



T.C.

YENİYÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**İN - VİTRO FERTİLİZASYON VE EMBRİYO TRANSFERİ SIKLUSLARINDA
FOLİKÜL SIVILARINDA ANTI-MÜLLERİAN HORMON (AMH) DÜZEYLERİ
İLE OOSİT, EMBRİYO KALİTESİ VE GEBELİK SONUÇLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TURABİ YILMAZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tülay İrez

İSTANBUL

2016

T.C.
YENİYÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**İN - VİTRO FERTİLİZASYON VE EMBRİYO TRANSFERİ SIKLUSLARINDA
FOLİKÜL SIVILARINDA ANTI-MÜLLERİAN HORMON (AMH) DÜZEYLERİ
İLE OOSİT, EMBRİYO KALİTESİ VE GEBELİK SONUÇLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TURABİ YILMAZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tülay İrez

İSTANBUL

2016

TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın yürütölmesi sırasında desteğini esirgemeyen danıőmanım **Prof. Dr. Tölai İrez'** e, klinik embriyoloji mesleğine adım atmamı sağlayan **Op. Dr. Savaş Özyiğit'** e ve Embriyolog **Önsel Aktolga'** ya, alıőmalarımam sürdürürebilmem için gerekli tüm imkanları sağlayan klinik őefi **Op. Dr. Seval Taşdemir'** e, materyalleri elde etmem de katkılarından dolayı **Op. Dr. Semra Esenkaya** ve anestezi ve reanimasyon uzmanı **Dr. Mehmet Zamanoğlu'** na, grafik ve őekiller de gösterdiği katkılardan dolayı **İsmail Eroğlu'** na, motivasyon desteği ve bana kazandırdığı tecrübeler için çalışma arkadaőım **M.Sc. şafak Tavukçuoğlu'na**, çalışma da kullandığım materyallerin ölçümlerini değerlendiren Düzen Laboratuvarlar Grubu Doktorlarından **Dr. Deniz ve Dr. Alev'** e, istatistik hesapları konusunda destek veren Varyans İstatistik Danıőmanlık őirketinden **Ebru hanım' a**, yoğun çalıőmalarım sırasında sabır gösterdiği ve bana katlandığı için **eőim Hürcan Yılmaz'a**, bazı günler zaman ayıramadığım biricik kızım **Deniz' e** teőekkür ederim.

Turabi Yılmaz

Temmuz-2016

**TC.
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi; 12/07/2016

Jüri Başkanı

Danışman

Prof. Dr. Tülay İrez

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye

Üye

Prof.Dr. Cem Fıçıcıoğlu

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. İmer Okar

Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMA DİZİNİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. İnfertilite	8
2.1.1. Tanımı	8
2.1.2. Kadın fertilitisini etkileyen faktörler	8
2.2. Anti-Müllerian hormon	11
2.2.1. Gonad farklılaşmasında AMH	11
2.2.2. Ovaryum gelişiminde AMH	13
2.2.3. Folikül gelişiminde AMH	13
2.2.4. Over rezervinin değerlendirilmesi	15
2.2.5. Serum AMH düzeyinin ovaryum rezervindeki rolü	16
2.2.6. Foliküler sıvıda AMH	16
2.2.7. AMH sinyal yolu	17
2.3. Foliküler sıvı	18
2.4. Üremenin endokrin kontrolü	22
3. FERTİLİZASYON VE EMBRİYO GELİŞİMİ	25
3.1. Oosit matürasyonu , Morfolojik analiz	25
3.2. Normal fertilizasyon	34
3.3. OPU (yumurta toplama işlemi)	35

3.4. Yardımcı üreme teknikleri	37
3.4.1. Klasik (konvansiyonel) IVF	37
3.4.2. ICSI (Intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu)	37
4. ZİGOT GELİŞİMİ	39
4.1. Embriyo skarlama sistemi	41
4.2. Embriyo transfer işlemi	43
4.3. Yardımla zonanın inceltilmesi (Assisted hatching)	43
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
6. BULGULAR	48
7. TARTIŞMA	62
8. SONUÇLAR	65
9. KAYNAKLAR	66
10. EKLER	91
Etik kurul raporu	91
11. ÖZGEÇMİŞ	93

TABLO DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo I. Hormonların referans aralıkları	23
Tablo II. Semen incelemesi normal değerleri	46
Tablo III. Hastalara ilişkin özelliklerin dağılımı	48
Tablo IV. Hastalara ilişkin diğer özelliklerin dağılımı	49
Tablo V. AMH gruplarına göre kadınlara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi	50
Tablo VI. AMH gruplarına göre gebelik oranlarının değerlendirilmesi	54
Tablo VII. Yaş gruplarında ayrı ayrı AMH ile oosit sayısı ilişkisi	55
Tablo VIII. Yaş gruplarında ilaç dozlarına göre gebelik değerlendirilmesi	56
Tablo IX. Yaş gruplarında ayrı ayrı gebelik durumlarına göre AMH düzeylerinin değerlendirilmesi	57

ŞEKİL DİZİNİ	Sayfa No
Şekil 1. AMH'ın seksüel farklılaşmasındaki rolü	12
Şekil 2. Pre-antral ve antral foliküllerden AMH salınımı	14
Şekil 3. Serum AMH ile yaş grafiği	16
Şekil 4. AMH reseptör bağlanması	18
Şekil 5. Sığır(A-C) ve fare (D) preantral ve antral foliküllerde foliküler sıvının birikiminin gösterimi	19
Şekil 6. Teka hücrelerinden foliküler antruma sıvının taşınması	20
Şekil 7. Polarize ışık mikroskobu kullanılarak gözlenen Metafaz II oosit	26
Şekil 8. Oositin, kümülüs ooforus kompleksi(COC's) ile geçit bağlantısı	27
Şekil 9. Oosit ve kümülüs ooforus kompleksi	27
Şekil 10. Denüstasyon yapılmış Metafaz II oosit	28
Şekil 11. Soldaki normal büyüklükte olan oosit, sağdaki iri(giant) oosit	28
Şekil 12. İki mayotik spindle bulunduran iri (giant) bir oosit	29
Şekil 13. Çekirdek (nukleus) ve birinci polar cisimcik bulundurmeyen denüstasyon yapılmış bir metafaz I oosit	29
Şekil 14. Denüstasyon yapılmış GV oosit	30
Şekil 15. Ovoid M II oosit	30
Şekil 16. Granüllü bir metafaz II oosit	31
Şekil 17. Sitoplazmasın da büyük bir refraktil cisimcik barındıran oosit	31
Şekil 18. Sitoplazma merkezinde granüler bölge	32
Şekil 19. Sitoplazma merkezinde düz endoplazmik retikulum (SER) diski içeren fragmente polar cisimciğe sahip Metafaz II oosit	32
Şekil 20. Bol vakuollü bir oosit	33
Şekil 21. Normal büyüklüğünden 5-6 kat daha büyük bir polar cisimciğe sahip metafaz II oosit	33
Şekil 22. Perivitellin aralıkta büyük bir birinci polar cisimciğe ve büyük fragmente parçacıklar içeren Metafaz II oosit	34

Şekil 23. Normal fertilizasyon	34
Şekil 24. Oosit toplama işlemi	35
Şekil 25. Overler de gelişen foliküllerin ultrason görünümü	36
Şekil 26. İntra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu işlemi	38
Şekil 27. Normal olarak döllenmiş bir oositin time - lapse kayıt sisteminde görüntülenmesi	39
Şekil 28. İki polar cisimciği (PB) ve iki pronukleusu (PN) net bir şekilde görülen döllenmiş oosit	40
Şekil 29. Erken insan embriyo gelişimin blastokist aşamasına kadar ki, morfolojik değişikliklerin zaman cetvelinde gösterimi	41
Şekil 30. 3.gün embriyo skorlaması	42
Şekil 31. Lazer yardımıyla assisted hatching işlemi	43
Şekil 32. AMH grupları ile yaş ortalaması grafiği	51
Şekil 33. AMH grupları ile oosit sayısı grafiği	51
Şekil 34. AMH grupları ile metafaz II oosit grafiği	52
Şekil 35. AMH grupları ile fertilizasyon grafiği	53
Şekil 36. AMH grupları ile 3. gün iyi kalite embriyo sayısı grafiği	53
Şekil 37. AMH grupları ile ilaç doz grafiği	54
Şekil 38. AMH grupları ile klinik gebelik oran grafiği	55
Şekil 39. AMH grupları ile 35 yaş altı oosit sayısı gösterimi	56
Şekil 40. 35 yaş altı hastaların ilaç dozuna göre gebelik durumunun gösterimi	57
Şekil 41. AMH düzeyleri ile 35 yaş altı kadınların gebelik durumu grafiği	58
Şekil 42. Gebelik tanısında AMH düzeyi için ROC eğrisi çizelgesi	59
Şekil 43. Gebelik tanısında 35 yaş altı ve 35 yaş üzeri olguların AMH düzeyleri için ROC eğrileri çizelgesi	60

KISALTMALAR DİZİNİ

AFS: Antral Folikül Sayısı

AH: Zona İnceltme İşlemi

AMH: Anti - Mülleryan Hormon

AMHRII: Anti- Müllerialan Hormon Reseptörü

BMI: Vücut Kitle İndeksi

BMP: Kemik Morfogenetik Protein

CCs: KümüLüs Hücreleri

COC's: KümüLüs Korona Kompleksi

CO₂: Karbondioksit

CRF: Kortikotropin salgılatıcı hormon

DDT: Dikloro Difenil Trikloroethan

DNA: Deoksiribonükleik Asit

E2: Östradiol

ECLIA: Elektrokemilüminesans İmmun Assay

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FAI : Serbest androjen indeksi

FF: Folikül Sıvısı

FF AMH: Foliküler Sıvı AMH

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GC: Granüloza Hücresi

GHRH: Büyüme hormonu

GIFT: Tubal Oosit ve Sperm Transferi

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon

GV: Germinal Vezikül

HCG: İnsan koriyonik gonadotropin hormonu

HSG: Histerosalpingografi

IUI: Intra-Uterin İnseminasyon

ICSI: Intrasisitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IVF: In-Vitro Fertilizasyon

KDa: Kilodalton

KOH: Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

LH: Luteinize Hormon

LUFS: Çatlamamış Yumurta Sendromu

MHz: Megahertz

MI: Metafaz I Oosit

MII: Metafaz II Oosit

MS: Mayotik ağ

NP: Non-Progresif Motilite

NPBs: Nükleolar Prekürsör Cisimcik

OPU: Oosit Toplama İşlemi

PB: Kutup Cisimciği

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PN: Pronukleus

PR: Progresif Motilite

PVP: Polivinilpirolidon

ROC: Alıcı işletim karakteristiği

SER: Düz endoplazmik retikulum

SHBG: Sex - hormon bağlayıcı globulin

T: Testosteron

TET: Tubal Embriyo Transferi

TGF: Transformik Büyüme Faktörü

TRH: Tiroid Salınımını Uyarıcı Hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ZIFT: Zigot İntrafallopian Transfer

ZP: Zona pellusida

ÖZET

İn-vitro fertilizasyon ve embriyo transferi sikluslarında folikül sıvılarında anti-müllerian hormon (*amh*) düzeyleri ile oosit, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları arasındaki ilişki

Ovaryum rezervi için önemli bir belirteç olan antimüllerian hormonun doğal kaynağı foliküllerdir. Bu çalışmada folikül sıvısı antimüllerian hormon düzeyinin oosit ve embriyo kalitesi, fertilizasyon ve gebelik üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma, *Ferti-jin* Üyte Merkezine 13.11.2014 - 24.06.2015 tarihleri arasında başvuran yaşları 21-42 (ortalama 33.72 ± 4.82) arasında değişiklik gösteren 61 hastanın folikül sıvıları Antimüllerian hormon tayini yapılarak gerçekleştirildi. Foliküler sıvı *AMH* seviyeleri Roche marka kit ile Roche Cobas e601 otoanalizör yardımıyla ölçüldü (*ECLIA*). 15 mm üzerindeki foliküllerden alınan folikül sıvıları çalışmada kullanıldı. Bu foliküllerden elde edilen *metafaz II* oositlere *ICSI* uygulanarak fertilizasyon gerçekleştirildi. Gelişen embriyolar takip edilerek en iyi kaliteli embriyo seçimi gerçekleştirilerek transfer yapıldı.

Folikül sıvısı *AMH* seviyelerine göre 4 grup oluşturuldu. Bu gruplar; %27,9 ile çok düşük grup ($FF\ AMH = \leq 1.0\ ng/mL$, $n= 17$), % 41 ile düşük grup ($FF\ AMH = 1.0 -2.1\ ng/mL$, $n= 25$), %15 ile orta seviye grup ($FF\ AMH = 2.1 < X < 3.6\ ng/ mL$, $n= 11$) ve %13,1 ile yüksek grup ($FF\ AMH = > 3.6\ ng/mL$, $n=8$) şeklindedir. *AMH* grupları arasında fertilizasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). *AMH* grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). *AMH* grupları arasında oosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.006$; $p<0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; *AMH* düzeyi çok düşük olanların oosit sayıları, *AMH* düzeyi düşük ($p:0.013$), orta ($p:0.038$) ve yüksek ($p:0.004$) olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$; $p<0.01$). *AMH* düzeyi düşük

olanların oosit sayıları, *AMH* düzeyi yüksek olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p:0.043; p<0.05). *AMH* düzeyi çok düşük olanların M II sayıları, *AMH* düzeyi düşük (p:0.017), orta (p:0.035) ve yüksek (p:0.002) olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05; p<0.01). *AMH* düzeyi çok düşük olanların 3.gün iyi kalite embriyo sayıları, *AMH* düzeyi düşük (p:0.005) ve yüksek (p:0.008) olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05; p<0.01). Diğer gruplar arasında 3.gün iyi kalite embriyo sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). *AMH* düzeyi çok düşük olanların indüksiyon ilaç dozları, *AMH* düzeyi düşük (p:0.001), orta (p:0.005) ve yüksek (p:0.001) olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01). 35 yaş altı hastaların oosit sayıları ile *AMH* düzeyleri arasında pozitif yönde, %50.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.002; p<0.01). *AMH* grupları arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Sonuç olarak; foliküler sıvı antimüllerian hormon düzeyinin oosit ve embriyo kalitesi ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak *ICSI* fertilizasyon oranlarının foliküler sıvı *AMH* düzeyleri ile ilişkisi gösterilememiştir. Foliküler sıvı *AMH* düzeyinin 35 yaş altında bulunan olgularda klinik gebeliği öngörmede bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Anti-Müllerian Hormon; Foliküler Sıvı; Oosit; Embriyo; Klinik Gebelik; İn-Vitro Fertilizasyon

ABSTRACT

Relationship between (*AMH*) levels, with oocyte maturation in follicular fluid, embryo quality, and pregnancy outcome in, *in-vitro fertilisation* and embryo transfer cycles

Follicles are natural source of circulating *AMH* levels. *AMH* has been well studied as good marker of ovarian reserve. Because of controversy in this issue, this study were designed for the measurements of follicular level of *AMH* and possible relationship with reproductive outcome.

A total of 61 follicular fluid (*FF*) samples from 61 women and 392 *MII* oocytes were collected from 13.11.2014 to 24.06.2015 (21-42 aged, average 33.72 ± 4.82). In this study *FF* was obtained from the largest follicle sized ≥ 15 mm of mean diameter from each ovary during oocyte retrieval, for each patient the same size of *FF* were pooled. The largest follicle were punctured and aspirated the *FF* into an empty tube without any flushing media. Samples were collected from only 1 follicle for each ovary and only 1 needle was used for each follicle. Collected samples were centrifuged at $300 \times g$ for 15 min and then supernatant was stored at before -20°C after liquid nitrogen, *AMH* levels in *FF* measured with Roche kit *Roche Cobas e601* autoanalyser electrochemiluminescence immunoassay (*ECLIA*).

Our study investigate the relationship between *FF AMH* levels and the ensuing oocyte and embryo quality and pregnancy rate. The measurement range was 0.26 -14,05 ng/mL. Samples were divided into 4 groups according to the *FF AMH* levels: the 27,9% (very low group, *FF AMH* ≤ 1.0 ng/mL, n= 17), the 41% (low group, *FF AMH*=1.0-2.1 ng/mL, n=25), 15 % (intermediate group, *FF AMH*= 2.1-3.6 ng/mL, n=11) and 13,1% (high group, *FF AMH*= >3.6 ng/mL n= 8).

There were no statistically significant differences between *AMH* groups in terms of fertilisation rates ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences between *AMH* groups in terms of average age ($p > 0.05$). There

were statistically differences between *AMH* groups in terms of number of oocytes ($p:0.006$; $p<0.01$). Very low *AMH* level group oocyte count was significantly lower than other groups respectively (average oocyte count 10,28; 11,82; 15,75) ($p<0.05$; $p<0.01$).

No. of *metafaz II* oocyte which is very low *AMH* levels ($p = 0.017$) were significantly lower than low ($p:0.017$), moderate ($p = 0.035$) and the high ($p = 0.002$) *AMH* level groups ($p <0.05$; $p <0.01$). Very low *AMH* level group, day 3 embryo quality were poorer than the others ($p<0.05$; $p<0.01$). There were no statistically significant differences among *AMH* groups in terms of the number of good day 3 quality embryos ($p> 0.05$). Dose of very low *AMH* level groups were higher than low ($p:0.001$), moderate ($p:0.005$) and high ($p:0.001$) *AMH* level groups. There were statistically relationship between *AMH* levels in terms of number of oocytes under the age of 35, % 50.6 positively ($p:0.002$; $p<0.01$). There were no statistically significant differences between *AMH* groups in terms of clinical pregnancy rates ($p>0.05$).

