ± 0.97	6.4	0.01
<b>İnhibin-B (pg/mL)</b>	42.65 ±26.48	39.32 ± 37.93	0.4	0.67
<b>OOV (cm<sup>3</sup>)</b>	12.16±4,72	4.66±2.37	7.7	0.01
<b>AFS</b>	33.04±8,64	8.64±3.91	17.7	0.01
<b>10.gün FSH (mIU/mL)</b>	3.25±1.44	6.98±2.38	6.2	0.01

PKOS grubunda AFS ile diğer over rezerv testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo IV).

**Tablo IV.** PKOS grubunda AFS ile diğer over rezerv testlerinin karşılaştırılması  
(n=41)

	<b>r</b>	<b>P</b>
<b>AMH</b>	0.14	0.35
<b>İnhibin-B</b>	-0.10	0.50
<b>FSH</b>	-0.04	0.79
<b>E<sub>2</sub></b>	0.24	0.12
<b>10.gün FSH</b>	0.30	0.06
<b>OOV</b>	0.28	0.07

Çalışmaya alınan tüm hastalarda AFS ile diğer over rezerv testleri arasındaki korelasyona bakıldığında ise (Tablo V):

AMH konsantrasyonları ve OOV, AFS ile pozitif korelasyon gösteriyordu (  $r=0.74$ ;  $p<0.001$  vs  $r=0.78$ ;  $p<0.001$  n:69). Antral folikül sayısı ile serum inhibin-B arasında bir korelasyon izlenmedi. Bazal E<sub>2</sub> konsantrasyonları ile AFS arasında negatif bir korelasyon izlense de bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Serum, bazal ve 10.gün FSH konsantrasyonları ile antral folikül sayısı arasında ters orantı olduğu görüldü.

**Tablo V.** AFS ile diğer over rezerv testlerinin tđm kadınlarda karşılaştırılması n:69

	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>AMH</b>	0.74	0.001
<b>İnhibin-B</b>	0.17	0.16
<b>FSH</b>	-0.37	0.001
<b>E<sub>2</sub></b>	- 0.09	0.42
<b>10.gđn FSH</b>	-0.52	0.001
<b>OOV</b>	0.78	0.001

## 5. TARTIŞMA

İnfertilite fertil dönemdeki toplumun % 15'ini ilgilendiren emosyonel ve sosyal sorunlar yaratabilen bir durumdur (1). 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. 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.

Over rezervi kadının reproduktif potansiyelini gösterir, folikül sayısı ve oosit kalitesini yansıtır. Bu rezervin azalması, yaşla ilişkili olmasına rağmen başlangıç zamanı çok değişken olabilmektedir.

## **Bazal FSH**

Erken foliküler fazdaki FSH konsantrasyonu en basit ve ensık uygulanan ovaryan rezerv ölçüm yöntemidir. Bazal FSH düzeyi için 4-25 IU/L gibi geniş bir aralık kullanılmakla birlikte pratikte 10 IU/L' nin üzerindeki değerler anormal kabul edilmektedir.(3)

Creus ve ark. (116) ilk IVF siklusu olan 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, siklus iptal oranıyla bazal FSH arasındaki ilişkinin, yaş ve inhibin-B' nin etkisinden daha güçlü ve önemli olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, bazal FSH, siklus iptal oranını tesbit etmede yaştan daha iyi bir belirleyici olsa da, yaş gebelik oranlarının daha güçlü bir belirleyicisiydi.

Chae HD ve ark. (117) ICSI yapılan 118 hastayı bazal FSH'sı 8.5 mIU/mL altı ve üstü şeklinde gruplandırmışlar. FSH konsantrasyonu 8.5 mIU/mL' den yüksek olan grupta toplanan oosit sayısı ve klinik gebelik oranlarını diğer gruba göre anlamlı olarak düşük buldular. Bazal FSH konsantrasyonunu kontrollü hiperstimulasyon yapılacak hastalarda over rezervinin tayininde kullanılabilir faydalı bir test olarak nitelendirmişlerdir.

Abdalla H ve ark. (118) FSH konsantrasyonları yüksek olan hastalarda siklus iptali oranın daha fazla olduğunu, folikül maturasyonu için daha yüksek doz gonadotropin ihtiyacının olduğunu ve toplanan oosit sayısının daha az olduğunu buldular. Ancak yine bu çalışmada FSH konsantrasyonları ile fertilizasyon oranı ve canlı doğum oranları arasında bir korelasyon izlemediler. Yaşı genç olup bazal FSH konsantrasyonu yüksek olanlarda, ileri yaşta olup FSH' sı normal olanlara oranla daha fazla canlı doğum oranları buldular..

Van der Steeg JW ve ark. (119) 3519 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; bazal FSH düzeyi 8 IU/L ve üzeri olanlarda, hasta yaşı ve siklus uzunluğundan bağımsız olarak azalmış fekundite olduğunu buldular.

Bizde çalışmamızda kontrol grubunda bazal FSH konsantrasyonlarını, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ayrıca bazal FSH konsantrasyonları ile antral folikül konsantrasyonları arasında çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında negatif korelasyon olduğunu izledik. İlerleyen yaşla birlikte sayısı azalan foliküllerden salgılanan inhibin-B seviyesi düşmekte, bu nedenle FSH

üzerindeki negatif feedback etki azalmakta ve serum FSH seviyesi artmaktadır (88). Yüksek FSH düzeyleri foliküler gelişimi uyarıcı etki ile, foliküllerin harcanmasına yol açmaktadır (59). AFS ile bazal serum FSH konsantrasyonları arasında negatif korelasyon olması, bu bağlamda PKOS grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bazal FSH konsantrasyonları olması, ileri yaşta PKOS hastalarında over rezervinin daha iyi korunduğu görüşünü desteklemektedir.

### **Östradiol**

Liu HC ve ark. (120) 3. gün serum E2 düzeyi > 75 pg/mL olan hastalarda daha düşük oosit sayısı ve gebelik oranları tesbit etmişlerdir.

Frattarelli JL, ve ark (121) bazal E2 düzeyi <20 pg/L yada >80 pg/mL olan hastalarda siklus iptallerinin daha sık olduğunu buldular. Ancak bazal E2 düzeyleri ile gebelik ve doğum oranları arasında ilişki olmadığı sonucuna vardılar.

Evers JL ve ark.( 122) 220 IVF hastası üzerinde yaptıkları çalışmada siklusun 3. günü FSH düzeyleri normal olan hastalarda bazal E2 konsantrasyonlarının stimülasyon başarısını öngörmeye başarılı bir yöntem olarak değerlendirdiler.

Mikkelsen AL ve ark. (123) düşük bazal E2 konsantrasyonunun in-vitro maturasyon sikluslarında faydalı bir prognostik faktör olduğunu ileri sürdüler.

Biz çalışmamızda bazal E2 konsantrasyonlarını kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bazal E2 düzeyleri ile AFS arasında negatif bir korelasyon izledik ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonuç PKOS hastalarında over rezervinin daha iyi korunduğu hipotezini desteklemektedir.

### **AMH**

Over rezervi, primordial folikül havuzunun büyüklüğünü ve buradaki oosit kalitesini yansıtmaktadır. Primordial folikül stoğunun büyüklüğü recruitmentte uğrayan ve gelişen folikül sayısı ile doğru orantılıdır (38). Bu nedenle primordial foliküllerden gelişen ve folikül havuzuna geçen folikül sayısını gösteren bir belirteç over rezervinin indirekt iyi bir göstergesi olabilir. AMH folikülün granuloza hücrelerinde recruitment safhasından hemen sonra seleksiyon aşamasına kadar üretilmektedir. Ayrıca AMH gonaotropinlerden etkilenmez. Menstruel faz boyunca

konsantrasyonları fazla değişiklikler göstermez. Düzenli adet gören kadınlarda AMH konsantrasyonları ilerleyen yaş ile birlikte azalarak menopozda tesbit edilemez hale gelir.

Annemarie de Vet ve ark. (124) 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 sayısında 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.

IVF sikluslarında serum AMH seviyeleri ile yapılan çalışmalarla AMH' nın over rezerv testi olarak kullanımını değerlendirilmiştir.

Rooij ve ark.(125) yaptıkları çalışmada IVF tedavisi sırasındaki ovaryan 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. İVF tedavisinde başlangıçtaki AMH düzeyleri ve sonuçtaki over cevabı arasında güçlü bir ilişki vardır. AMH over rezervini gösteren ümit verici bir prediktördür sonucuna vardılar.

Hazout ve ark. (126) 3. gün serum AMH, inhibin-B, FSH, E2 konsantrasyonları ile IVF sikluslarında toplanan matur oosit ,elde edilen embriyo ve klinik gebelik sayılarını karşılaştırdıkları bir çalışmada AMH' nın diğer parametrelerden çok daha değerli olduğunu buldular.

Fanchin R. ve ark. (127) yaşları 25-40 olan 47 normo-ovulatuvar infertil hastada over rezervini belirlemede, birbirini takip eden üç menstrual siklusta, AMH, bazal FSH, inhibin-B, E2 konsantrasyonlarını ve bazal AFS' 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 Gn' lerden bağımsız iken, diğer



hormonal parametrelerin konsantrasyonlarının ise birbiri ile ilişkili olmasına bağladılar.

Muttukrishna ve ark. (128) 69 IVF hastası üzerinde yaptıkları çalışmada AMH' nın FSH ve inhibin-B' ye göre, gonadotropinlerle ovulasyon indükdiyona verilen cevabı değerlendirmede ve matur oosit sayısı ile en iyi korelasyon göstermede en iyi belirteç olduğunu rapor ettiler.

Fiçicioğlu ve ark. (129) ve Jesper M ve ark. (130) erken foliküler AMH konsantrasyonlarının gonadotropinlere ovaryan 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 primodial follikül recruitmentını ve FSH bağımlı dominant folikül seçimini inhibe eden bir hormon olup, yalnızca infertilite kliniklerinde 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 kısmı 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.

Biz çalışmamızda erken foliküler fazdaki AMH konsantrasyonlarını, PKOS ve kontrol grubunda over rezervi tayini için kullandık. PKOS grubunda, kontrol grubuna oranla erken foliküler AMH konsantrasyonları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $5.36 \pm 3.53 \text{ ng/mL}$  vs  $0.93 \pm 0.97 \text{ ng/mL}$ ). Bir çok araştırma serum AMH seviyeleri ile tranvajinal ultrasonografi ile tesbit edilen AFC sayısının korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (124). Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm kadınlar dikkate alındığında antral folikül sayısı ile AMH konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon izledik. Ayrıca AMH, OOV ile birlikte antral folikül sayısı ile en iyi korelasyon gösteren parametre idi. Ancak hasta grubunda AMH konsantrasyonları ile AFS arasında korelasyon izlemedik. Bunun sebebi hasta sayısının yetersiz olması olabilir.

Normo-ovulatuvar kadınlarda ilerleyen yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan menstruel siklus düzensizlikleri ve sonunda gerçekleşen menopoza, geriye kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir. Geriye kalan primordial folikül havuzunun büyüklüğü ise başlangıçtaki havuzun büyüklüğüne ve bunun tükenmesini kontrol eden faktörlere bağlıdır. AMH geliştirmekte olan preantral ve küçük antral foliküllerdeki granuloza hücrelerinden salgılanmaktadır. AMH, primer folikül recruitmentını (primordial folikül havuzundan, gelişen foliküllerin havuzuna geçiş) inhibe eder, ayrıca FSH sensitivitesini azaltıp FSH bağımlı foliküler gelişimin başlamasını ve dominant folikül seçimini inhibe ederek folikülogeneziste önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak AMH primordial folikül stoğundaki azalmayı yavaşlatmaktadır (46,47,133).

Serum AMH konsantrasyonları artan yaşla birlikte, hem PKOS' lu hastalarda hemde normo-ovulatur sağlıklı kadınlarda azalmakta ve menopoza sonra tesbit edilemez hale gelmektedir. Yapılan çalışmalarda aynı yaş grubunda PKOS' lu hastaların serum AMH düzeylerinin sağlıklı kadınlarınkinin 2-3 katı olduğu ve aynı zamanda ilerleyen yaşla birlikte AMH konsantrasyonlarında meydana gelen azalmanın PKOS' lu hastalarda daha yavaş seyirli olduğu bulunmuştur. Bu durum AMH salgılanmasından sorumlu pre-antral ve küçük antral folikül sayısının PKOS' da artmış olmasına bağlanmıştır. Anovulatuvar kadınlarda total primordial folikül sayısı da dahil her aşamadaki folikül sayıları aynı yaş grubundaki normo-ovulatuvar kadınlarınkinden fazladır. Bu nedenle folikül havuzunun tükenmesi daha geç olmaktadır. Daha ötesinde yaşla birlikte havuzdaki folikül sayısının azalmasını yavaşlatan AMH sayesinde PKOS' lu hastalarda ovaryan yaşlanmanın geciktiği ve over rezervini daha iyi korunduğu düşünülebilir. (134,135)