In conclusion, there are relationship between *FF AMH* level and the quality of embryo and it has been understood that *AMH* levels in follicular fluid under the age of 35 has shown to predict pregnancy. But the *AMH* levels of relationship with *ICSI* fertilization rates were not shown.

Keywords: Anti-Müllerian Hormone; Follicular Fluid; Oocyte; Embryo; Clinical Pregnancy; In-Vitro Fertilisation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oosit kalitesi *IVF/ICSI* uygulamalarında başarıyı etkileyen önemli faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalar, morfolojik incelemelerin oosit kalitesini belirlemede yetersiz olduğunu göstermiştir (1, 2). Bu nedenle araştırmacılar oosit kalitesini belirlemede biyokimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşmış, oositi çevreleyen kümülüs korona ve granuloza hücrelerinin folikülün gelişim evrelerindeki salgıları konusunda çalışmalar yapmışlardır (3, 4, 5).

Folikül sıvısı mikroçevresinin, oositin sitoplazmik ve nukleus maturasyonu açısından çok önemli olduğu, elde edilen sonuçlar ile kanıtlanmıştır (6,7). Granuloza hücrelerinin salgıladığı östradiol, progesteron ve diğer faktörler açısından elde edilen veriler, steroid konsantrasyonunun, vasküler endotelial growth faktörlerin yanında Antimüllerian hormon'un (*AMH*) da önemli rolü olduğu gösterilmiştir (8,9). Klasik *IVF* uygulamasında, serum bazal *AMH* düzeyinin folikül sayısı, fertilizasyon oranı ve gebelik ile ilişkili sonuçları gösterilmiştir (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar Antimüllerian hormonun ovaryum folikül gelişimi ile ilgili olarak ovaryum folikül rezervi için kullanılabilecek bir aday molekül olduğu anlaşılmıştır (11). Bazal *AMH* düzeyinin kadın yaşı ile birlikte azaldığı, folikül sayısı ile korelasyon gösterdiği pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (12, 13).

Yumurtalıklardan oosit kaybı, embriyo döneminde rahim içinde başlayan ve devam eden bir süreçtir. 20 haftalık dışı fetusun overlerin de yaklaşık 6-7 milyon oosit bulunur. Doğumda 1-2 milyon oosit kalır, puberte ye kadar ise; 300 000 – 500 000 oosit mevcuttur (14). Bu azalış, menopoza kadar birkaç yüz oosit kalarak devam eder (14). Üreme çağı boyunca 400 – 500 oosit overlerden atılır büyük bir çoğunluğu apoptozis (programlı hücre ölümü) ile dejenere olur(15). Yumurtalık folikül havuzundaki azalma; infertilite menstrüel siklus kısalığı ve düzensizliği en sonunda da menopozla sonuçlanır (16).

Total folikül sayısındaki azalma ile birlikte, folikül gruplarında da azalma meydana gelir. Daha küçük foliküllerin kaybı ile erken foliküler fazda granüloza hücreleri tarafından üretilen *inhibin-B*'nin serum düzeyinde azalma görülür (17). *FSH* ile *inhibin-B* arasında negatif feedback mekanizmasıyla çalışan ters bir orantı vardır. Erken foliküler fazda *FSH* hormonun yükselişi ovaryum yaşlanmasının bir belirtisidir (18,19). Bazal *FSH* ölçümü, menstrüel siklusun 3. günü over rezervini tahmin etmede kullanılan bir testtir. *FSH* seviyesi (>14IU/L) üzerine çıkması 35-40' lı yaşlardaki kadınlarda over yaşlanmasının ilk belirtisidir (20, 21).

Fizyolojik açıdan, puberte döneminde foliküler havuzda % 10' luk bir kayıp olmaktadır (15). Ovaryumda antral folikül sayısı; menstrüel siklusun erken döneminde sayılabilir. 2 ve 10 mm' lik antral foliküller tecrübeli bir hekim tarafından minimum 7 MHz' lik ses frekansı ile transvajinal yoldan ölçülebilir (22). Ovaryum da bulunan antral folikül sayısı ile primordiyal foliküller arasında ilişki olduğu görünmektedir. Primordiyal folikül sayısındaki azalma antral folikül sayısına yansımaktadır (23). Antral foliküllerde ki azalış, menopoza geçişle ve overyan stimülasyon yanıtı ile ilişkili olmasına rağmen, gebelik için iyi bir belirteç olmadığı ileri sürülmektedir (24). Azalmış over rezervi spontan sikluslarda fekunditeyi azalttığı gibi yardımcı üreme tekniklerin de başarıyı azaltmaktadır.

Müllerian – inhibiting olarak da adlandırılan anti - Müllerian hormone (*AMH*) folikül gelişiminde önemli bir düzenleyici olarak bilinir (25, 26). *AMH*, muhtemelen folikül uyarıcı hormondan (*FSH*) bağımsız bir şekilde pre-antral ve küçük antral foliküller tarafından üretilmektedir (27, 28). *AMH*, folikül oluşumu ve seçiminin yanı sıra primordiyal folikülden primer foliküle doğru büyümeyi de inhibe edebilmektedir (27, 29). Son zamanlarda birçok grup tarafından *AMH*, over rezerv ve gonadotropinlere verilen cevabı ortaya koyan yeni bir belirteç olarak kabul edilmiştir (30 - 40). Ayrıca, yardımcı üreme teknolojilerinde *AMH* düzeylerinin kalitatif ve kantitatif ölçümleri ile overlerin durumunu öngörmek için birçok çalışma yapılmıştır.

Foliküler sıvı *AMH* düzeyi ile ilgili insan kaynaklı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (41, 42). Bazı araştırcılar foliküler sıvı *AMH* düzeyinin gebeliği belirleyici etkisi bulunduğu, bazıları ise tam tersi sonuçlar bildirmişlerdir (43, 44). Çok az sayıda çalışmada ise; folikül sıvısında antimüllerian hormon düzeyinin oosit kalitesini yansıttığı ileri sürülmektedir (11,45).

Foliküler sıvı Anti-müllerian hormon düzeyleri ile yapılmış olan sınırlı çalışmalar nedeni ile çalışmamızda foliküler sıvı *AMH* konsantrasyonlarının oosit sayı ve kalitesi, fertilizasyon oranı, gelişen embriyo oranı ve kalitesi ile klinik gebelik oranlarına etkisinin bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1. Tanımı

İnfertilite, çiftler 12 ay içinde korunmasız ilişki sonucu gebelik elde edilememesi durumudur (46). Daha önce hiç gebelik oluşmadıysa primer, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuş ise sekonder infertilite olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite kadın ya da erkek kaynaklı veya her ikisinden kaynaklanan faktörler ile ortaya çıkabilir.

2.1.2. Kadın Fertilitisini etkileyen faktörler

Yaş: Fertilitiyi etkileyen en önemli faktör yaş faktörüdür. Fertilitite, yaşla birlikte azalır. Kadın fertilitesi 18 ve 24. yaşlarda en yüksek düzeydedir (47). 27 yaştan sonra bu oran azalmaya başlar, 35 yaşından sonra ise büyük oranda azalma görülür. Oosit kalitesi yaş faktöründen etkilenmektedir. Oositlerde yaşla birlikte anöploidi oranının artış gösterdiği anlaşılmıştır (19). Anöploidi oranı 35 yaşın altında % 10 daha düşük, 40'lı yaşlarda %30 artış da, 43 yaşında % 40 artış da son olarak 45 yaşın üzerinde ise anomali oranı %100' dür (19). Erkek fertilitesi yaşamın geç evresine kadar (94 yaş) devam etmektedir (48). Yaşa bağlı olarak sperm DNA hasarlarının arttığı, sperm motilitesinin azaldığı ve paternal kaynaklı mutasyonların yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (49, 50).

Endometriozis: Genel olarak kadın nüfusunun %6-10' luk kısmında bağışıklık sistemini etkileyen ortak bir durum görülür. Endometriozis olarak adlandırılan bu durum, % 35-50 sıklıkla hem ağrıya hem de infertiliteye neden olmaktadır (51). Normal olarak rahim iç tabakasında bulunması gereken endometriyuma benzeyen doku, rahim dışında vücudun diğer bölgelerinde de bulunmaktadır.

Vücut kitle indeksi (BMI) : Vücut kitle indeksi, 27 kg/m² den daha yüksek; kilo kaybı ve aşırı kilo alımı gibi durumlar ovaryum fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir (11).

Endokrin bozucular: Endokrin bozucular olarak tanımlanan moleküller oldukça heterojen, sentetik endüstriyel çözücüler / yağlayıcı olarak kullanılan kimyasallar: pestisitler (*DDT*, *klorpirifos*), fungusitler (*vinclozolin*), farmosotik maddeler (*diethylstilbestrol (DES)*), yumuşatıcılar (fitalatlar), plastik yapıcılar (*bisphenol A* ve bunların yan ürünleridir (52).

Danimarka ve diğer ülkelerde çevre kirleticilerinin, üreme sistemine zarar verdiği ve sperm sayısının azalmasına neden olduğu pek çok araştırma ile desteklenmiştir (53).

Klorpirifos'u en kuvvetli anti-androjenik bileşiklerden biri olarak açıklamışlardır. *Klorpirifos*, sıçan leydig hücrelerinde testosteron sentezini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (54).

Tiroid hormonu bozulması fetal beyin gelişimi üzerine olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir (55).

Gestasyonel evrenin 17-20 günlerinde 1-5 mg/kg *klorpirifos*' a maruz kalan dişi sıçanlarda tiroid hormon seviyesinde artış görmüşlerdir, ancak erkek sıçanlarda bu etki gözlenmemiştir (56).

Hipertiroidizm, hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi gibi hormonal anomalilerin ovulasyonu etkilediği bilinmektedir (57).

Yaşam tarzı ve beslenme: Yaşam tarzı faktörleri, genel olarak sağlık ve üreme kapasitesini etkilemektedir. Örneğin; sigara obezite ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar (58), diyabet ve bazı kanser türleri açısından risk oluşturmaktadır (59).

Yaşam tarzı faktörlerinin üreme kapasitesi üzerine gösterdiği olumsuz etkilerin kanıtları zamanla artış göstermektedir. Örneğin; yapılan çalışmalar

sigaranın kadın da gebe kalma şansını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (60, 61).

Endüstri sonrası batı toplumların da değişen yaşam koşullarına maruziyet arttıkça üreme sağlığı, olumlu ve olumsuz şekilde etkilenmiştir. Obezite, egzersiz eksikliği, yeterli beslenememe (62), geç anne olma isteği, sigara çevre kirliliğine ve kimyasallara maruziyet örnek teşkil etmektedir.

Ofis yaşamı ve kafein içeren içeceklerin sıklıkla tüketilmesi de kadın fertilitasını etkilemektedir. Kafeinin alımı, kahve, çay ve diğer içecekler ve çikolata gibi bazı gıdalarının tüketimiyle artmaktadır. Kafein hormon seviyesini değiştirerek ovulasyon ve korpus lüteal fonksiyonu hedef alarak kadın üreme sistemini etkilemektedir (63). Aynı zamanda kadınlarda daha yüksek bir foliküler E2 seviyesiyle ilişkilendirilmektedir (64).

Fizyolojik stres: Fizyolojik stres, çeşitli yollarla kadın üreme performansını düşürmektedir. Bu etki, otonom sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistem (65) ile sağlanmaktadır.

Uterus faktörü: Anormal uterus şekli ve intrauterin septum (66), polipler, miyomlar ve Asherman's sendromu (67) gibi durumlar uterus faktörüne örnek gösterilebilir. 30' lu yaşlarda rahim içi iyi huylu fibroidler oldukça yaygındır. Büyük fibroidler uterus çizgisini ve serviks pozisyonu değiştirebilir fallop tüplerine de tıkanıklığa sebep olarak infertiliteye neden olur.

Tubal faktör: Tubal ve peritoneal faktörler endometriozis (68), pelvik adezyon, pelvik enflamatuar hastalıklar (genellikle *Chlamidya* kaynaklı)(69), tubal oklüzyon (70) ve tubal fonksiyon bozukluklarını da kapsayan önemli infertilite sebebidir. Tubal hasarlar enfeksiyonun şiddetine ve süresine göre değişiklik gösterir (71).

Ovaryuma ait faktörler: Over yokluğu ya da overlerde yumurta olmayışı ovaryum fonksiyon bozukluklarına neden olur bu durum infertiliteyle sonuçlanır. Overyan distrofi (overlerin zarar görmesi veya çok sayıda kist varlığı) ve olgunlaşan yumurtanın folikül içerisinde kalması veya yumurta

atılma olmaksızın folikül patlaması ile sonuçlanan *LUPS*, infertilite nedenidir (72).

Polikistik over sendromu genellikle kalıtsal bir problemdir ve % 90 oranında anovülasyonla sonuçlanmaktadır (73). *PKOS*' da overler yüksek miktarda androjen üretmektedir (özellikle testosteron) bu amenore ve oligoamenorenin ortak sebebidir.

PKOS' lu hastalarda artan androjen üretiminin sonucu yüksek seviyede *LH* ve düşük seviyede *FSH* ile matür yumurta üretimi engellenmiş olur. Hiperandrojenizm tüm *PKOS*' lu hastalarda olmamasına rağmen obezite, yüzde kılınma ve akne oluşturmaktadır. *PKOS*, tip 2 diyabet ile ilişkili insülin direnciyle birlikte yüksek risk faktörüdür.

2.2. Anti-Müllerian hormon

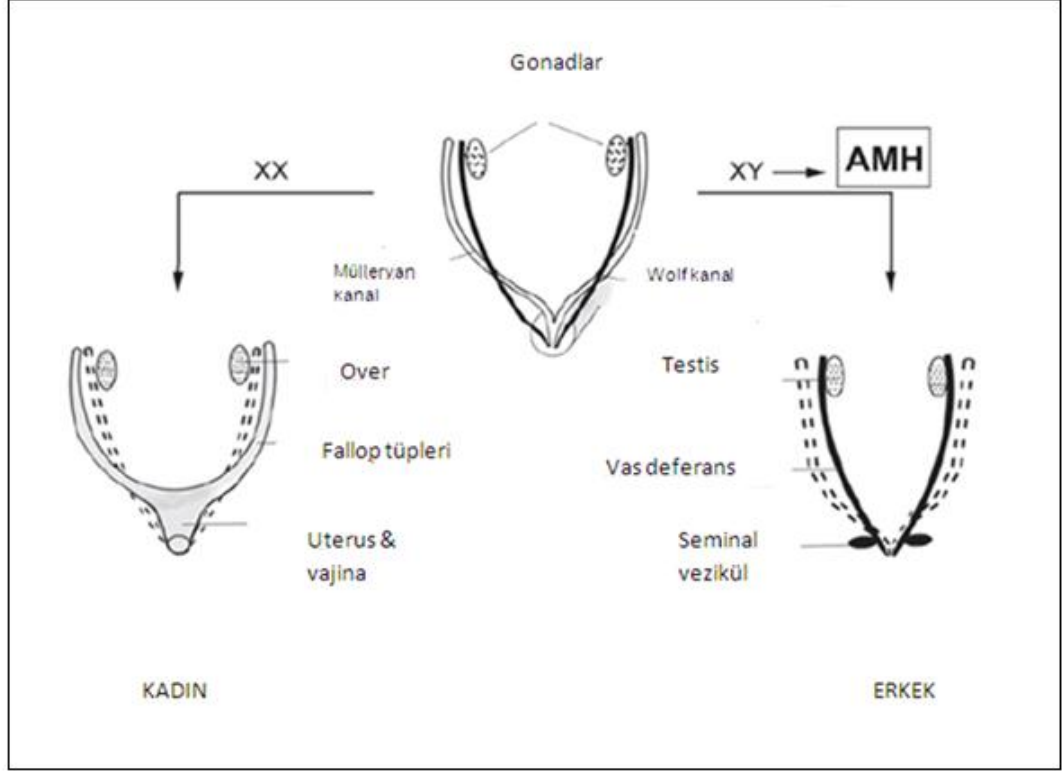
2.2.1. Gonad farklılaşmasında *AMH*

AMH nun genetik kodu 19. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (74). *AMH* geni 2750 baz çifti uzunluğunda ve beş ekson bölgesine bölünmüştür. Anti-Mullerian hormone (*AMH*), transforme edici büyüme faktörleri (*TGF*) süperfamilyasının bir üyesi, doku büyümesine ve farklılaşmasına yol açan dimerik bir glikoprotein'dir (75, 76).

AMH, erkek cinsiyet farklılaşmasında rol oynayan bir hormon olduğu için tespit edildi. Erkekler de *AMH*, sertoli hücrelerinin spesifik proteini tarafından üretilir (77). *AMH*, gebeliğin sekizinci haftasında testis tarafından salgılanır ergenliğe kadar yüksek seviyede salgılanır sertoli hücre matürasyonu gerçekleştiği zaman *AMH* üretimi azalır (78).

Fötal testis içinde yer alan sertoli hücrelerinde bulunan *AMH*, mülleryan kanalın baskılanmasını uyarır.

AMH in yokluğunda, mülleryan kanallar uterus, fallop tüplere ve vajina üst kısmına dönüşmektedir (79 - 81).



Şekil 1. *AMH* in seksüel farklılaşmadaki rolü (82).

Yetişkin erkek te *AMH*, hem serumda hem de seminal sıvıda bulunur ve sertoli hücre fonksiyonunu ortaya çıkaran, infertil erkekte ki spermatogenez hakkında bilgi veren ölçülebilir özel bir belirteçtir (83). Geçmiş yıllarda yapılan klinik çalışmalarda *AMH* nın, oligoasthenoteratozoospermi ve azospermi (83-86) hastalarında da diagnostik olarak kullanıldığı gösterilmiştir (87). Yenidoğan kız bebekler de, *AMH* saptanamaz ancak puberteye kadar kademeli olarak artış gösterir üreme çağı boyunca stabil pozisyonunu korur (88).

Kadınlarda *AMH*, pre-antral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden üretilir (89) ve bu hormonun esas fizyolojik rolü, overler de foliküler gelişimin erken safhalarında inhibisyonu sınırlandırmak olduğu gösterilmiştir (89 - 91).

Kadın da, *AMH* konsantrasyonu menstrüel siklus boyunca sabit kaldığı anlaşılmıştır (92).

2.2.2 Ovaryum gelişiminde AMH

Testis gelişiminin aksine, gebeliğin 3.trimestir'inin sonunda insanlarda (78) koyunlar da (93) ve doğum sonrası kemirgenlerde *AMH*, foliküller oluşuncaya kadar (94 - 96) tespit edilemez. Her ne kadar *AMH*'in varlığı 1.trimestirin sonlarında (97) tespit edilse de esas olarak primer folikülün gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır (78, 93).

İlginç bir şekilde, seksüel farklılaşma sırasında *AMH* bulunmamasına rağmen *AMHRII* her iki gonad da da tanımlanmaktadır (98).

Dişilerde neonatal (99 - 101) ve fetal dönemde (28, 100) serum da *AMH* ya çok düşüktür ya da belirlenemeyecek seviyededir fakat doğumdan sonra 3. ayda geçici olarak arttığı rapor edilmiştir (102).

Bundan sonra serum *AMH* seviyesi sürekli olarak düşük kalır ve puberte öncesi ve puberte döneminden itibaren 25 yaşına kadar çok hafif bir yükselme göstermektedir (101 - 104).

En son bilgilere göre; *AMH* seviyelerinde, devam eden sikluslar arasında az seviyede de olsa dalgalanmalar olmaktadır. Buna rağmen, az da olsa ortaya çıkan bu dalgalanmalar klinikler tarafından anlamlı bir ifade olarak kabul edilmez (105).

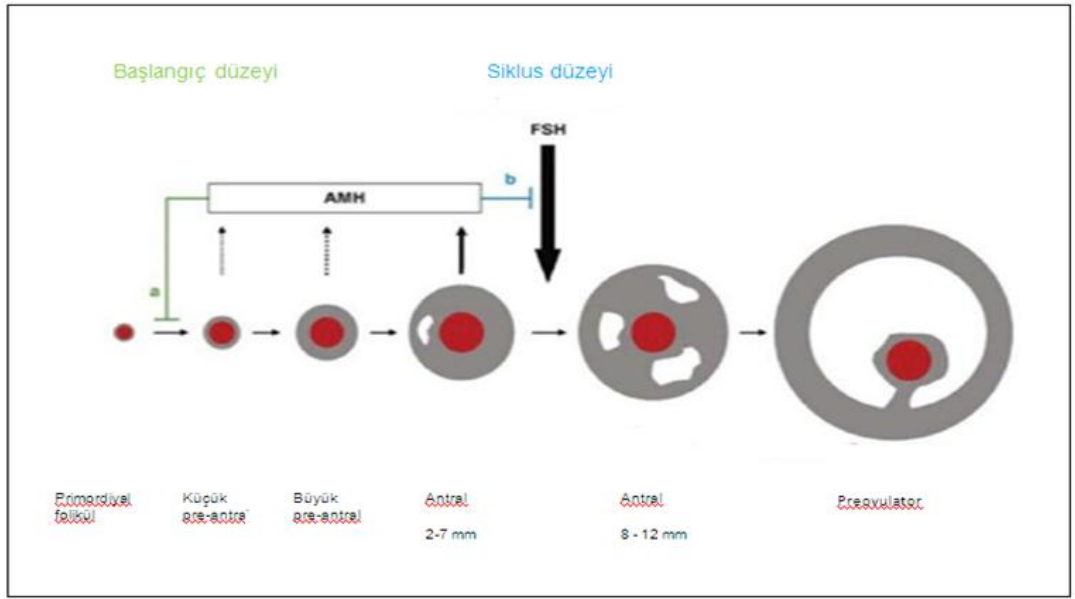
2.2.3. Folikül gelişiminde AMH

İnsan ve hayvan çalışmalarında ortaya çıkarıldığı gibi *AMH* primordiyal foliküllerden antral folikül aşamasına kadar granüloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır (78, 89, 93, 94, 96, 98).

Yetişkin insan ovaryum örneklerinde *AMH* gen ve proteini, preantral ve küçük antral (≤ 4 mm) foliküllerde öne çıkmaktadır. Daha sonra çapı 8 mm' den büyük olan foliküllerde azalarak yok olmaktadır (89, 106, 107).

Küçük antral foliküllerdeki sıvıdan alınan örneklerin *AMH* konsantrasyonu, daha gelişmiş foliküllerinin *AMH* konsantrasyonundan daha yüksektir (108-110). Buna ilave olarak, erken folikül gelişim esnasında *FSH*' a bağımlı

olarak artış gösteren aromataz aktivitesini azaltmakta ve *FSH* duyarlı granuloza hücrelerinde bulunan *LH* reseptörlerin sayısını düşürmektedir (28). En son yapılan *Jeppsen* ve arkadaşlarının çalışmasında serumda bulunan *AMH* in % 60' lık kısmının 5-8 mm foliküllerden oluştuğu gösterilmiştir (106).



Şekil 2. *Pre-antral* ve *antral* foliküllerden *AMH* salınımı. Kırmızı bölge oositi, gri bölge granuloza hücrelerini ve beyaz ile gösterilen bölgede antrum da biriken foliküler sıvıyı temsil eder. *AMH*, küçük ve büyük *pre-antral* foliküllerden (kesikli oklar ile gösterilen) , küçük *antral* foliküllerden (kesikli olmayan ok) açığa çıkar. İlerlemiş *antral* aşamalar ise serum seviyelerine katkıda bulunurlar.

(a) *AMH*'in inhibe edici etkisi primordiyal folikül havuzundan primer foliküle geçişte.

(b) *FSH* için *antral* folikül üzerinde hassasiyet (101).

2.2.4. Over rezervinin değerlendirilmesi

Genel olarak, over rezervi yumurta miktarı ve over stimülasyonu ile ilişkilidir yumurta kalitesini yansıtmaz.

Over rezervi iki faktöre bağlıdır; primordial folikül stoğu ve oosit kalitesi. Primordial folikül havuzunda primer foliküller gelişerek sekonder (preantral) foliküller oluşur. Bunlar antral folikül havuzunu oluşturur. Her ay ovulasyon için bir folikül seçilir. *AMH* folikülde granüloza hücrelerinde sentezlenir. Primordial folikülün primer foliküle dönüşümünden sonra yapılmaya başlanır ve ovulasyon olduktan sonra veya folikül atreziye uğradığında sentezi durur (98, 111, 112).

Oosit kalitesinde olduğu gibi yaşla birlikte primordiyal folikül sayısında da azalma olur fakat klinik olarak over rezervini tanımlayabilmek oldukça zordur (113). Fertilité 30 yaşından sonra giderek azalma gösterir (111). Bu azalmanın ilk işaretleri, düzensiz adet görme ve foliküler havuzun eksilmesidir.

Hipofizdeki negatif *feedback* yetersizliğiyle serum *FSH*'ın artmasıyla salgılanan *inhibin-B* ile antral folikül sayısı azalmaktadır (111, 114). *E2* ve *inhibin-A* seviyeleri reproduktif yaşamın son evrelerine kadar değişmeden kalır (113).

8 mm' den küçük antral foliküllerin sayısı artan yaşla birlikte azalma gösterirken 8-10 mm' den daha büyük foliküllerin sayısı lüteal fazda foliküllerin yüksek *FSH* ile uyarılması sonucu artmaktadır (115).

Üreme çağında çok fazla bireysel çeşitlilik olduğu için ovaryum yaşlanması'nın nedenini belirlemek oldukça zordur. Ovaryum rezerv bilgilerine ek olarak birçok test geliştirilmiştir. Over rezervi için, ovaryum antral folikül sayısı (ultrason yardımıyla her iki overdeki 2-10 mm büyüklükteki antral foliküllerin toplam sayısı) ile serum *FSH*, *inhibin-B*, *E2* ve

AMH seviyeleri ölçülmektedir. *AFS* ve *AMH* ölçümleri, şu anda en yararlı testler olarak kabul edilmektedir (116).

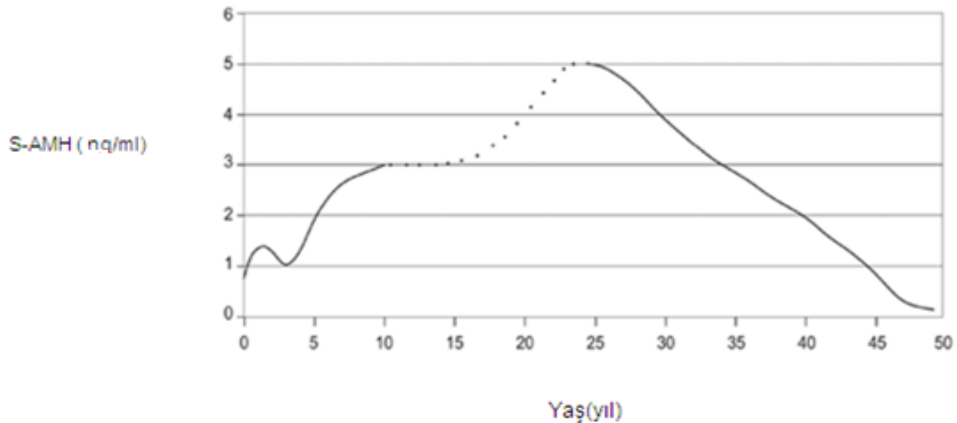
2.2.5. Serum *AMH* düzeyinin ovaryum rezervindeki rolü

Anti-Müllerian hormon, serum da artan yaş ile birlikte azalma gösterirken menapozdan hemen önce belirlenemeyecek kadar az seviyede olan, over rezervini belirleyen çok faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (117 - 119).

Buna ilave olarak serum *AMH*, antral folikül sayısı ile ilişkilendirildiğin de primordiyal folikül havuzunun boyutu hakkında bilgi vermektedir (31, 117). Serum *AMH* ile over dokusu örneklerin de primoriyal folikül sayısındaki doğrudan ilişki daha önce gösterilmiştir (116, 120).

Daha önce yapılan çalışmalar da, *AMH* ölçümleri menapoz yaşını tahmin etmek için kullanılmıştır (121-125) ve bireysel olarak serum *AMH* değerindeki değişiklik menopoz zamanı için anlamlı bir şekilde vurgulanmıştır.

Son zamanlarda serum *AMH* seviyesi ile canlı doğum arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir (126,127).



Şekil 3. Serum *AMH* ile yaş grafiği (103).

2.2.6. Foliküler sıvıda AMH

Foliküler sıvı *AMH* ile yapılan çalışmalar da insan folikülogenezisinde doğrudan düzenleyici bir görev aldığı gösterilmiştir (128, 129).

Fanchin ve arkadaşları preovulatar folikülden elden edilen *AMH* seviyesiyle embriyo implantasyonu arasında bir bağlantı olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

Takahashi ve arkadaşları fertilize olmuş oositlerde yüksek konsantrasyonda *AMH* seviyesi tespit etmişlerdir. Aynı zamanda foliküler sıvı *AMH*, oosit gelişimi ve fertilizasyonu açısından *inhibin-B*, östrodiol ve progesterona göre daha önemli bir rol üstlenmektedir (129).

Buna rağmen foliküler sıvı *AMH* ile oosit ve embriyo kalitesi arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığını gösteren çok az çalışma vardır.

2.2.7. AMH sinyal yolu

AMH için hedef organ müllerian kanallar ve gonadlardır. *AMH* in spesifik yapıda reseptörü izole edilmiştir (130).

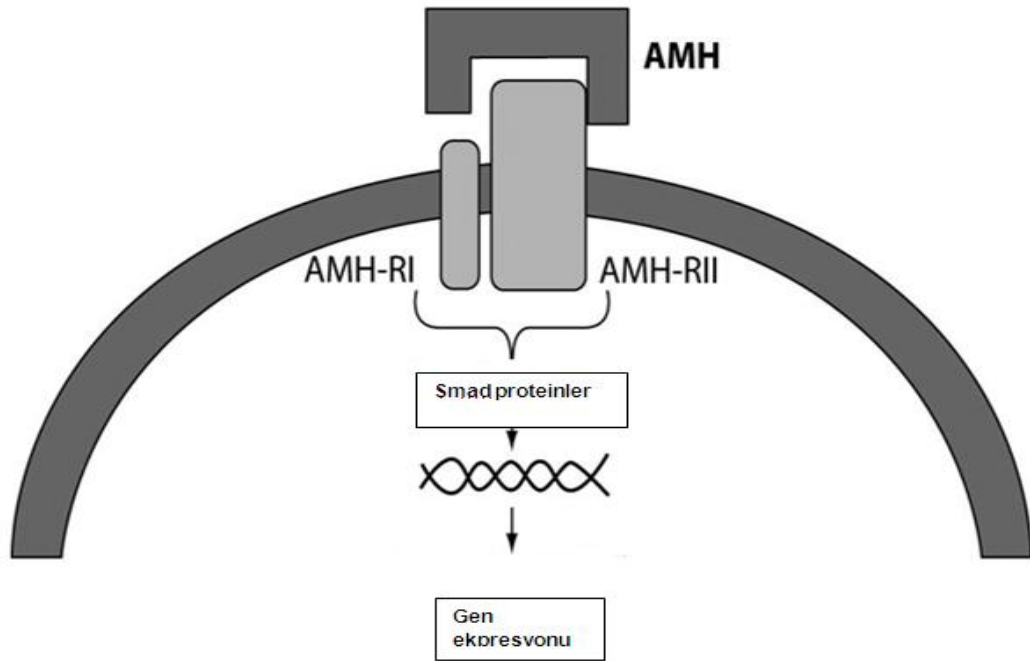
Aktivin ve *BMP*' ler de olduğu gibi *TGF-β* ailesinin bir üyesi olan *AMH* nın da sinyal transdüksiyon sisteminde kullanıldığı düşünülür. Bu faktörler ligand - spesifik tip II ve protein kinaz reseptörü olan *aktivin* gibi genel tip I reseptörlerin oluşturduğu serin-treonin kinaz reseptör kompleksi gibi sinyal yolağıdır.

Fosforillenmiş aktif reseptör kompleksi, sitoplazmik smad proteinlerini aktive ederek nükleus için translokasyon meydana getirerek doğrudan yada dolaylı olarak gen ekspresyonunu değiştirmektedir (Şekil 4).

AMH için, tip II reseptörlerden biri olan *AMHRII*; *AMH* iletiminde gerekli ve spesifik bir reseptördür (91). *AMH* reseptör geni 12. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır (131).

AMHRII geni, gonadlar içinde müllerian kanalla bitişik durumdaki mezenşimal hücrelerden ekprese edilir.

Spesifik *AMHRII*'nin yanı sıra *AMH* müller kanalının baskılanmasında görev alan *AMH* tip I reseptörlerinden üç tanesi daha ortaya çıkarılmıştır (132).



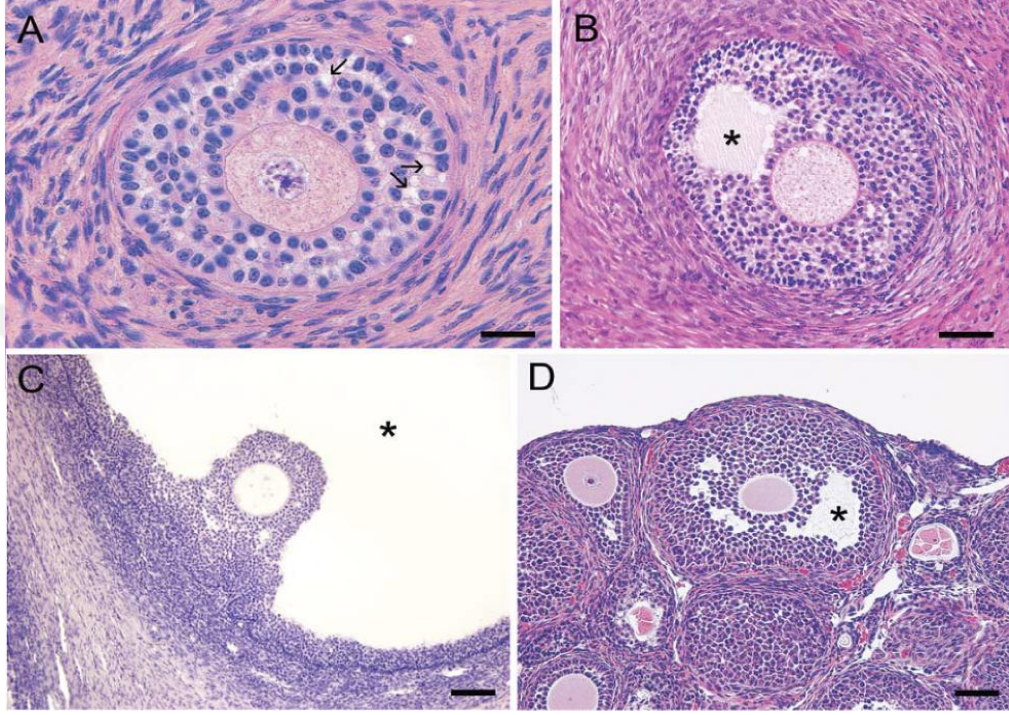
Şekil 4. *AMH* reseptör bağlanması (133).