Ayrıca bunu destekler biçimde ilerleyen yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan menstruel siklus düzensizlikleri ve sonunda gerçekleşen menopoza PKOS hastalarında daha geç yaşlarda oluşmaktadır (136,137)

İlerleyen yaşla birlikte küçülen folikül havuzuna bağlı olarak PKOS' lu hastaların menstruel sikluslarının düzelmeye başladığı bilinmektedir. PKOS' lu hastalar daha geniş preantral folikül havuzuna sahip oldukları için buradan salgılanan serum inhibin-B konsantrasyonları da daha yüksek olmaktadır. Yüksek inhibin-B

konsantrasyonları FSH'yı baskılamaktadır. Böylece folikül gelişimde ve dominant folikül seçiminde duraksama olmakta, sonuçta anovulasyon ve menstruel düzensizlikler oluşmaktadır. Ancak yaşlanmayla birlikte azalan preantral folikül sayısına bağlı bunlardan salgılanan inhibin-B konsantrasyonları azalmakta ve FSH konsantrasyonlarında relatif bir artış ve buna bağlı dominant folikül seçimi ve ovulasyonla birlikte düzenli menstruel sikluslar görülebilmektedir. Ovaryan wedge rezeksiyonla preantral folikül sayısının azaltılması da benzer mekanizma ile daha genç yaşta PKOS' lu hastalarda ovulasyonu ve mestruasyonların düzelmesini sağlamaktadır (15).

### **İnhibin-B**

Menstruel siklusun luteo-foliküler geçiş sırasında sağlıklı erken antral foliküller tarafından salgılanır. Erken foliküler fazdaki inhibin-B, FSH' yı baskılayıp FSH penceresini kapatarak tek bir dominant follikül seçimini sağlar (138).

Seifer ve ark. (139), YÜT uygulanan 156 hastada ovulasyon indüksiyonuna 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. (140), 25-43 yaşlarındaki 21 kadın üzerinde yaptıkları araştırmalarında, inhibin-B düzeylerinin IVF sonuçlarını öngörebileceğini ortaya koymuşlardır.

Penarrubia ve ark. (141), ilk IVF siklusları olan 80 kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında IVF sikluslarında 5. gün inhibin-B düzeylerinin ovaryan cevap eksikliğiyle iyi korele olduğunu göstermişlerdir.

Fawzy ve ark. (142), 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 (143), 102 YÜT siklusunda bazal inhibin-B seviyelerinin gonadotropin stimülasyonuna ovaryan cevabı belirleyebileceğini göstermişler ve

bazal inhibin-B degerleri 49 pg/mL' nin altındaki hastalarda standart dozun üzerindeki gonadotropin dozlarıyla YÜT siklus iptallerinin azaltılabileceği ve over cevabının iyileştirilebileceği görüşünü savunmuşlardır.

Diğer taraftan, Hall J E ve ark. (144) 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 (145) 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. (146) 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.

PKOS' lu kadınlarda inhibin-B sekresyonunun, ovulatuvar kadınlara kıyasla artmış olduğu bulunmuş, fakat pulsatilitesini kaybettiği gösterilmiştir. Artmış inhibin-B seviyelerinin PKOS' da FSH sekresyonunda rölatif bir bozukluğa yol açabileceği ve inhibin-Bsekresyonundaki pulsatilite kaybının multipl inkomplet folikül gelişiminin diğer bir nedeni olabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (94).

Anderson ve ark PKOS hasta grubunun, normo-ovulatuvar hastalara göre daha yüksek bazal inhibin-B konsantrasyonlarına sahip olduklarını gösterdiler. Bu artış daha fazla sayıda küçük antral foliküle sahip olmalarına bağlanmıştır (14).

Pigny P ve ark. (147) PKOS' lu hastalarda inhibin-B konsantrasyonlarının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu buldular. Bu çalışmada, obez PKOS grubunda obez olmayanlara göre inhibin-B konsantrasyonları daha düşüktü.

Elting MW ve ark. (148) da PKOS' lu hastalarda inhibin-B konsantrasyonu ve VKİ arasında ters orantı olduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda bazal inhibin-B konsantrasyonlarını PKOS grubunda ( $42.65 \pm 26.48$ ), kontrol grubuna ( $39.32 \pm 37.93$ ) kıyasla daha yüksek bulmamıza rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Ayrıca inhibin-B

konsantrasyonları ile AFC arasında bir korelasyon saptayamadık. PKOS grubumuzun obez olmasının inhibin-B düzeyinin yeterince yüksek olmamasına katkısı olabilir. Primordial folikül havuzunun büyüklüğünü öngörebilmek için inhibin-B konsantrasyonlarının kullanılabilmesini ve PKOS' lu hastalarda İnhibin-B konsantrasyonlarının normo-ovulatuvar kadınlara göre daha yüksek olduğunu ileri süren yayınlar bulunmaktadır (147,148). Ancak biz çalışmamızda her iki grup arasında inhibin-B konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulamadık

Laven J. ve ark. (42) inhibin-B nin anovulatuvar disfonksiyonu olan kadınlarda hastalığın etkenlerinden biri olduğunu yada hastalığın derecesi hakkında fikir verebileceğini buldular. Hastalığın derecesi ile inhibin-B konsantrasyonları arasında zayıfta olsa bir korelasyon olduğunu ancak bu hastalarda inhibin-B konsantrasyonlarının ovulasyon indüksiyonu sonuçlarını tahmin etmede başarısız bir test olduğunu ileri sürdüler.

Primordial folikül havuzunun büyüklüğünü öngörebilmek için klinik uygulamada rutin olarak kullanılan belirteçler, azalan negatif feed-back nedeniyle erken foliküler fazda yükselmeye başlayan FSH hormonu ve yüksek FSH seviyelerine bağlı olarak foliküler fazın çok erken dönemlerinden, hatta bir önceki luteal fazın sonundan itibaren büyümeye başlayan foliküllerden salgılanan yüksek düzeylerdeki östradioldür.

Bu bağlamda, küçük folikül havuzunun bir göstergesi olduğu varsayılan inhibin-B düzeylerinin tayini, tek başına veya erken foliküler faz FSH ve E2 ölçümleriyle birlikte daha büyük bir klinik değer taşıyabilir. Ancak, klinik uygulama alanı bulabilmesi için, öncelikle inhibin-B' nin folikül havuzunun büyüklüğünü ne derece yansıttığı tespit edilmelidir.

### **Ortalama Over volumü**

Her iki overin transvajinal ultrasonografi ile volumlerinin ölçülmesi ve antral foliküllerinin sayılması non invazif, kolay uygulanabilir ve diğer bazal endokrin testlere kıyasla daha güvenilir yöntemler olarak nitelendirilmiştir. Hem AFS hemde OOV' de ilerleyen yaşla birlikte azalma olmaktadır. Bu azalma AFS' de daha belirgin izlenmektedir. 25-51 yaş arası kadınlarda ovaryan volum ile primordial folikül sayısı arasında doğru bir orantı vardır. 35 yaşından büyük hastalarda OOV, 35

yaşından küçük olanlara göre belirgin olarak azalmış ve folikül sayısı genç hastaların 1/3' ü kadar kalmıştır (149).

Ovaryan volum  $< 3 \text{ cm}^3$  olan IVF hastalarında gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna daha az yanıt vermekte, daha az sayıda oosit toplanmaktadır. Bu daha az oosit toplanabilen hastalar, daha fazla toplananlara göre daha erken yaşta menopoza girmektedir (105).

Frattarelli JL ve ark. (150) OOV  $< 2 \text{ cm}^3$  olan 267 IVF hastasında yaptıkları çalışmada daha yüksek oranda siklus iptali (%21.1 vs %7.3 ) ve daha düşük oranda gebelik (%31.6 vs %55.6) olduğunu rapor etmişlerdir.

En son ASRM / ESHRE konsensus toplantısında PKO morfolojisi için over volümü  $>10 \text{ cm}^3$  ve/veya 2-9 mm AFS sayısının  $12 >$  olması gerektiği belirtilmiştir (17).

Adam ve ark (151) normal yada multikistik overi olanlara göre PKOS' lu hastalarda over volumünün anlamlı olarak daha büyük olduğunu buldular.

Biz çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla over volumlerini anlamlı oranda yüksek bulduk. ( $12.16 \pm 4.72 \text{ cm}^3$  vs  $4.66 \pm 2.37 \text{ cm}^3$ ). Ayrıca OOV ile AFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir doğru orantı olduğunu gördük. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda over volumü ile primordial folikül havuzunun genişliği arasında doğru bir orantı olduğu bilinmektedir.

Primordiyal folikül havuzunun büyüklüğü de over rezervini yansıtmaktadır. Kantitatif olarak ölçmek istediğimiz over rezervi primordiyal folikül sayısıdır. Bu durumda artmış over volumüne sahip PKOS' lu hastaların kantitatif olarak daha iyi bir over rezervi potansiyeline sahip olduklarını düşünebiliriz.

### **Antral Folikül Sayısı**

Overlerdeki primordiyal folikül sayısı, gelişen folikül sayısı ile doğru orantılıdır. Primordial folikül sayısındaki azalma AFS' deki azalmayla karşımıza çıkar. Bu durum infertilite tedavilerinde egzogen gonadotropinlerle ovulasyon indüsiyununda gelişen dominant folikül sayısında azalmaya yol açar. Antral foikül sayısının transvajinal USG ile değerlendirilmesi reproduktif durumun değerlendirilmesinde kullanılabilen non invazif bir yöntemdir (102).

Dave J. Hendiks ve ark. (152) over rezerv testi olarak AFS' nin, bazal serum FSH konsantrasyonlarına oranla daha güvenilir bir yöntem olduğunu bildirdiler. Ancak antral folikül sayısı az olan genç hastalarda kantitatif olarak over rezervi azalmış olsa da bu hastalarda oosit kalitesi iyi olduğundan bu hastalar tedavi programından çıkarılmamalıdır. AFS bütün IVF sikluslarından önce rutinde mutlaka değerlendirilmesi gereki bir test olarak nitelendirilmektedir.

Ming-Yang Chang ve ark. (153) yaptıkları bir çalışmada erken foliküler dönemde bakılan antral folikül sayısı ile egzojen gonadotropin stimülasyonuna overlerin verdiği yanıtın, dolayısıyla aynı siklusta toplanan oosit ve transferi yapılan embriyo sayısının doğru orantılı olduğunu gösterdiler. Yine aynı çalışmada antral folikül sayısı < 3 olan hastalarda siklus iptali oranları daha yüksek, gebelik oranlarının daha düşük olduğu görüldü .

PKOS hastalarında over morfolojisinde 2-9 mm çapında 12' den fazla antral folikül sayısı bulunmaktadır. Histolojik olarak incelendiğinde PKOS' lu hastalarda 2-3 kat fazla primer folikül sayısına sahip oldukları bilinmektedir (154).

Webber LJ ve ark. (155) PKOS ve normal kadınlardaki folikül sayısını ovaryan biopsi yaparak karşılaştırdıkları çalışmalarında primordial ve primer folikül sayısının PKOS grubunda 6 kat daha fazla olduğunu buldular.

Mohammed Al-Sunaidi ve ark. (156) polikistik overi olan ve olmayan hastaları yaş gruplarına ayırarak antral foliküllerin sayısını, over volümlerini ve bazal FSH konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, ilerleyen yaşa bağlı AFS ve OOV' de PKOS olmayan hastalarda, PKOS' lu hastalara göre anlamlı olarak daha fazla azalma olduğunu ve bazal FSH' daki artışında PKOS olmayanlarda daha belirgin olduğunu buldular.

Overlerdeki primordiyal folikül sayısı gelişen folikül sayıları ile doğru orantılıdır. Primordial folikül sayısındaki azalma AFS' deki azalmayla karşımıza çıkar. Biz çalışmamızda PKOS grubunda AFS' yi kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak daha fazla bulduk ( 33.04±8,64 vs 8.64±3.91). Kantitatif over rezervini yansıtan primordial folikül havunun büyüklüğünün göstergesi olan fazla antral folikül sayısını PKOS' da over rezervinin daha iyi korunduğunun bir göstergesi olarak yorumlayabiliriz.

## CCCT

CCCT (Clomiphene Citrate Challenge Test/ Klomifen Sitrat Tarama Testi) ilk olarak 1987'de Navot ve ark. (157) tarafından 35 yaş ve üzeri kadınlarda over rezervini değerlendirme yöntemi olarak tanımlanmıştır. Over rezervi normal kabul edilen kadınlarda, klomifen sitratın indükleyeceği FSH yükselmesi, foliküllerden salgılanan E2 ve inhibin- B tarafından sınırlandırılır. Bu provokatif test, yalnızca bazal FSH ölçümleri ile tanımlanamayan azalmış over rezervli kadınları açığa çıkarabilir. Anormal CCCT sonuçlarının, doğal sikluslar için olduğu gibi, ovulasyon indüksiyonu sırasında ve IVF' te azalmış over rezervi için de yüksek derecede prediktif olduğu gösterilmiştir (110).