2.3. Foliküler sıvı

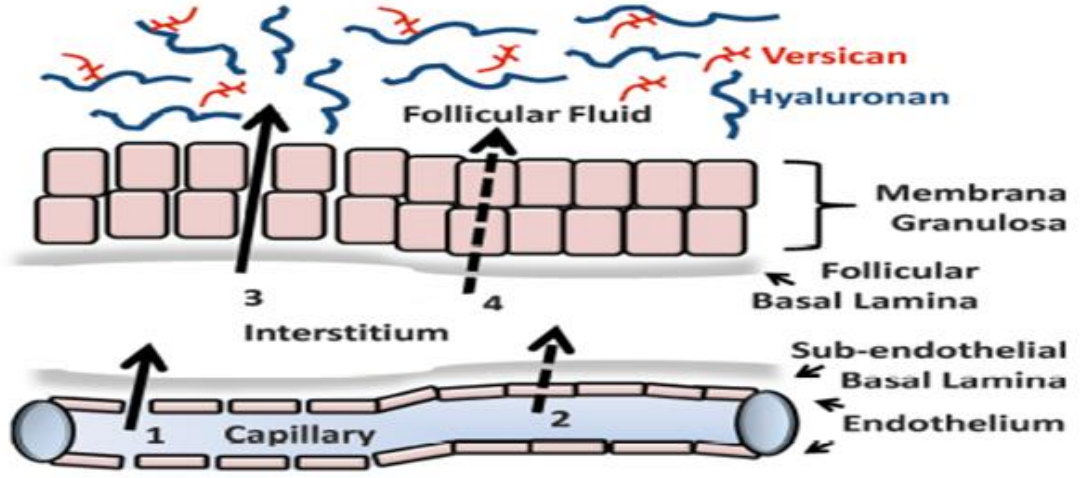
Foliküler sıvı muhtemelen teka kılcal damarlarından akan kandan meydana gelmektedir. Birçok türde erken antral safhada foliküllerin çevresinde basit bir ağ şeklinde gelişmekte olan kılcal damarlar, primordiyal foliküllerin yer aldığı korteks bölgesinde az bulunmaktadır (134-136).

Küçük foliküllere sahip türlerde teka kapilleri tek tabakadan köken almıştır, fakat daha büyük canlılarda özellikle çapları artan foliküllerde teka kılcalları çok tabakalıdır (136, 137).

Sıçan ve fare gibi daha küçük türler ise, daha az folikül sıvısına sahip küçük foliküllere sahiptirler.



Şekil 5. Sıçır (A-C) ve fare (D) preantral ve antral foliküllerde foliküler sıvının birikiminin gösterimi. Yıldız işaretiyle gösterilen bölgede granüloza hücrelerinin arasında foliküler sıvı birikmektedir.



Şekil 6. Teka hücrelerinden foliküler antruma sıvının taşınması: teka intersitiyum'a geçmeden önce endotelyumdan çıkarak sub-endoteliyal bazal laminayı geçer, intersitiyuma ulaştıktan sonra foliküler bazal lamina ve granuloza membrana geçer.

Kapiller damar ağları, folikül büyüdükçe kan akışı ve vaskülarizasyon kesilmedikçe gelişmeye devam eder.

Preantral folikülün büyümesi sırasında, foliküler sıvı öncelikle birden fazla noktaya öbeklenir daha sonra genişlemeler ve birleşmeler sonucu merkezde büyük bir bölge açılır antrum gelişmeye başlar. Kavite veya lümenler aynen blastokistde olduğu gibi, hücre ölümüyle (apoptozis) oluşmaktadır (138, 139).

Ovaryen folikül farklıdır. Kavite gelişmeden önce hücreler çok katlı tabakalara sahiptir bu tabakalar muhtemelen komşu hücrelerle bağlantı içerisindedir.

Doğrusu, foliküler sıvı ve serum kompozisyonu düşük moleküler ağırlığa sahip bileşenler açısından benzerlik göstermektedir ve birçok elektrolit aynı konsantrasyondadır (140, 141).

Foliküller de kavite veya antrum oluşumu, basit epitelyumun oluşumuna göre çok daha kompleksdir. Basit epitelyum da bazal lamina boyunca sıralanan tek tabakalı hücrelerin hücre hücre etkileşimleri karşılıklı kenarlar arasında

olmadığı için epitel hücreleri tabakların'da karşılıklı bir genişleme meydana gelmez (138, 139).

Geçmiş yıllarda, proteomik analiz ile insan foliküler sıvısında *transferrin*, *ceruloplasmin*, *afamin*, *hemopexin*, *haptoglobin*, and *plasma amyloid proteini* de kapsayan 210' dan fazla proteinin varlığı saptanmıştır (142). Bu proteinlerin yanı sıra; *katalaz*, *superoxide dismutaz*, *glutathione transferaz*, *paraoksonaz*, *heat shock protein 27* ve *protein disulfide isomeraz* gibi önemli antioksidan enzimler olgunlaşan folikülleri çeşitli toksik zararlılara karşı ve oksidatif stresden korurlar. Bu yüzden foliküler sıvı kan plazmasıyla benzerlik göstermektedir ve oositlerin büyümesi için gerekli endokrin ve endokrin olmayan büyüme faktörlerini içeren bir mikroçevre ortamı sağlamaktadır (142). Bununla birlikte, folikül sıvısında bulunan 100 *kDa*' nun üzerindeki plazma proteinleri serumdakinden daha az konsantrasyondadır (143, 144). Folikülerin gelişimi; oositlerin büyümesiyle, foliküler hücrelerin çoğalması ve oluşumu merkezi foliküler antrum ya da kavitenin oluşmasıyla mümkündür. Folikül büyümesi için, ultrasonografi kullanılarak yapılan in vivo çalışmalar da foliküler antrum ve sıvı üzerinde durulurken, birçok in-vitro çalışma da granuloza hücrelerinin çoğalması dikkate alınmıştır. Gerek foliküler antrumun genişlemesi gerek foliküler hücrelerin çoğalması her iki durumda önemlidir, bazı hormon ve büyüme faktörleri tarafından uyarılmasıyla oluşmaktadırlar. Antral foliküllerde bulunan folikül sıvılarının hacimsel oranı foliküller (dominant ve diğer foliküller) arasında farklılık göstermektedir (145, 146).

Maksimum boyuta ulaşmış bir folikülde bulunan folikül sıvısı türden türe değişiklik göstermektedir. Genellikle, insan, at, domuz, koyun ve sığır gibi iri türler, ovulasyon sırasında foliküllerin hacminin önemli oranını kapsayan folikül sıvısı ile birlikte (sığırlar da %95' lik kısmı) daha büyük foliküllere sahiptirler (147).

2.4. Üremenin endokrin kontrolü

Hipotalamusun üreme ile ilgili fonksiyonları

Hipotalamus sinir sistemi ile hipofiz arasındaki bağlantıyı merkezi sinir sisteminden, görsel korteks, amigdala (duygusal tepkiler ile ilişkili) ve koku korteks de dahil beynin diğer kısımlarındaki nöronlardan, testis, overler ve endokrin bezlerden endokrin faktörlerden aldığı sinyaller ile sağlar. Hipotalamik hipofizer portal venler aracılığıyla salgılanan faktörler aşağıdaki belirtilen hormonların salgılanmasında artmaya veya azalmaya neden olurlar:

- GnRH*: *FSH* ve *LH*
- TRH*: Tiroid releasing hormon tiroid salınımını kontrol eder).
- CRF*: Kortikotropin salgılatıcı hormon
- GHRH*: Büyüme hormonu (148).

Kadında serum endokrinolojisi

Menstrüel siklusun ilk 3 günü bazal bir endokrin profili çalışılmalıdır. Hastanın amenoresi (adet görememe durumu) veya oligoamenoresi (adet gecikmesi) var ise herhangi bir günde kan örneği alınarak hormon tahlili yapılabilmektedir.

Tablo I. Hormonların referans aralıkları (148).

Hormon	Normal değerler
FSH	< 8 IU/L
LH	<10 IU/L
Östradiol, erken foliküler	50-200 pmol/L
mid-siklus	50-1000 pmol/L
lüteal faz	250-1000 pmol/L
Progesteron, mid-lüteal	>30 nmol/L
T	0.5 - 3.0 nmol/L
SHBG	16-119 nmol/L
FAI (T×100)/SHBG	<5
TSH	0.5-5.5 mU/L
Total tiroksin	60-160 nmol/L
Prolaktin	<600 mIU/L
AMH	1-4 nmol/L < 1 zayıf yanıt >4 yüksek değer

•Serum *FSH* seviyesinin 15 *IU/L*' nin üzerinde olması, zayıf overyan yanıtı işaret eder, 25 *IU/L*'nin üzerinde olması menopoz ya da prematür over yetmezliği diye yorumlanabilir.

•Yüksek serum *LH* polikistik over hastalığını akla getirmektedir.

•30 nmol/L ve üzerindeki serum progesteron seviyeleri ovulasyonu (yumurtlama) ifade etmektedir.

- Adet görememe ile birlikte <2 IU/L'nin altında *FSH* ve *LH* değerleri, hipofiz yetmezliğini veya hipogonadotropik hipogonadizmi akla getirmektedir.
- Yüksek serum testosteronun görülmesi *PKOS* lu hastalarda rastlanan durumlardır.
- Serum prolaktin seviyelerinin artışı stres durumuyla ilişkilidir.

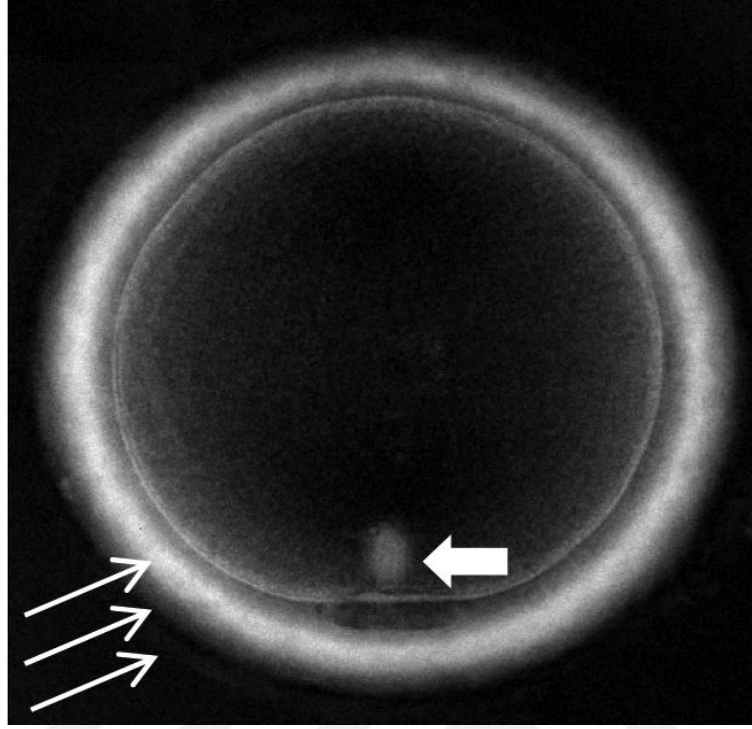


3. FERTİLİZASYON VE EMBRİYO GELİŞİMİ

3.1. Oosit matürasyonu , Morfolojik analiz;

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapabilmek için, oositi çevreleyen kümülüs-korona hücrelerini uzaklaştırmak; nükleer maturasyon durumunu ve sitoplazma morfolojisi ve sitoplazma dışı yapıları gözlemlemek için kolaylık sağlamaktadır. Birinci kutup cismi (*polar body*) varlığı oositin çekirdek maturasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilir. Buna rağmen, son yapılan çalışmalarda polarize ışık mikroskobu yardımıyla oosit kutup cisimciğine sahip olsa dahi immatür durumda olduğu gözlenebilmektedir (149).

Sadece mayotik ağ (spindle) varlığı gözlenen yumurtalar *metafaz II* aşamasında yumurta olarak kabul edilir. *MS'* nin pozisyonu ve durumu yumurtanın gelişimin tamamlaması ile ilişkilendirilmiştir.



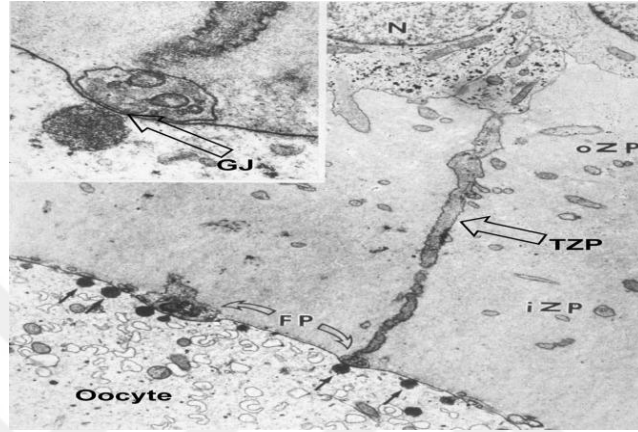
Şekil 7. Polarize ışık mikroskobu kullanılarak gözlenen *Metafaz II* oosit (400×büyütme): mayotik *spindle* (kısa ok ile gösterilen) ve *zona pellucida* tabakası (uzun oklar ile gösterilen)(150).

Son zamanlarda yapılan analizler de, *MII* oosit ile mayotik ağ (spindle) blastokist aşamasına kadar döllenme ve embryo kalitesi arasında ilişki kurulmasına rağmen implantasyon oranı ve gebelik için bu durum yetersiz kalmıştır (151).

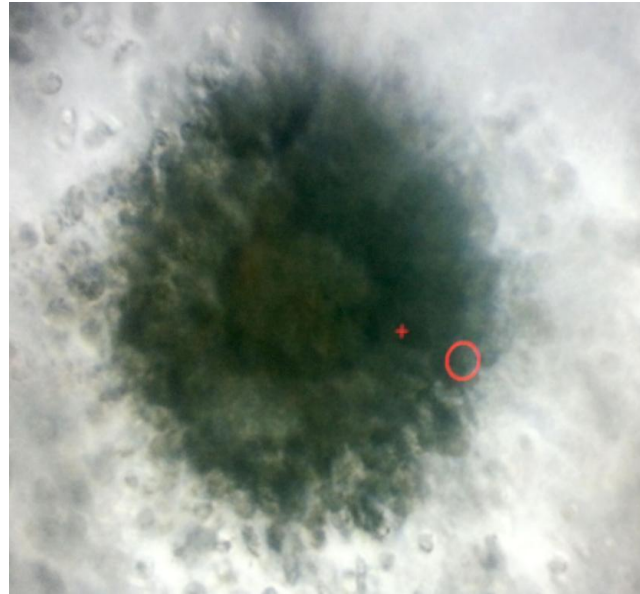
Nükleus maturasyonu tek başına, yumurta kalitesini belirlemek için yeterli değildir. Nükleus ve sitoplazmik maturasyon, fertilizasyon için gereken tüm koşulları sağlamak üzere koordineli bir şekilde birbirini tamamlaması gerekir. En ideal olgun insan yumurtası, morfolojik açıdan normal görünümlü, tek polar cisimciği olan, uygun kalınlıkta *zona pellucida* ve uygun *perivitellin* aralığa sahip olmalıdır (152).

Foliküler antrum oluşumunda, granüloza hücreleri mural granüloza hücrelerine farklılaşarak foliküler duvar yapısını ve korona hücreleri adını

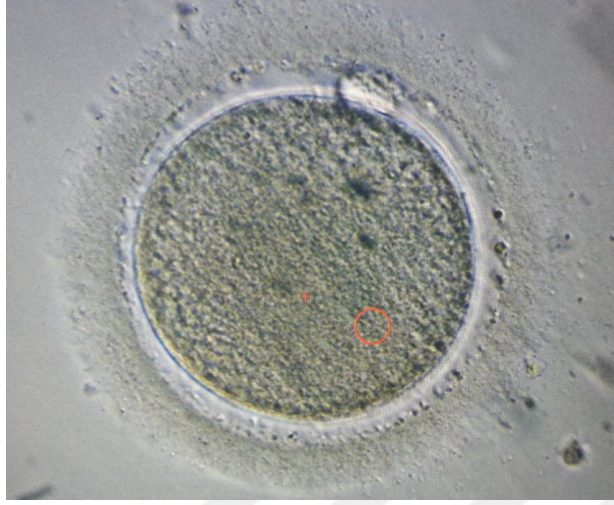
olarak oositin etrafını çevrelemektedir. Kümülüs kütesinin içerisinde, oositle bağlantı içinde olan kümülüs hücreleri (CCs) *zona pellusida* boyunca uzanarak oosit sitoplazması ile geçit bağlantısı içerisindedir. Bu yapı kümülüs oosit kompleksi (COC's) olarak adlandırılır (153).



Şekil 8. Oositin, kümülüs ooforus kompleksi (COC's) ile geçit bağlantı (154).