Hendriks ve ark. (158) ilk IVF siklusu olan 63 hastada yaptıkları çalışmada, CCCT' in IVF' de kötü cevaplı hastaları belirlemede oldukça iyi bir güce sahip olduğunu, fakat CCCT'in klinik değerinin ve belirleyiciliğinin, bazal FSH ile antral folikül sayısı kombinasyonundan daha iyi olduğunun açık olmadığını belirtmişlerdir.

Erdem ve ark. (159) IVF sikluslarında hastaların bazal ve klomifen sitratla (CC) indüklenmiş serum hormon seviyelerini değerlendirdiği çalışmada, bazal ve CC ile indüklenmiş FSH ve inhibin-B düzeyleri ile ortalama over volümü ve ortalama antral folikül sayısı arasında korelasyon bulmuşlardır.

Kahraman S ve ark. (160) CCCT' nin azalmış over rezervini tayin etmede bazal FSH' dan daha efektif olduğunu, hastalara gebelik şansları öğrenmede, hekime de stimülasyon protokolü belirlemede yardımcı olabileceğini ileri sürdüler.

Jain T ve ark. (111) bazal serum FSH ve CCCT' yi karşılaştırdıkları meta-analiz çalışmasında klinik gebelik başarısını tahmin etmede her iki testi benzer buldular. Her iki test içinde normal sonuçtan ziyade anormal sonuçların daha anlamlı olduğunu ileri sürdüler.

Csemiczky G ve ark. (161) infertilite tedavisine başlamadan önce CCCT yapılmasını over kapasitesini değerlendirilmesi açısından efektif olduğunu ve IVF sikluslarında özellikle negatif sonuçları belirlemede daha etkin buldular.

Biz çalışmamızda kontrol grubunda 10. gün FSH konsntrasyonlarını PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk. Bunun sebebi klomifen sitrat ile



indüksiyon sonucu PKOS grubunda daha fazla artan E2 ve inhibin-B sayesinde negatif feedback nedeniyle FSH supresyonun daha belirgin olması olabilir. Ayrıca 10. gün FSH konsantrasyonları ile AFS arasında negatif bir korelasyon olduğunu izledik

Over rezervinin araştırılması yardımıyla üreme tekniklerinde özellikle IVF sonuçlarının tahmininde kullanılmaktadır. Batı toplumlarında son 20-30 yıldır kadınların gerek kariyer, gerekse sosyal nedenlerden dolayı evlenmeyi ve çocuk sahibi olmayı ertelemeleri, etkili kontraseptif yöntemler kullanarak istedikleri zaman çocuk sahibi olabilmeleri önemli sosyal bir değişim olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplumlarda özellikle ilerleyen yaşla birlikte subfertilite artış göstermektedir. Menopoz ile over rezervinde hızlı azalmanın arasında 10 yıl gibi sabit bir zaman olması görüşüne dayanarak genel popülasyondaki kadınlarda %10 oranında erken ovaryan yaşlanma görüleceği tahmin edilmektedir. Ancak ailede erken menopoz, sigara kullanımı, geçirilmiş ovaryan cerrahi, şiddetli endometriozis gibi yüksek risk grubunda over rezervi bakılmasının daha efektif olduğu söylenmektedir (10).

Toplumdaki asemptomatik henüz bir fertilite kaygısı taşımayan kadınların over rezervi açısından taranması konusu halen tartışmalıdır. Asemptomatik kadınların taranması bağlamında PKOS' lu hastalar ovaryan yaşlanma açısından düşük risk grubunda olup over rezerv testlerinin yapılmasına gerek olmadığı söylenebilir (10) .

PKOS' lu hastalar egzogen gonadotropin tedavisine oldukça yüksek oranda cevap verirler, daha fazla sayıda oosit toplanabilir ve bunlarda OHSS gelişme riski daha fazladır (162,163).

Antral folikül sayısı ile IVF sonuçlarının tahmininde iyibir gösterge olduğu bilinmektedir ve antral folikül sayısı yaşla ters orantılıdır. PKOS hastalarını normo-ovulatuvar hastalara göre fazla sayıda AFS' si olduğu bilinmektedir. PKOS' da recruitmentı inhibe ederek yavaşlatan yüksek AMH düzeyleri sayesinde folikül stoğunun azalmasının yavaşladığı, ovaryan yaşlanmanın geciktiği ve over rezervinin daha iyi korunduğu düşünülebilir (134,135).

Nardo LG ve ark (164) 136 IVF hastasında yaptıkları çalışmada serum AMH konsantrasyonları ile antral folikül sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu

gösterdiler. Bizde çalışmamızda serum AMH konsantasyonları ile AFS arasında pozitif bir korelasyon izledik.

PKOS' lu hastaların normal overleri olanlara kıyasla 6 kat daha fazla küçük preantral foliküle sahip olduğu bilinmektedir. Bunun sebebi intrauterin dönemde daha fazla sayıda primordial germ hücreleri olması, oogoniumların fetal overde daha fazla mitoz geçirerek çoğalması, 12. gebelik haftasında başlayan somatik hücrelerin çıplak oositleri çevrelemesi ile oluşan folikül formasyonunun polikistik overlerde daha fazla olması ve menopoza kadar sürecektir olan germ hücre kaybının polikistik overlerde daha yavaş olması ile açıklanabilir (8).

Diğer taraftan bazı yazarlar PKOS' da artmış recruitment olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hugheston ve ark (165). PKOS da primer folikül sayısının normal overlere göre artmış olmasını, artmış recruitmentte bağlamışlardır. Buna göre primordial havuzdan, erken gelişen folikül havuzuna daha fazla folikülün geçmesi ile folikül stoğunun daha çabuk tükenebileceği ileri sürülmüştür.

Over rezervini primordial havuzunun büyüklüğü belirlemektedir. Primordial foliküllerden daha fazla folikülün recruitmentı dezavantaj gibi görünmekle birlikte, ya başlangıçta daha geniş folikül havuzuna sahip olarak doğmaları yada seçilen foliküllerden preantral folikül gelişiminin daha yavaş olması bu durumu dengelemektedir (166). PKOS da primordial folikül sayısı normal overlerin 6 katı olduğu bilinmektedir (155). Bu bulguyu destekler şekilde PKOS'lu hastaların erken menopoza girdiklerini gösteren herhangi bir kanıtı rastlanmamıştır (136).

Ayrıca yukarıda da belirttiğimiz gibi PKOS' da recruitmentı yavaşlatan AMH konsantrasyonları normo-ovulatuvar hastalara oranla daha yüksektir (134,135).