Şekil 9. Oosit ve kümülüs ooforus kompleksi (200×büyütme)(ferti-jin ivf merkezi)

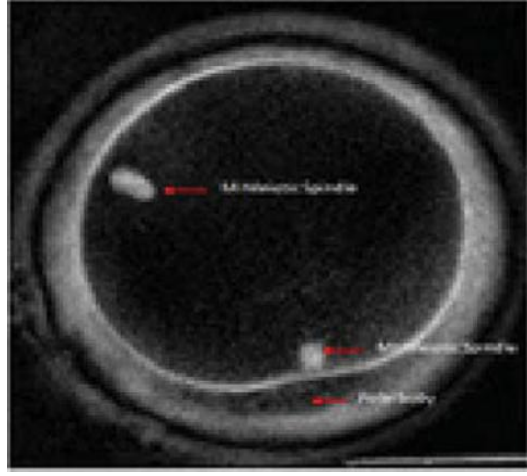


Şekil 10. Denüstasyon yapılmış *Metafaz II* oosit. *Perivitellin* boşluk ve birinci polar cisimcik (ok ile gösterilen) net bir şekilde görülmektedir (400×büyütme) (ferti-jin *ivf* merkezi).

Morfoloji, döllenme ve gelişim açısından yorum yapmak için yeterli değildir (150). Oosit morfolojisi genetik anomalileri düşündürülebilir. Bu duruma ilave olarak, bir kromozom dizisi daha içeren iri (giant) oosit içinde geçerlidir. Bu oositler, polarize ışık mikroskopunda incelendiğinde iki ayrı mayotik ağ (MS) içermektedirler. Bu hücrelerin kullanımı *IVF* için tehlikelidir.



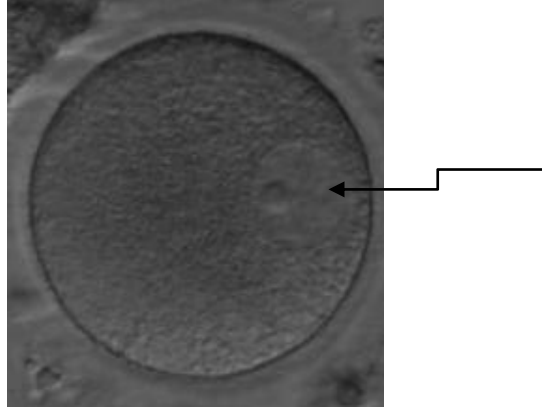
Şekil 11. Soldaki normal büyüklükte olan oosit, sağdaki iri (giant) oosit (200× büyütmeye) (155).



Şekil 12. İki mayotik spindle bulunduran iri (giant) bir oosit. 400×büyütme) (155).

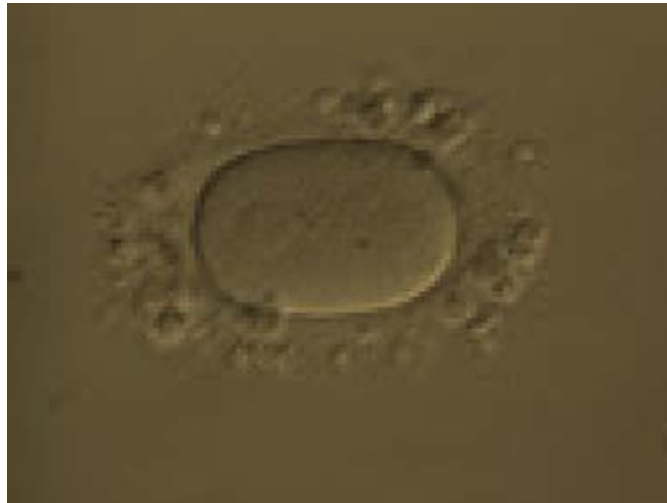


Şekil 13. Çekirdek (nukleus) ve birinci polar cisimcik bulundurmayan denüstasyon yapılmış bir *metafaz I* oosit (400×büyütme)(156).



Şekil 14. Denüstasyon yapılmış *GV* oosit [oval şekilde bir nukleus (çekirdek) ve belirgin tek bir nukleolus (çekirdekçik) ok işareti] (400×büyütme(ferti-jin ivf merkezi))

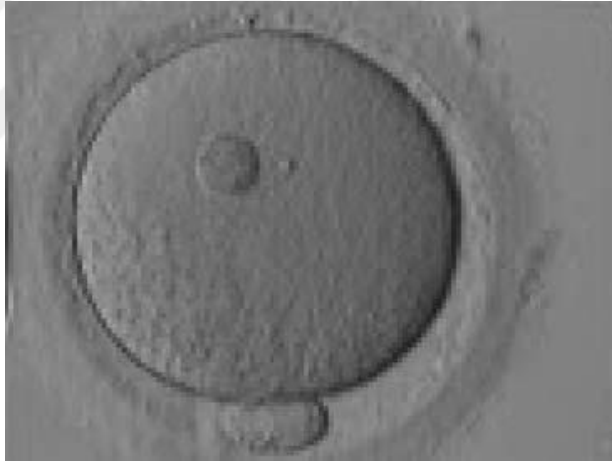
Laboratuvar bulgularına göre; *MII* ve *GV* oositler *IVF* ve *ICSI* yapılabilmesi için uygun oositler değildir. Ancak gerekli koşullarda gerekli zaman diliminde CO_2 ' li inkübatörlerde tutulduklarında mayoz bölünme aşamalarını tamamlayıp *MIII* dediğimiz olgun oosit haline dönüşebilirler.



Şekil 15. Ovoid *MIII* oosit (200×büyütme)(157).



Şekil 16. Granüllü bir *metafaz II* oosit (400× büyütme). *Zona pellusida* kalınlığı anormal derecede farklılık göstermektedir (158).



Şekil 17. Sitoplazmasın da büyük bir refraktil cisimcik barındıran bir oosit (400× büyütme) (158).



Şekil 18. Sitoplazmasında merkezinde granüler bölge (organelle clustering) bulunduran bir *Metafaz II* oosit (159).



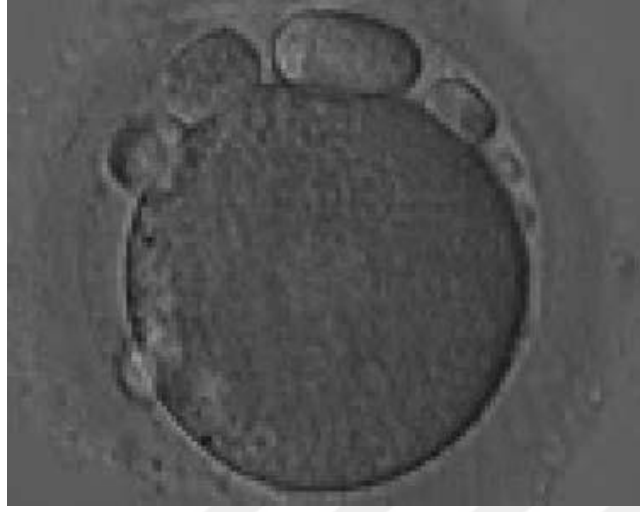
Şekil 19. Sitoplazma merkezinde düz endoplazmik retikulum (*SER*) diski içeren, fragmente polar cisimciğe sahip *Metafaz II* oosit (400× büyütme) (160).



Şekil 20. Bol vakuollü bir oosit (200×büyütme)(159).



Şekil 21. Normal büyüklüğünden 5-6 kat daha büyük bir polar cisimciğe sahip *metafaz II* oosit (161).

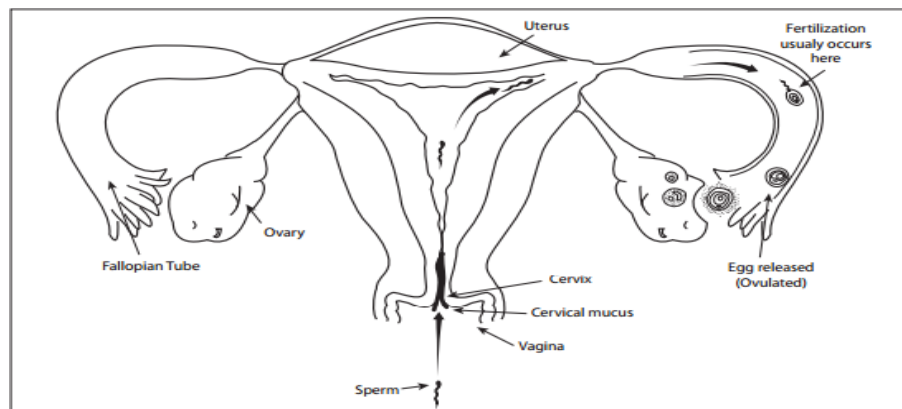


Şekil 22. Perivitellin aralığında büyük bir birinci polar cisimciğe ve büyük fragmente parçacıklar içeren *Metafaz II* oosit (162).

3.2. Normal fertilizasyon

Ovülasyonu takiben yumurta fallop tüplerinden birine taşınır. Fertilizasyon fallop tüplerinin ampulla bölgesinde olduğu için sperm vajina ve servikal mukus ile birlikte servikal kanaldan geçerek uterusun son olarak spermin oosit ile birleşeceği fallop tüplerine doğru yüzebilmelidir.

Fertilize olmuş matür oosit, bölünerek (*cleavage*) fallop tüplerinden gelişimine devam edeceği uterusun doğru yolculuk yapar.

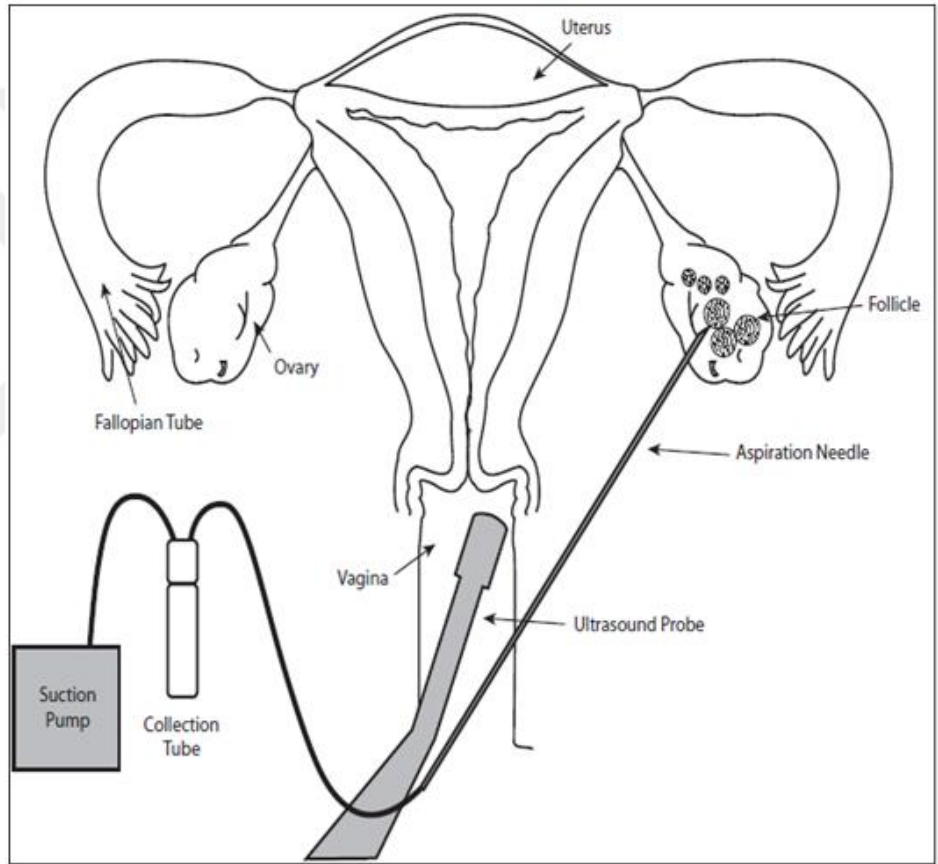


Şekil 23. Normal fertilizasyon (163).

3.3. OPU (yumurta toplama işlemi)

ICSI (intrazitoplazmik sperm enjeksiyon) genellikle kötü sperm kalitesi ve daha önce *IVF* (in-vitro fertilizasyon) başarısızlığı olan hastalara uygulanmaktadır.

Oosit toplama işlemi (*OPU*), genellikle *hCG* enjeksiyonundan 34 - 36 sonra yapılmaktadır.



Şekil 24. Oosit toplama işlemi (163).

Oosit toplama işlemi, tek kullanımlık ovum aspirasyon iğnesi ile vajinal ultrason altında gelişen foliküllerin, ısıtılmış 15 ml falkon tüp içerisine aspire edilmesiyle gerçekleşir. Prosedür, lokal anestezi, intravenöz sedasyon ve hafif genel anestezi şeklinde yapılabilir.

IVF siklusun da zamanlama oldukça önemlidir. Vajinal ultrasonografi bakılarak foliküllerin gelişimine göre, overler değerlendirilir.



Şekil 25. Overler de gelişen foliküllerin ultrason görünümü (Ferti-jin IVF Merkezi)

Ultrason ve kan testleri yardımıyla foliküllerin durumu jinekologlar tarafından değerlendirilerek, oosit toplama işleminin ne zaman olacağı tespit edilebilir. Genellikle 8-14 gün stimülasyon gerekir. Foliküller hazır olduğunda, hCG yada eşdeğeri olan diğer ilaçlar verilir.

hCG, LH dalgalanmasını değiştirerek yumurtayı son hali olan matür (*metafaz II*) formda fertilize olmak üzere tutmaktadır.

3.4. Yardımcı üreme teknikleri

Overlerden oosit alımını takiben yapılan işlemlerin tümü yardımcı üreme teknikleri (YÜT) diye adlandırılır. Bu tekniklerden günümüzde en yaygın olanları;

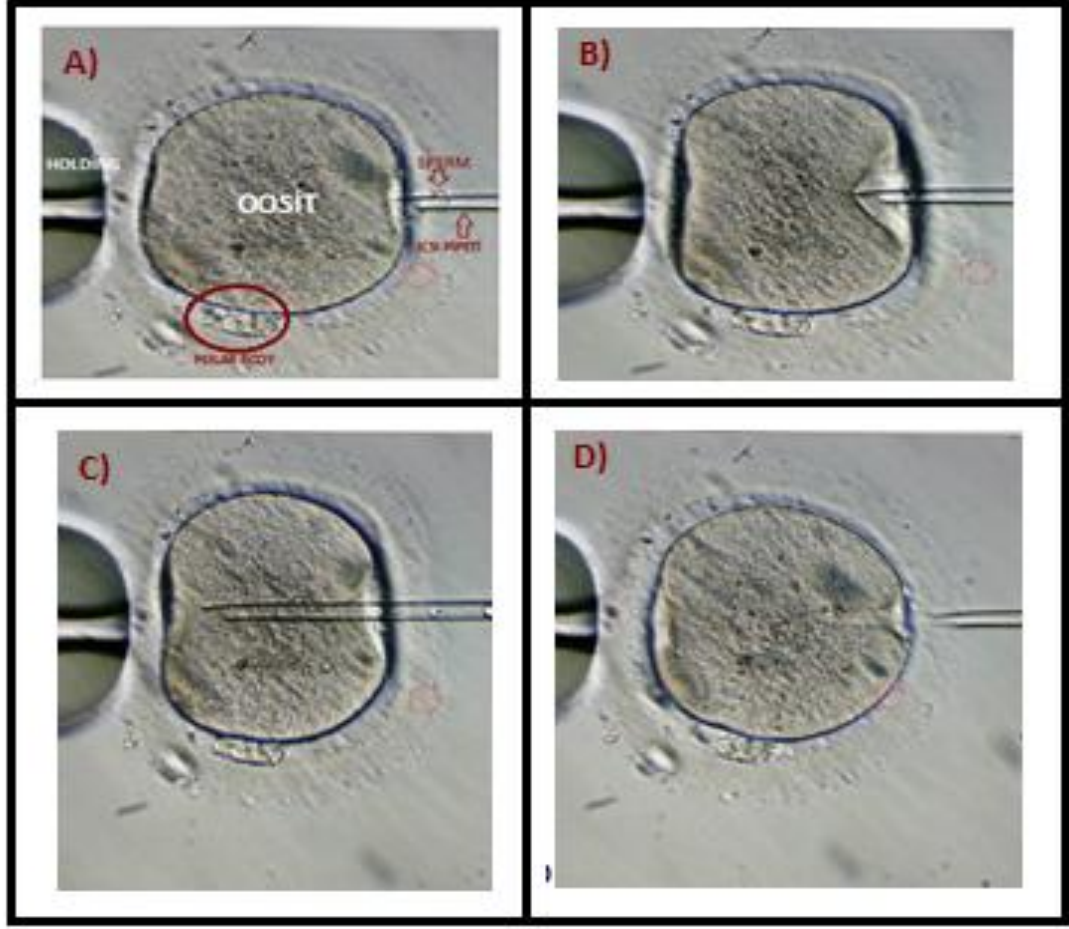
Klasik (konvensiyonel) *IVF* ve *ICSI*' dir. Diğer yöntemler ise; laparoskopi ile yapılan tubal oosit ve sperm transferi (*GIFT*), zigot intrafallopian transfer (*ZIFT*) ve tubal embriyo transferidir (*TET*). Geçmiş yıllarda bu invaziv teknikler bazı infertil hastalarda kullanılırken, son yıllarda tercih edilmemektedir (168).

3.4.1. Klasik (konvensiyonel) *IVF*

IVF, erkeğe ait spermlele kadına ait oositlerin laboratuvar ortamın da kültür kapları (*dish*) içerisinde kombine edilerek kullanılan bir yardımcı üreme tekniğidir. Döllenen oositlerden oluşan embriyolar transfer edildiğinde implantasyon gerçekleşebilir. İyi kalitedeki embriyolar gelecekte kullanılmak üzere dondurulabilirler. Başlangıçta, *IVF* fallop tüpleri zarar görmüş, tıkalı veya eksik olan kadınlara, uygulanırdı. Bugünler de ise, endometriozis, erkek faktörü ve açıklanmayan infertilite gibi durumlarda *IVF* tedavisi uygulanmaktadır.

3.4.2. *ICSI* (Intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu)

Klasik *IVF*' da hareketli spermlele oositle birlikte fertilizasyonunun gerçekleşmesi için bir gece inkübatörlerde tutulmasına rağmen *ICSI* ise; tek bir sperm hücresi her bir matür oosite enjekte edilir ve inkübe edilir.

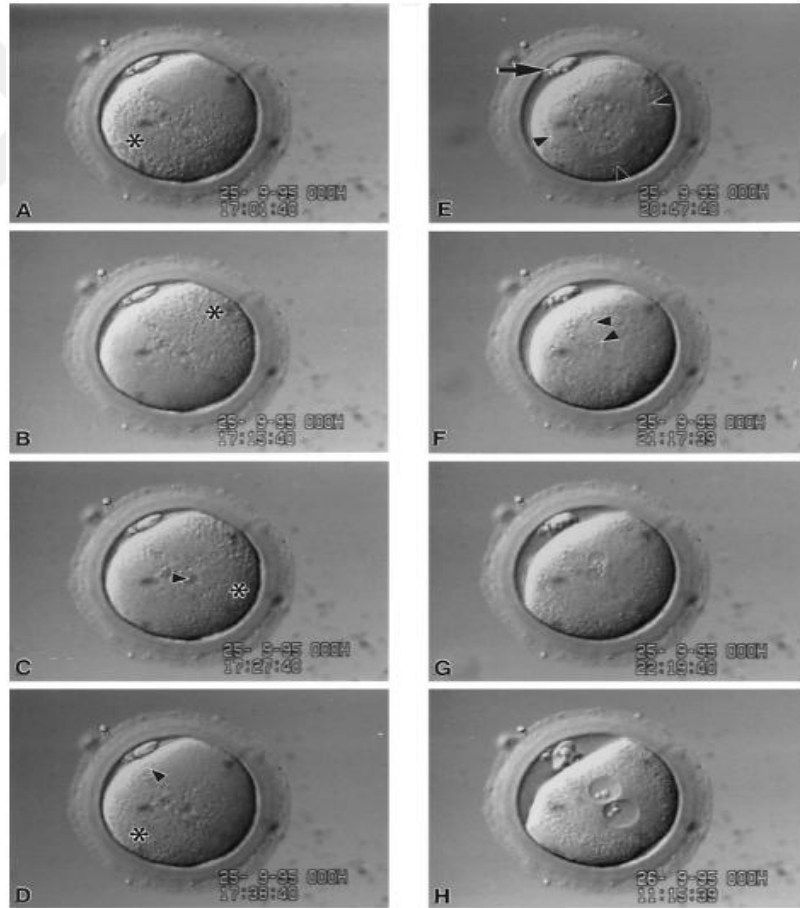


Şekil 26. İntra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu işlemi (ICSI) (ferti-jin ivf merkezi, 2016) 400×büyütme.

4. ZİGOT GELİŞİMİ

Sperm–oosit etkileşimi ile dinamik ve kompleks olaylar dizisi sırasıyla fertilizasyon ve zigot oluşumu tetiklemektedir. Sperm penetrasyonu, sperm oosit füzyonu ve oosit aktivasyonu, erkek ve dişi pronukleusların (*PN*) gelişimi ve pronukleus çiftinin kademeli bir şekilde oosit merkezine göçünü kapsamaktadır.

İnsanlar da sperm sentrioller, pronukleusların (*PNs*) sitoplazma içerisinde göçünü ve rotasyonunu sağlayan mikrotübüllerin oluşumunda öncü bir rol üstlenirler.

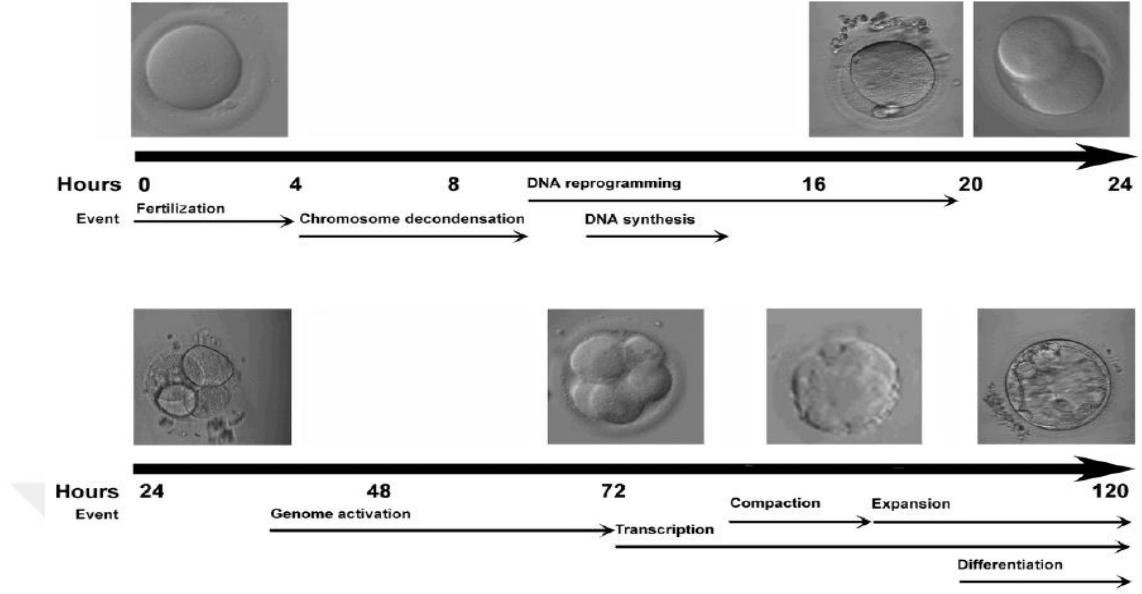


Şekil 27. Normal olarak döllenmiş bir oositin time–lapse kayıt sisteminde görüntülenmesi.

A ve D' de granüllü sitoplazma bölgesi yıldız ile işaretlenmiştir. C'de dekondense sperm başı ok işaretiyle gösterilmiştir. D'de metafaz plağı ok ile belirtilmiştir. E' de sitoplazmik parlamalar ve A ve D'de gösterilmiş birinci polar cisimciğin (*PB*) üstünde uzanan ok ile işaretlenmiş ikinci polar cisimcik. F' de erkek ve dişi pronukleusun (*PN*) ok ile gösterimi ve G ve H' de ise ponükleer kaynaşmanın açık bir şekilde gösterimi (165).



Şekil 28. İki polar cisimciği (*PB*) ve iki pronukleusu (*PN*) net bir şekilde görülen döllenmiş oosit; pronukleusun (*PN*) içinde nükleolar prekürsör cisimcik (*NPBs*) dizilimi (148).



Şekil 29. Erken insan embriyo gelişiminin blastokist aşamasına kadar ki, morfolojik değişikliklerin zaman cetvelinde gösterimi(166-168).

4.1. Embriyo skorum sistemi

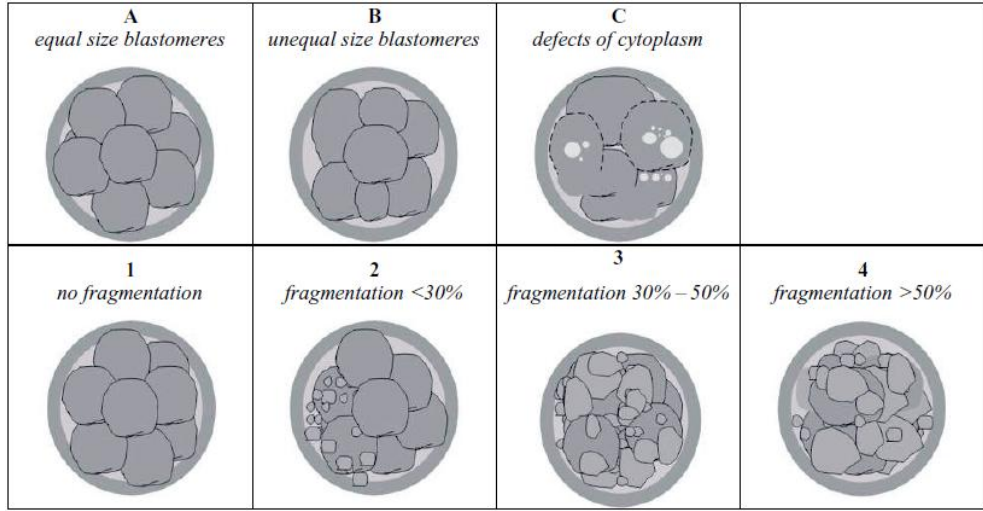
İlk sembol hücre sayısı ile ilişkili

İkinci sembol blastomerlerin yapısıyla ilişkili

- A- Blastomerlerde simetri
- B- Blastomerler arasında belirgin asimetri
- C- Sitoplazma defekti

Üçüncü sembol fragmentasyona değinmektedir;

- 1- Fragmentasyon yok
- 2- Fragmentasyon % 20 den az
- 3- Fragmentasyon % 20-50 arasında
- 4- Fragmentasyon %50 den fazla



Şekil 30. 3. Gün embriyo skorlaması (169).

İyi kalite embriyo çok sayıda blastomer bulundurur ve fragmentasyon yoktur. Optimal blastomer sayısı ikinci gün 4-6, üçüncü gün 8-12 arasındadır. Örnek verecek olursak; ikinci gün kültüründe 4A1, üçüncü gün kültüründe ise 8A1 diye tanımlanır (169).

Lucinda Veeck e göre embriyo sınıflandırması şu şekildedir:

Kalite 1: Eşit büyüklükte blastomerlerden meydana gelen embriyo, sitoplazmik fragmentasyon bulunmama durumu;

Kalite 2: Eşit büyüklükte blastomerlerden meydana gelen embriyo, az miktarda ya da kabarcık şeklinde fragmentasyon olma durumu;

Kalite 3: Eşit olmayan blastomerlerden meydana gelen embriyo, hiç ya da çok az fragmentasyon olma durumu;

Kalite 4: Eşit ya da eşit olmayan blastomerlerden meydana gelen embriyo, anlamlı oranda fragmentasyon olma durumu;

Kalite 5: Çok az ya da hiç blastomer bulundurmayan embriyo, komple fragmentasyon olma durumu (170).

4.2. Embriyo Transfer İşlemi

Embriyo transferi işlemi sırasında, bazı kadınlara hafif bir sakinleştirici yapılmasına rağmen anesteziye gerek yoktur. Jinekolog, vajinal spekulum kullanarak serviksi gözlemler. Ardından bir ya da iki embriyo enjektör yardımıyla medyum içerisinde ince uzun kateterin içine çekilir. En son olarak hekim yavaş bir hamleyle kateteri uterusu dikkatli bir şekilde embriyoları bırakıp aynı hassasiyetle kateteri çıkarır.

4.3. Yardımla zonanın inceltilmesi (*Assisted hatching*)

Assisted hatching (AH), embriyo transfer öncesinde embriyonun *zona pellucida* tabakasından daha kolay çıkıp implante olabilmesi için zonanın lazer aparatı yardımıyla en dıştan içe doğru inceltme işlemidir.



Şekil 31. Lazer yardımıyla assisted hatching işlemi (ok ile gösterilen kısımlar) (ferti-jin ivf merkezi).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaşları 23 ile 42 arasında değişkenlik gösteren 61 hastanın her birinden ayrı ayrı toplanmak üzere; 15 mm çapına ulaşmış foliküllerden steril iğne yardımıyla aldığımız (yıkama solüsyonu içermeyen) folikül sıvılarından oositleri izole ettikten sonra kalan folikül sıvıları 1800 rpm (300 g)' de 15 dakika santrifüj ettikten sonra süpernatant kısımları 2'şer ml olacak şekilde sıvı azot tankların da ilerleyen zamanlarda çalışılmak üzere muhafazaya alındı. Toplanan örnekler, Roche marka *AMH* kiti ile *Roche Cobas e601* autoanalyser electrochemiluminescence immunoassay (*ECLIA*) ile *AMH* değerleri çalışıldı. 3 hastaya ait folikül sıvıları kontrol amaçlı olmak üzere hem *ELISA* hem de *ECLIA* yöntemi ile değerlendirildi. Ortaya çıkan sonuçlar her iki testte de paralellik gösterdiği anlaşıldı.

	Roche(ng/mL)	Beckman GenII (ng/mL)
1.	1.73	1.90
2.	0.91	1.13
3.	0.5	0.59

Roche *AMH* kiti ile *Roche Cobas e601* autoanalyser electro chemiluminescence immunoassay (*ECLIA*) cihazıyla 62 hastanın folikül sıvısı *AMH* değerleri 4 grupta incelenmek üzere değerlendirildi. Bu gruplar şu şekildedir:

Roche Cobas e601 autoanalyser electro chemiluminescence immunoassay (*ECLIA*) cihazı ile ölçüm aralığı: 0.01- 23 ng /ml (Saptama Sınırı ve ana eğrinin maksimumu ile tanımlanmıştır). Saptama Sınırı altındaki değerler < 0,01 ng/ml şeklinde rapor edilir. Ölçüm aralığının üzerindeki değerler >23

ng/ml (veya 2 kat seyreltilmiş numunelerde en fazla 46 ng/ml) şeklinde rapor edilir.

1. **Çok düşük grup AMH:** $\leq 1,0$ ng/ml
2. **Düşük grup AMH** : 1,0 – 2,1 ng/ml
3. **Orta grup AMH** : 2,1 – 3,6 ng/ml
4. **Yüksek grup AMH** : $>3,6$ ng/ml

GnRH antagonist protokol uygulanarak gelişen foliküllerden elde ettiğimiz oositler, HYASE™ – 10 X, Vitrolife kullanılarak denüstasyon işlemine tabi tutuldu. Fertilizasyon açısından Metafaz II oositler istatistiksel olarak çalışılmak üzere dikkate alındı ve gelişen embriyolar, (*Baczowski* ve ark, 2003 kriterlerine göre) blastomer sayısı, eşit büyüklükte olup olmadığı ve fragmentasyon yüzdesi bakımından incelendi. 35 yaş altı hastalara daha önce başarısızlıkla sonuçlanan tüp bebek tedavisi olup olmadığına göre bir ya da iki embriyo transferi yapıldı. 35 yaş üstü hastalara daha önce başarısızlıkla sonuçlanan tüp bebek tedavisi olup olmadığına bakılmaksızın iki embriyo transferi yapıldı. Tüm hasta gruplarında 3. gün embriyo transferi gerçekleştirildi. En az 15 mm çapındaki foliküllerden elde edilen folikül sıvıları ve oositler çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma da hastaların yaş aralığı 23 - 42 arasında değişiklik göstermektedir. Endometrium kalınlığı 6 mm' den büyük olanlar ele alındı. Polikistik over sendromu ve endometriozis olguları ve ağır erkek faktörü bulunmayan olgular çalışmaya dahil edildi. *Tesa* ve *mikrotese* hastalarından elde edilen sperm örnekleri değerlendirme dışı kaldı.

Semen analizi ve sperm hazırlanması; Semen analizi dünya sağlık örgütü kriterlerine (WHO) göre yapıldı (Tablo II). Çalışma da kullanılan hastalara ait sperm örnekleri 0.001 ile 200 milyon konsantrasyon arasında değişiklik göstermektedir. Sperm hazırlanması dansite gradyen yöntemi uygulanarak (*GYNEMED GM 501* % 90, 45) yapıldı. Yıkama solüsyonundan sonra

hastalara ait sperm örneklerinden 2µl hacimde olacak şekilde mikroenjeksiyon yapılmak üzere PVP' ye alındı. PVP içerisinde progresif ileri hızlı (A) ve yavaş hızlı (B) motiliteye ve normal morfolojiye sahip sperm hücreleri ile *metafaz II* oositlere mikroenjeksiyon yapıldı.

Tablo II. Semen incelemesi normal değerleri (171).

Parametre	Alt Referans Limiti
Semen Hacmi(ml)	≥1.5 (1.4–1.7)
pH	≥7.2
Total Sperm Sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	≥39 (33–46)
Sperm Konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	≥15 (12–16)
Toplam motilite (PR + NP, %)	≥40 (38–42)
Progresif Motilite (PR, %)	≥32 (31–34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	≥58 (55–63)
Sperm morphology (normal formlar, %)	≥4 (3.0–4.0)
Peroxidaz-pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	<1.0
MAR testi (bağlı bulunan motil spermatozoa, %)	<50
Immunobead testi (bağlı bulunan motil spermatozoa %)	<50
Seminal zinc (mol/ ejakülat)	2.4
Seminal fructose (mol/ ejakülat)	13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	20

PR:progresif motilite; NP:non-progresif motilite

ICSI işlemi; *Narishige* mikromanuplatörü kullanılarak hazırlanmış spermler metafaz 2' ye ulaşmış oositlere enjekte edildi. 18-20. Saatlerde pronukleus kontrolü, 2. Gün 4 blastomerli embriyo kontrolü, 3. Gün 6-8 blastomerli embriyo kontrolü yapılarak embriyo transfer işlemi (*Cook* ve *Wallace* marka kataterler ile) gerçekleştirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *IBM SPSS Statistics 22* (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilks* testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında *Mann Whitney U test* kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *One Way ANOVA* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Kruskall Wallis test*, farklılığa neden olan grubun tespitinde ise *Mann Whitney U test* kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise *Ki-Kare* testi ve *Fisher's Exact test* kullanıldı. En uygun kesim noktası (*cut-off point*) *ROC* eğrisi analizine dayalı seçildi. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışma 13.11.2014 - 24.06.2015 tarihlerinde yaşları 21 ile 42 yıl arasında değişmekte olan toplam 61 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 33.72 ± 4.82 yıldır.