Sawaek Weerakiet ve ark. (167) laparoskopik ovaryan dirilling (LOD) yaptıkları ve yapmadıkları PKOS hastalarının over rezervlerini, over rezerv testlerinde bazal AMH, inhibin-B, bazal FSH, AFS ve over volumü kullanarak, aynı yaş grubundaki normal overli olan hastalarla karşılaştırdıkları çalışmalarında, hem LOD yapılan hemde yapılmayan PKOS hasta grubunun over rezervini, normal overli olan hastalarinkinden anlamlı olarak fazla buldular. PKOS grubunda ise LOD yapılmayan grupta, yapılanlara göre over rezervi anlamlı olarak fazla bulundu.

Elting MW ve ark. (15,148) PKOS' lu hastalarda ilerleyen yaşla birlikte azalan folikül kohortu nedeniyle inhibin-B konsantrasyonlarının azaldığı ve buna bağlı artan FSH nedeniyle anovulatuvar siklulardan ovulatuvar siklulara geçebildiğini ve düzenli adet görebildiğini bildirdiler.

Vulpoi C ve ark. (168) yaşları 36, 39 ve 40 olan ve 20 yıldır PKOS tanısı ile takip edilen, 5 yıl öncesine kadar değişik ovulasyon indüksiyon protokolleri uygulanan ve gebelik elde edemedikleri bu üç hastada spontan gebelik tesbit ettiler. İlerleyen yaşla birlikte PKOS' lu hastalarda da ovaryan yaşlanma, normo-ovulatuvar kadınlarda olduğu gibi devam etmektedir. Çünkü PKOS' lu hastalarda da AMH ve inhibin-B düzeyleri yaşla azalmaktadır. Ancak PKOS'da azalan inhibin-B konsantrasyonları folikül başına düşen FSH konsantrasyonlarının artmasına ve daha iyi folikül maturasyonuna ve ovulasyona neden olmaktadır. Böylece ilerleyen yaşla birlikte PKOS hastalarında ovulatuvar düzenli sikluslar görülebilmektedir.

PKOS, endokrin, metabolik hastalıklar, artmış malignite riskleri ve genç yaşlarda anovulasyona bağlı infertilite gibi sorunlara yol açabilmektedir. Bütün bu olumsuzluklara rağmen, daha geniş bir folikül havuzuna sahip olarak doğan PKOS' lu hastalarda ilerleyen yaşla birlikte folikül sayısı fizyolojik olarak azalsa da, normal hastalara oranla primordial folikül stoğu daha iyi korunabilmektedir.

Yani ilerleyen yaşla birlikte azalmasına rağmen PKOS' da, normal hastalarla kıyaslandığında kantitatif over rezervinin daha iyi korunduğu düşünülebilir. İlerleyen yaşlarına rağmen bu hastalara yardımcı üreme tekniklerinden faydalanma şanslarının (normo-ovulatuvar hastalara göre) daha yüksek olabileceği ve tedavilerden umutlu olmaları söylenebilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Kontrol grubunda erken foliküler dönemdeki serum FSH konsantrasyonları, PKOS grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. PKOS ve kontrol grubu olarak çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında erken foliküler dönemdeki serum FSH konsantrasyonları ile antral folikül sayısı arasında negatif bir korelasyon izlendi.
2. Kontrol grubunda bazal serum E2 konsantrasyonları PKOS grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bazal serum E2 konsantrasyonları antral folikül sayısı arasında negatif bir korelasyon izlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi.
3. Serum AMH konsantrasyonları PKOS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti. PKOS ve kontrol grubu olarak çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında serum AMH konsantrasyonları ile antral folikül sayısı arasında pozitif korelasyon izlendi.
4. Serum inhibin-B konsantrasyonları arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. İnhibin-B konsantrasyonları ile antral folikül sayısı arasında korelasyon izlenmedi.
5. PKOS grubunda erken foliküler dönem antral folikül sayısı, kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı.

6. PKOS grubunda ortalama over volumü, kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı. Çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında ortalama over volümleri ile antral folikül sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.
7. Kontrol grubunda CCCT sonrası 10. gün FSH konsantrasyonları, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. PKOS ve kontrol grubu olarak çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında 10. gün FSH konsantrasyonları ile antral folikül sayısı arasında negatif bir korelasyon izlendi.
8. Over rezerv testlerinin antral folikül sayısı ile korelasyonuna, PKOS ve kontrol gruplarında ayrı ayrı bakıldığında ise anlamlı bir korelasyon izlemedik.

## 7. KAYNAKLAR

1. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002; 8: 141- 54.
2. Lass A. Assessment of ovarian reserve is there a role for ovarian biopsy? *Hum Reprod*. 2001;16:1055- 57.
3. Laszlo F, Bancsi LF, Broekmans FJ. Performance of basal follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure become pregnant after in vitro fertilization a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003; 79:1091- 1100
4. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas*. 1998;30: 205- 14.
5. Bancsi LF, Broekmans FM, Eijkemans MC, de Jong HF, Habbema JF, de Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in-vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328- 37.
6. Faddy MJ, Gosden RG, Gougen A, Richardson SJ, Nelson SF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life; Implication for forecasting menopause *Hum. Reprod* 1992; 7:1342- 46
7. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;145: 67- 73.
8. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003; 36:1017- 21

9. Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993; 60: 858- 63.
10. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Early ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected? *Hum Reprod.* 2004; 19: 2175- 9.
11. Nares Suckharoen MD. Management of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome. *J Med Assoc Thai* 2004;87 (Suppl 3): 182- 8
12. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:397- 408
13. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14: 245- 54.
14. Anderson RA, Groome NP, Baird DT. Inhibin-A and inhibin-B in women with PCOS during treatment with FSH to induce mono-ovulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 ; 48: 577- 84
15. Elting MW, Karsen J.M, Lyset TM. Women with PCOS gain regular menstrual cycles when aging *Hum. Reprod* 2000; 15: 24-28
16. Stein IF, Leventhal ML, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181- 191
17. Rotterdam ESHRE /ASRM- sponsored PCOS concensus workshop group. Revised 2003 concensus of diagnostic criteria and long term health risk related the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19: 41- 7
18. Çiçek N. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi. Ankara, 2006
19. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 1- 17.
20. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 989- 93.
21. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism.* 2004;53: 358- 76.

22. Acien P, Queredo F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil. Steril* 1999;72: 32- 40.
23. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res.* 2001;55: 65- 70.
24. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53: 785- 91.
25. Castello MF, Eden JA. A systemic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79: 1- 13.
26. Joop S, Leven E, Imani B, Marinus JC, Eijkemans, Bart CJM Frauser. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755- 67.
27. Taylor Ann E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903
28. Kovacs GT. Polycystic ovarian disease: an overview. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004;4: 97- 104.
29. Balen A. Polycystic ovary syndrome - A systemic disorder? *Best Practice And Research Clin Obstet- Gynaecol* 2004;17: 263- 74
30. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstetrics and Gynaecology* 1983; 61: 403–407.
31. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (7th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005
32. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1: 104- 9
33. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004; 4: 211- 20.



34. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28: 165- 82.
35. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18: 773- 88
36. Baker T. A quantitative and cytological study of germ cell in human ovaries. *Proc. R.Soc. London(B)* 1963;158: 417- 33)
37. Kurilo LF. Oogenesis in antenatal developments in man. *Hum Genet.* 1981;57: 86- 92
38. Guegon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing population of growing follicles *Maturitas* 1998; 30: 137-142.
39. Guegon A. Regulation of ovarian follicle development in primates: facts hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17: 121- 55.
40. Edwards RG. Follicular fluid. *J Reprod Fertil.* 1974; 37: 189- 219.
41. Guegon A. Influence of cyclic variations in gonadotrophin and steroid hormones on follicular growth in human ovary. In: de Brux J, Gautray JP, editors. *Clinical Pathology of the Endocrine Ovary.* Lancaster: MTP press, 1984: 63- 72
42. Laven JS, Fauser BC. Inhibins and adult ovarian function *Molecular and Cellular Endocrinology Mol Cell Endocrinol.* 2004; 225: 37- 44.
43. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarrás P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 211: 21- 31.
44. 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.
45. Fişicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006; 85: 592- 6

46. Weenen C, Laeven JS, Von Berg AR, Cranfield M, Groome NP, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77- 83
47. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary *Endocrinology* 1999;140: 5789–5796
48. Guegon A, Leferve B. Evolutions of diameters largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycles. *J Reprod Fertil* 1983; 69: 497-502
49. Yen J, Adashi EY: *The Ovarian Life Cycle*.(In): Yen, Jaffe, Barbieri,(eds) *Reproductive Endocrinology*, London, W.B.Sounders Company, 1999; 153-190
50. Zeleznik A. Gonadotropic control of folliculogenesis: The threshold theory (In): Flacori M, Flamigni C (eds) *Ovulations Inductions: Basic science and clinical advances*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1994: 37- 4
51. Yoshimura Y, Wallach EE. Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril* 1987; 47: 22- 34.
52. Larsen EC, Müller J, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3869- 74.
53. van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3869- 74.
54. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod.* 2006; 21: 2729- 35.
55. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormone in Folliculogenesis and Ovulation Induction. *Fertil Steril.* 1999; 7: 405- 14.

56. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986; 233: 1389- 94
57. Gougeon A, Chainy GBN. Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different ages. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 433- 442
58. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84: 105- 11.
59. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 5746- 50.
60. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13: 138- 47.
61. Straus JF, Barbieri R, Yen and Jaffe' s *Reproductive Endocrinology*.5 th Ed. Philedephia, Saunders Co, 2005
62. Pru JK, Tilly JL. Programmed cell death in the ovary: Insights and future prospects using genetics Technologies. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 845- 53.
63. Munne S, Grifo JA, Cohen J. Chorosome abnormalities in human arrested embriyos: a multible-probe FISH study. *Am j Hum Genet* 1994; 55: 150- 59.
64. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ*. 1991; 8: 1361- 5
65. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993; 341: 321- 3.
66. Paszvoski T, Clarke RN, Hornstain MD. Smoking induces oxidative stres inside the Grafian follicle. *Hum Reprod* 2002; 17: 921- 925
67. Lobo RA. Early ovarian aging: a hypothesis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1762- 64.

68. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, et al. Effect of salpenjektomy on ovarian response to superovulation an in vitrofertilization-embriyo transfer program. *Fertil Steril* 1998; 70: 1035- 1038.
69. Tulandi T, Sammour A, Valenti D, Child D. Ovarian reserve after uterin artery embolization for leiyomyoma. *Fertil Steril* 2002;78: 197- 98
70. Keay SD, Liversrdge NH, Jenkins JM. Could ovarian infection impair ovarian response to gonadotropin stimulation? *Br J Gynecol* 1998;105: 252- 54.
71. Barnhart K, Dunsmoor r, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77: 1148- 55
72. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, et al. Life table analysis of pregnancy rates in generally infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995;10: 1706- 10
73. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and use of prognostic models in patient with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001;7: 581- 89
74. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, et al. Age is beter predictor of pregnancy potensial than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79: 63- 68.
75. Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of in vitrofertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril*1989;52: 270- 73
76. Check JH, Lurie D, Callan C, Baker A, Benfer K. Comparison of the cumulative probability of pregnancy after in vitro fertilization-embryotransfer by infertility factor and age. *Fertil Steril*. 1994; 61: 257- 61
77. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF..Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 ;71: 1525- 30.
78. Wolf EF, Taylor HS. Value of the day 3 follicle-stimulating hormone measurement. *Fertil Steril*. 2004;81: 1486- 88

79. Bükülmez O, Arici A. Assesment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gyenecol* 2004;16: 231- 237
80. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day estradiol on in vitro fertilizasyon outcome. *Fertil Steril serum östradiol* 1995;64: 1136-1140
81. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, et al. The effect of age on cyclical patterns of plasma LH, FSH, eustradiol and progesteron in women with regulaur menstrual cycle. *Hum Reprod* 1988;3: 851- 855
82. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, et al. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Ferti Steril* 1989; 51: 651- 54.
83. Bancsi LF, Broekmans FM, Eijkemans MC, de Jong HF, Habbema JF, de Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in-vitrofertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328- 37.
84. de Kretser DM, Meinhardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. The roles of inhibin and related peptides in gonadalfunction. *Mol Cel Endocrinol* 2000; 161: 43- 46.
85. Petraglia F, Zanin E, Faletti A, Reis FM. Inhibins: paracrine and endocrine effects in female reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 241- 47.
86. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin -B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401- 1405.
87. Roberts VJ, Barth S, El Roeiy A, Yen SS. Expression of inhibin – activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the Human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1402- 10
88. Reame NE, Wyman TL, Phillips DJ, et al. Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin-B and an increase in activin A may