Tablo III: Hastalara ilişkin özelliklerin dağılımı

	Min-Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)	21-42	33,72±4,82
AMH (ng/mL)	0,26-14,05	2,14±2,24
Oosit sayısı	1-27	10,05±6,66
M I	0-8	1,69±1,52
M II	0-21	6,98±4,84
Fertilizasyon sayısı	0-13	4,61±3,58
Fertilizasyon (%)	0-100	67,16±28,54
Embriyo sayısı	0-13	3,84±3,08
İyi kalite embriyo sayısı 2.gün	0-10	3,54±2,68
Kötü kalite embriyo sayısı	0-4	0,8±1,14
İyi kalite embriyo sayısı 3.gün	0-10	3,05±2,53
Sperm sayısı (milyon)	0-200	35,49±39,01
Motilite (%)	0-80	46,39±19,22
Morfoloji (%)	0-10	6±2,18
Endometrium kalınlığı (mm)	6,25-15,47	9,61±2,12
İndüksiyon ilaç dozu (IU)	150-600	373,77±129,54

Hastaların yaşları 21 ile 42 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 33.72 ± 4.82 yıl, AMH düzeyleri 0.26 ile 14.05 arasında değişmekte olup ortalaması 2.14 ± 2.24 , oosit sayıları 1 ile 27 arasında değişmekte olup, ortalaması 10.05 ± 6.66 , M I sayıları 0 ile 8 arasında değişmekte olup

ortalaması 1.69 ± 1.52 , $M //$ sayıları 0 ile 21 arasında değişmekte olup, ortalaması 6.98 ± 4.84 , fertilizasyon sayıları 0 ile 13 arasında değişmekte olup ortalaması 4.61 ± 3.58 , fertilizasyon yüzdeleri 0 ile 100 arasında değişmekte olup ortalaması 67.16 ± 28.54 , embriyo sayıları 0 ile 13 arasında değişmekte olup ortalaması 3.84 ± 3.08 , 2.gün iyi kalite embriyo sayıları 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalaması 3.54 ± 2.68 , kötü kalite embriyo sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalaması 0.8 ± 1.14 , 3.gün iyi kalite embriyo sayıları 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalaması 3.05 ± 2.53 , sperm sayıları 0 ile 200 milyon arasında değişmekte olup ortalaması 35.49 ± 39.01 milyon, motilite yüzdesi 0 ile 80 arasında değişmekte olup ortalaması 46.39 ± 19.22 , morfoloji yüzdeleri 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalaması 6 ± 2.18 , endometrium kalınlıkları 6.25 ile 15.47 mm arasında değişmekte olup ortalaması 9.61 ± 2.12 mm ve indüksiyon ilaç dozları 150 ile 600 ünite arasında değişmekte olup ortalaması 373.77 ± 129.54 ünite dir.

Tablo IV: Hastalara ilişkin diğer özelliklerin dağılımı

		n	%
Yaş grupları	35 yaş altı	35	57,4
	35 yaş üzeri	26	42,6
İlaç dozu grupları	225 ünite altı	12	19,7
	225 ünite üzeri	49	80,3
Gebelik	Negatif	22	36,1
	Pozitif	39	63,9
AMH grupları	Çok düşük	17	27,9
	Düşük	25	41
	Orta	11	18
	Yüksek	8	13,1

Hastaların 35'i (%57. 3) 35 yaş altı, 26'sı (%42. 6) 35 yaş üzeridir. Hastaların 12'sinin (%19,7) ilaç dozu 225 ünite altı, 49'unun (%80,3) 225 ünite üzeridir.

Hastaların 22'sinde (%36,1) gebelik negatif iken, 39'unda (%63,9) pozitif olarak görülmektedir.

Hastaların 17'sinin (%27,9) AMH grubu çok düşük, 25'inin (%41) düşük, 11'inin (%15) orta ve 8'inin (%13,1) yüksektir.

Tablo V: AMH gruplarına göre kadınlara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi

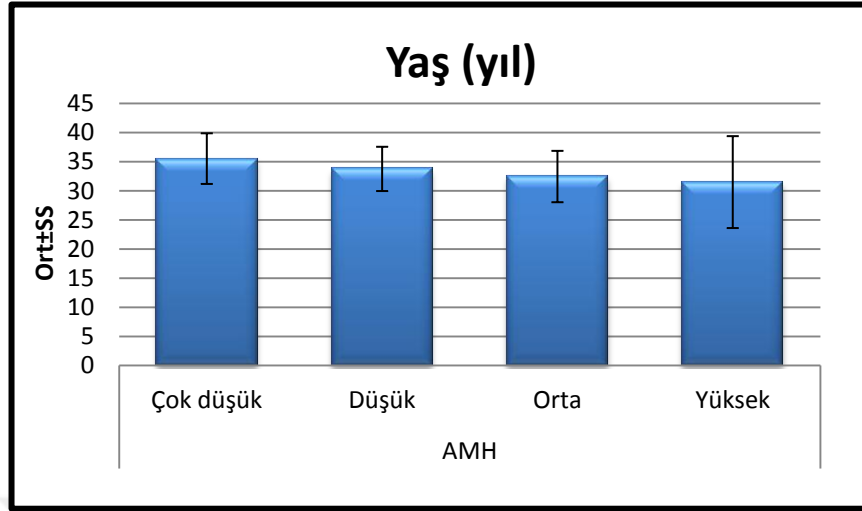
	AMH				p
	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş (yıl)	35,53±4,35	33,76±3,8	32,45±4,41	31,5±7,89	¹ 0,183
Oosit sayısı	5,88±4,43 (5)	10,28±6,35 (10)	11,82±6,68 (14)	15,75±6,98 (16,5)	² 0,006**
M II	3,94±2,79 (3)	6,92±4,17 (7)	7,82±4,62 (9)	12,5±5,83 (13,5)	² 0,002**
Fertilizasyon (%)	62±22,84 (66)	72,56±28,24 (75)	65,45±39,04 (77)	63,63±26,32 (61,5)	² 0,483
İyi kalite embriyo sayısı 3.gün	1,47±0,51 (1)	3,08±2,04 (3)	3,55±2,84 (2)	5,63±3,78 (6)	² 0,011*
İndüksiyon ilaç dozu (IU)	480,88±99,42 (450)	348±118,35 (300)	354,55±111,7 (300)	253,13±89,08(225)	² 0,001**

¹One Way ANOVA test

²Kruskall Wallis test

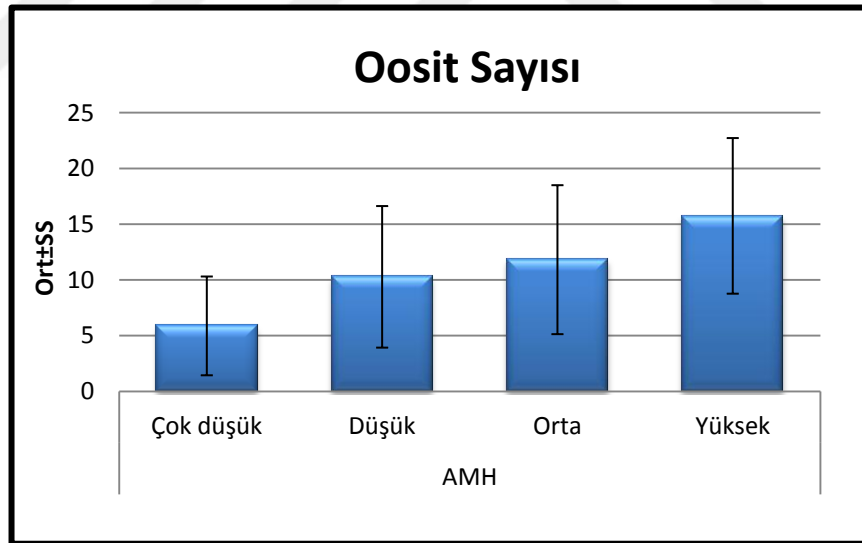
*p<0.05

**p<0.01



Şekil 32. AMH grupları ile yaş ortalaması grafiği

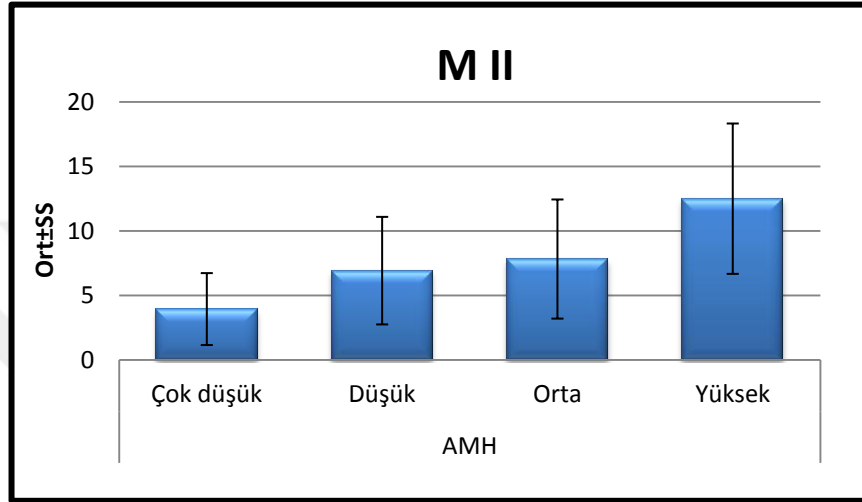
AMH grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 33. AMH grupları ile oosit sayısı grafiği.

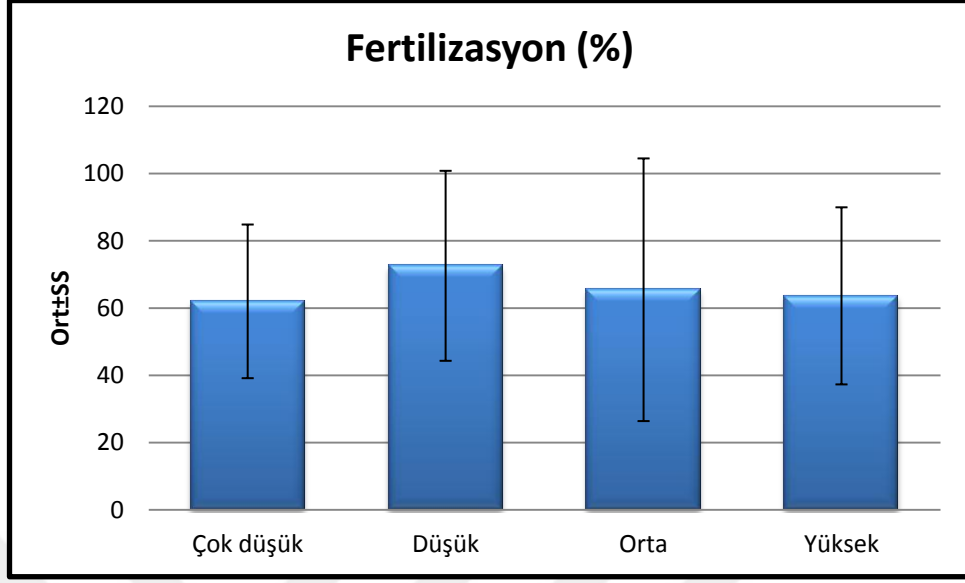
AMH grupları arasında oosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.006$; $p<0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; AMH düzeyi çok düşük olanların oosit sayıları, AMH düzeyi düşük ($p:0.013$), orta ($p:0.038$) ve yüksek ($p:0.004$) olanlardan anlamlı şekilde düşük

bulunmuştur ($p < 0.05$; $p < 0.01$). *AMH* düzeyi düşük olanların oosit sayıları, *AMH* düzeyi yüksek olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p: 0.043$; $p < 0.05$). Diğer gruplar arasında oosit sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).



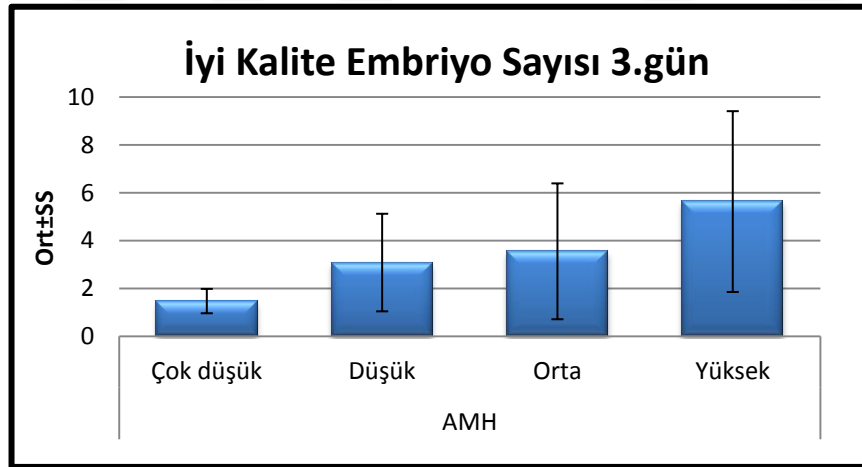
Şekil 34. *AMH* grupları ile *metafaz II* oosit grafiği.

AMH grupları arasında *M II* sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p: 0.002$; $p < 0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; *AMH* düzeyi çok düşük olanların *M II* sayıları, *AMH* düzeyi düşük ($p: 0.017$), orta ($p: 0.035$) ve yüksek ($p: 0.002$) olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$; $p < 0.01$). *AMH* düzeyi düşük olanların *M II* sayıları, *AMH* düzeyi yüksek olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p: 0.014$; $p < 0.05$). Diğer gruplar arasında *M II* sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).



Şekil 35. AMH grupları ile fertilizasyon grafiği.

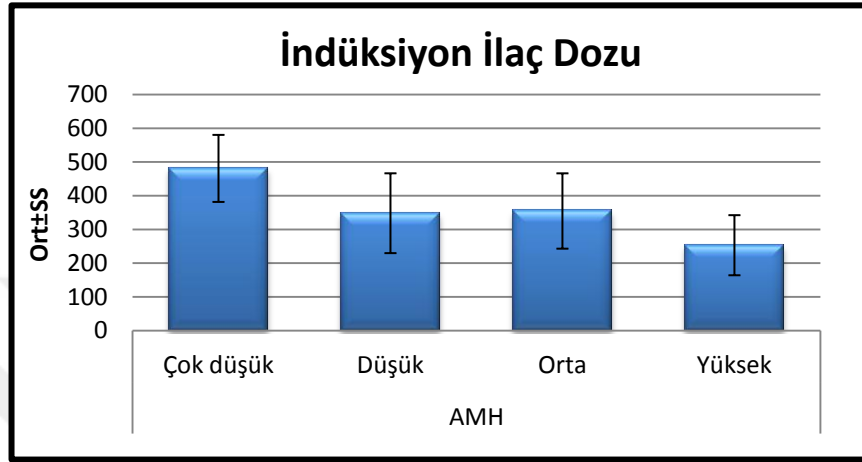
AMH grupları arasında fertilizasyon yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 36. AMH grupları ile 3. gün iyi kalite embriyo sayısı grafiği.

AMH grupları arasında 3.gün iyi kalite embriyo sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.011$; $p<0.05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; AMH düzeyi çok düşük olanların 3.gün iyi kalite embriyo sayıları, AMH düzeyi düşük ($p:0.005$) ve yüksek ($p:0.008$) olanlardan anlamlı şekilde

düşük bulunmuştur ($p<0.05$; $p<0.01$). Diğer gruplar arasında 3.gün iyi kalite embriyo sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



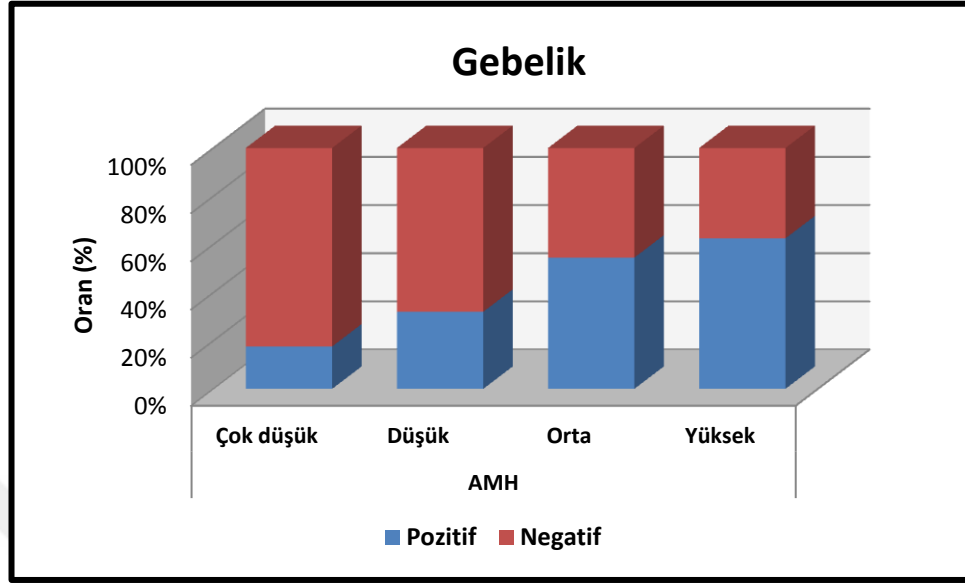
Şekil 37. AMH grupları ile ilaç doz grafiği.