- contribute in part to the rise in follicular phase follicle - stimulating hormone of aging cycling women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3302- 07.
89. Woodruff TK, Krummen L, Mc Cray G, Mather JP. Insitu ligand binding of recombinant human activin and recombinant human inhibin-A to the adult rat ovary. *Endocr Rev* 1993; 33: 2298- 3006.
  90. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with monotropic rise of FSH in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2742– 45.
  91. Seifer DB, Hogan JW, Gardiner AC. Day 3 serum inhibin-b is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67: 110- 14
  92. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998; 70: 119- 123
  93. Munz W, Hammadeh ME, Seufert R, Schaffrath M, Schmidt W, Pollow K. Serum inhibin A, inhibin B, pro-alphaC, and activin A levels in women with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2004;82: 760- 2.
  94. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, et al. Mid- follicular phase pulses of inhibin-B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1730- 1735.
  95. Visser JA, de Jong FH, Laven JS. Anti-Mülleryan hormone: a new marker for ovarian foction. *Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function* *Reproduction*. 2006; 131: 1- 9.
  96. A. La Marca, A. Volpe. Anti-Mülleryan hormone (AMH) in female reproduction: is measurment of circulatin AMH a useful tool? *Clinical Endocrinology*. 2006; 64: 603- 10

97. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC. et al. Serum anti-Mulleryan hormone level: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17: 3065- 71
98. Lass, A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine . *Hum Reprod Update* 1999; 5: 256- 66
99. Andolf E, Jørgensen C, Svalenius E. et al. Ultrasound measurement of ovarian volume. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1987; 66; 387- 89
100. Lass A, Skull J, McVeigh E. et al. Measurement ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod.* 12: 1 028- 31.
101. Chang M.Y, Chiang C.H, Hsieh T.T. et al. Use of antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive Technologies. *Fertil Steril.* 1998; 69: 505- 10
102. Reuss ML, Kline J, Santos R. Et al. Age and ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196;174: 624- 27
103. Pan HA, Cheng YC, Li CH, et al. Ovarian stromal flow intensity decreased by age: a three dimensional power doppler ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 425- 30.
104. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, et al. Value of stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71: 22- 29
105. Lass A, Sitle R, Abrams DC, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997; 12: 1028- 1031.
106. Loumaye E, Billion JM, Milne JM, Palti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to controlled hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990;53: 295–301.

107. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Norman N, Abyholm Y. Prediction response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1992;57: 819- 824.
108. Scott RT, Hoffman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1995; 63, 1- 11
109. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Eugene TBS. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for invitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age, *Fertil Steril*. 2003; 80: 111.
110. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 539- 44.
111. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82: 180- 5.
112. Dave J. Hendriks, Willem J. Mol, Laszlo F. J. M. The clomiphene citrate challenge test for the prediction poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* . 2006; 86: 44- 48
113. Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17-beta estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70: 227- 33.
114. Hednriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, te Velde ER. Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared with basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. *J Asit Reprod Genet* 2004; 22: 65- 73.
115. Fancin R, de Zieger 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- 11.
116. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, et al. Day 3 serum inhibin-B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod*. 2000;15: 2341- 6.
  117. Chae HD, Kim CH, Kang BM, Chang YS. Clinical usefulness of basal FSH as a prognostic factor in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000; 26: 55- 60
  118. Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Hum Reprod*. 2006; 21: 171- 4.
  119. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2163- 8.
  120. Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995; 64: 991- 4
  121. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2000; 74: 518- 24.
  122. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization *Fertil Steril*. 1998; 69: 1010- 4.
  123. Mikkelsen AL, Andersson AM, Skakkebaek NE, Lindenberg S. Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of in-vitro maturation in regularly menstruating women *Hum Reprod*. 2001;16: 862- 7.
  124. Annemarie de Vet, Laven JSE, Frank H. de Jong. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002; 77: 357- 62.

125. Ilse. A. J. van Rooij, Frank 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- 71.
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. Fişicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. 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. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140: 5789- 96
134. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod*. 2004;19: 2036-42.
135. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005; 20: 1820- 6.
136. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*. 1992; 57: 505- 13.
137. Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145: 749- 55.
138. J.S.E. Laven, B..J.M. Fauser. Inhibins and adult ovarian functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004; 225: 37- 44.
139. 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.
140. 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.
141. 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 agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod*. 2000;15: 1499- 504

142. 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
143. 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
144. 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
145. 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.
146. 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
147. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, Dewailly D. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 2000;73: 972- 7
148. Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1154- 60.
149. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1997; 12: 220- 3
150. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. Prognostic use of mean ovarian volume in in vitro fertilization cycles: a prospective assessment. *Fertil Steril.* 2004; 82: 811- 5.

151. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985; 21: 1375- 9
152. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005; 83: 291- 301
153. Chang M.Y, Chiang C, Hsieh T.T. Use of antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive Technologies. *Fertil Steril*. 1998; 69:505-10.
154. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982; 37: 59- 77.
155. Webber LJ, Stubbs S, Stark J. Formation and early development of follicles in polycystic ovary. *Lancet*. 2003; 362: 1017- 21.
156. Al-Sunaidi M, Al-Mahrizi S, Tan SL, Tulandi T. Age-related changes in antral follicle count among women with and without polycystic ovaries. *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 64: 199- 203.
157. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 2: 654- 57.
158. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2005; 20: 163- 9.
159. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2004; 21: 37- 45.
160. Kahraman S, Vicdan K, Işik AZ, Ozgün OD, Alaybeyoğlu L, Polat G, Biberoglu K. Clomiphene citrate challenge test in the assessment of ovarian

reserve before controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 73: 177- 82.

161. Csemiczky G, Harlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 954- 61.
162. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1993; 8: 233- 7.
163. Buyalos RP, Lee CT. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization *Fertil Steril.* 1996; 66: 173- 4
164. Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, Roberts SA, Fitzgerald CT. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: Relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 24: 1- 8.
165. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv.* 1982; 37: 59- 77.
166. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;163: 49- 52.
167. Weerakiet S, Lertvikool S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Leelaphiwat S, Jultanas R Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome who underwent laparoscopic ovarian drilling. *Gynecol Endocrinol.* 2007;2: 1- 6
168. Vulpoi C, Lecomte C, Guilloteau D, Lecomte P. Ageing and reproduction: is polycystic ovary syndrome an exception? *Ann Endocrinol (Paris).* 2007; 68: 45- 50.


T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

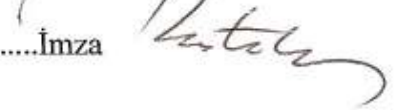
Dr. Semih Zeki ULUDAĞ'a ait "İLERİ YAŞ (35 - 42) POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR İLE AYNI YAŞ GRUBU NORMO-OVULATUAR HASTALARIN OVER REZEVLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09.05.2008

Başkan ... Prof. Dr. Yılmaz Sahin ..... İmza 

Üye ... Prof. Dr. Mehmet Bayraktar ..... İmza 

Üye ... Prof. Dr. Mustafa Başbuğ ..... İmza 

Üye ... Doç. Dr. Cem Batukan ..... İmza 

Üye ... Doç. Dr. Tamer Güneş ..... İmza 