AMH grupları arasında indüksiyon ilaç dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; AMH düzeyi çok düşük olanların indüksiyon ilaç dozları, AMH düzeyi düşük ($p:0.001$), orta ($p:0.005$) ve yüksek ($p:0.001$) olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). AMH düzeyi düşük olanların indüksiyon ilaç dozları, AMH düzeyi yüksek olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.043$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında indüksiyon ilaç dozları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo VI: AMH gruplarına göre gebelik oranlarının değerlendirilmesi

Gebelik	AMH				p
	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pozitif	3 (%17,6)	8 (%32)	6 (%54,5)	5 (%62,5)	0,081
Negatif	14 (%82,4)	17 (%68)	5 (%45,5)	3 (%37,5)	

Ki-Kare Test



Şekil 38. AMH grupları ile klinik gebelik oran grafiği.

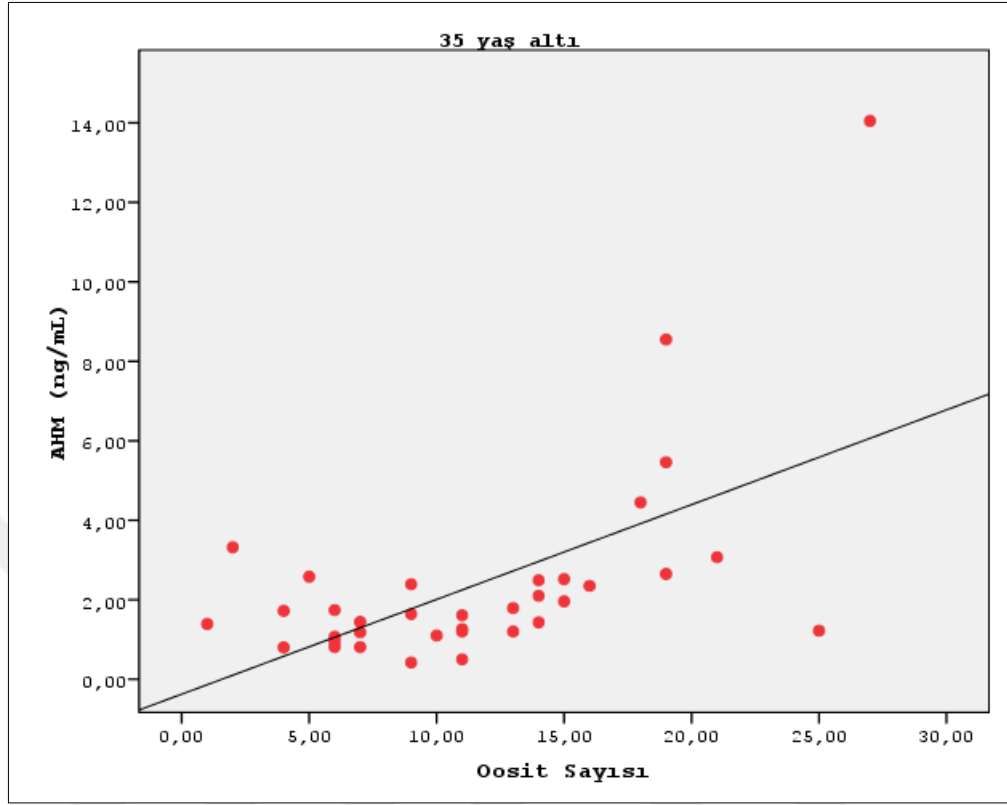
AMH grupları arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo VII: Yaş gruplarında ayrı ayrı AMH ile oosit sayısı ilişkisi

	AMH-Oosit Sayısı	
	R	p
35 yaş altı	0,506	0,002**
35 yaş üzeri	0,361	0,070

Spearman's Rho Korelasyon Analizi ** $p<0.01$

35 yaş altı hastaların oosit sayıları ile AMH düzeyleri arasında pozitif yönde, %50.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.002$; $p<0.01$).



Şekil 39. AMH grupları ile 35 yaş altı oosit sayısı gösterimi.

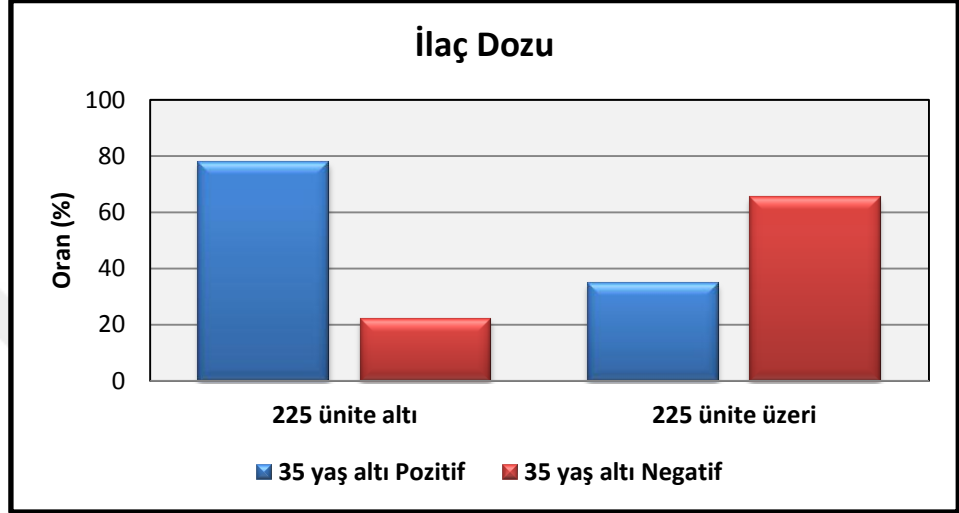
35 yaş üzeri hastaların oosit sayıları ile AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo VIII: Yaş gruplarında ayrı ilaç dozlarına göre gebelik oranlarının değerlendirilmesi

Yaş grupları	Gebelik	İlaç dozu		p
		225 ünite altı n (%)	225 ünite üzeri n (%)	
35 yaş altı	Pozitif	7 (%77,8)	9 (%34,6)	0,049*
	Negatif	2 (%22,2)	17 (%65,4)	
35 yaş üzeri	Pozitif	0 (%0)	6 (%26,1)	1,000
	Negatif	3 (%100)	17 (%73,9)	

Fisher's Exact Test * $p<0.05$

35 yaş altı hastaların ilaç dozlarının 225 ünite altında gebelik görülme oranı (%77.8), ilaç dozlarının 225 ünite üzeri olanların oranlarından (%34.6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.049; p<0.05).

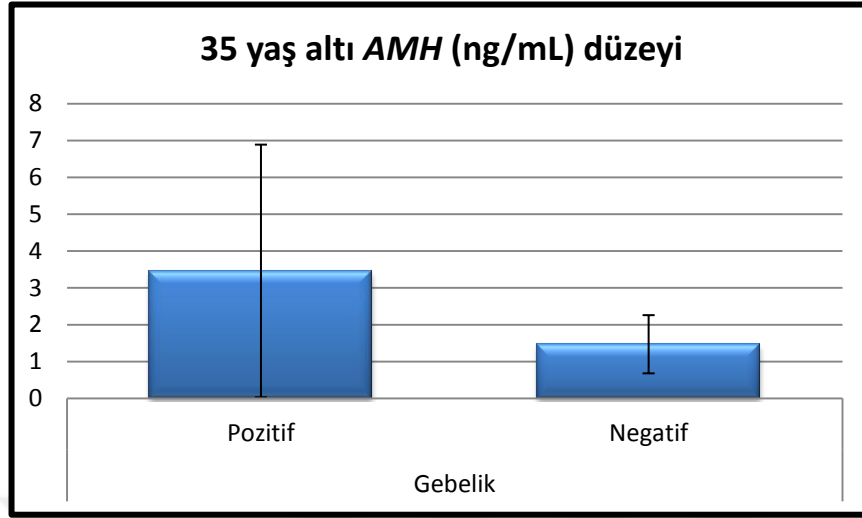


Şekil 40. 35 yaş altı hastaların ilaç dozuna göre gebelik durumunun gösterimi.

35 yaş üzeri hastaların ilaç dozları gruplarına göre gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo IX: Yaş gruplarında ayrı ayrı gebelik durumlarına göre AMH düzeylerinin değerlendirilmesi

AMH Düzeyleri	Gebelik		p
	Pozitif	Negatif	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
35 yaş altı	3,46±3,43 (2,4)	1,47±0,79 (1,3)	0,006*
35 yaş üzeri	2±2,14 (1,3)	1,75±1,66 (1,1)	0,670
Mann Whitney U Test	*p<0.01		

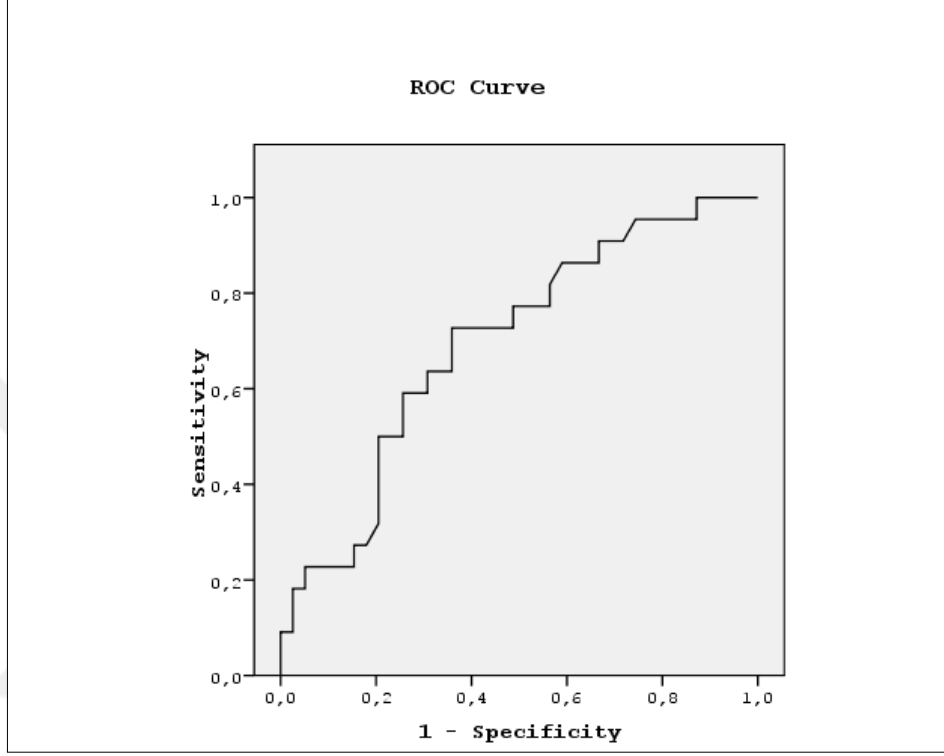


Şekil 41. AMH düzeyleri ile 35 yaş altı kadınların gebelik durumu grafiği.

35 yaş altı kadınlarda gebelik görülenlerin AMH düzeyleri, gebelik görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.006$; $p<0.01$).

35 yaş üzeri kadınlarda gebelik durumlarına göre AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

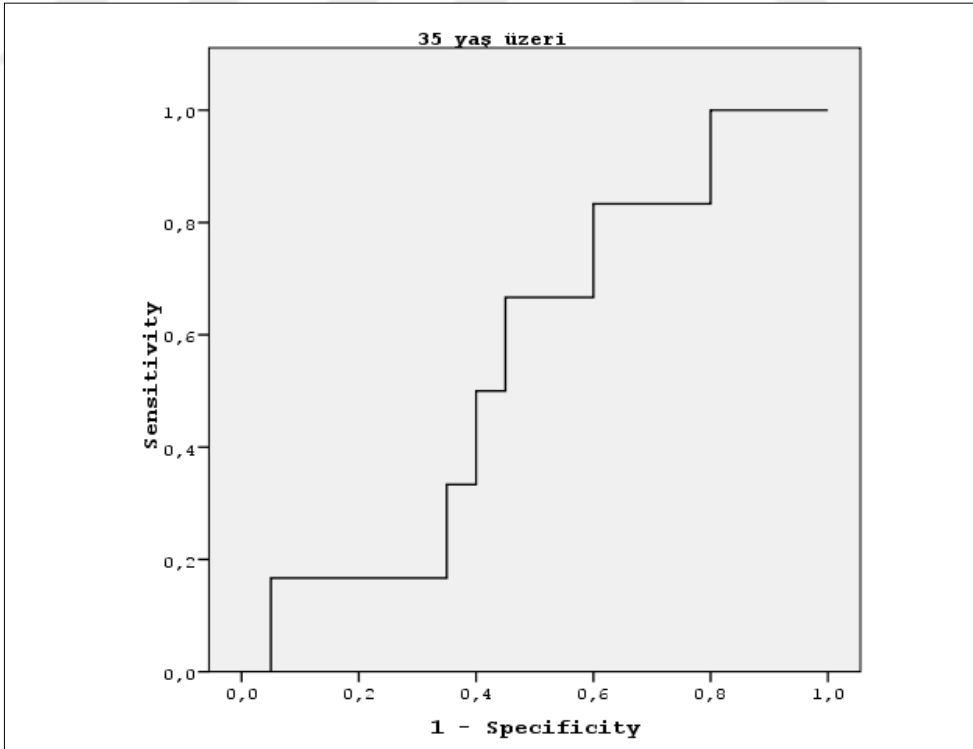
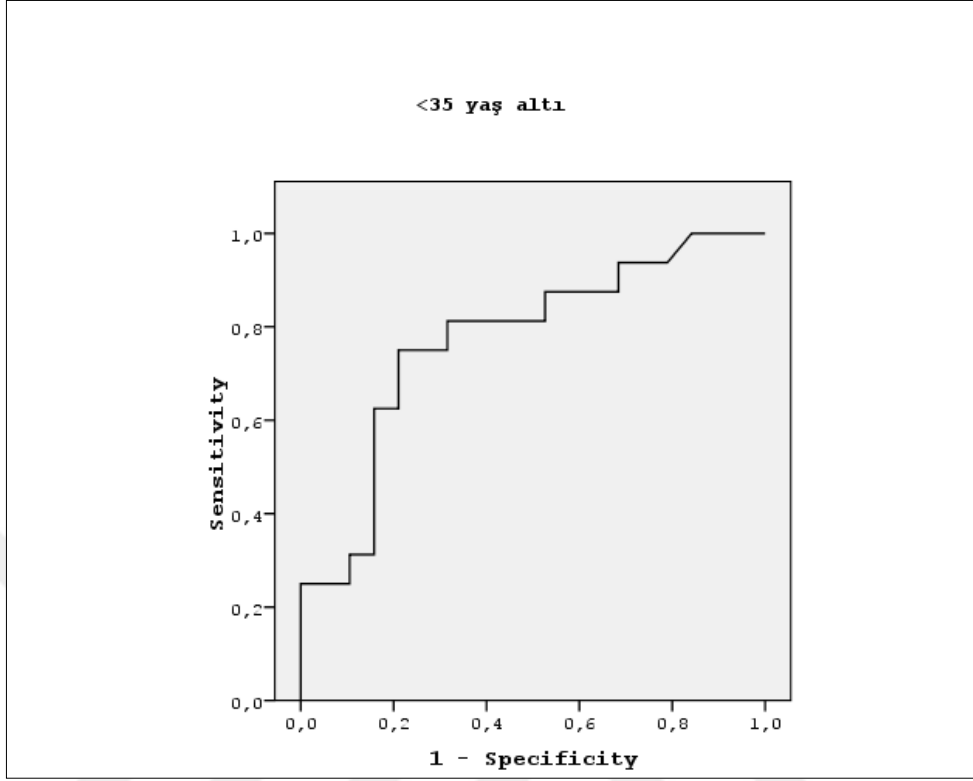
AMH için cut-off noktası tespiti



Şekil 42: Gebelik tanısında *AMH* düzeyi için *ROC* eğrisi çizelgesi.

AMH düzeyi için *ROC* eğrisi altında kalan alan 0.695, standart hatası 0.07 olup bu alan 0.5' ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.012$; $p<0.05$).

Gebelik tanısında *AMH* testi için tespit edilen cut-off noktası 1.45'tir. Bu değer duyarlılığı 0.7273, özgüllüğü 0.6410, pozitif kestirim değeri 0.5161, negatif kestirim değeri 0.80 olarak bulunmuştur.



Şekil 43: Gebelik tanısında 35 yaş altı ve 35 yaş üzeri olguların *AMH* düzeyleri için ROC eğrileri çizelgesi.

35 yaş altı olgularda *AMH* düzeyi için *ROC* eğrisi altında kalan alan 0.771, standart hatası 0.082 olup bu alan 0.5' ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.006$; $p<0.05$). 35 yaş üzeri olgularda *AMH* düzeyi için *ROC* eğrisi altında kalan alan 0.558, standart hatası 0.124 olup bu alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmamıştır ($p:0.670$; $p>0.05$).

35 yaş altı olgularda gebelik tanısında *AMH* testi için tespit edilen cut-off noktası 1.72'tir. Bu değer duyarlılığı 0.75, özgüllüğü 0.7895, pozitif kestirim değeri 0.7059, negatif kestirim değeri 0.7778 olarak bulunmuştur.

35 yaş üzeri olgularda *AMH* düzeyi için *ROC* eğrisi altında kalan 0.5' ten anlamlı şekilde yüksek bulunmadığı için cut-off noktası tespit edilememiştir.

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada foliküler sıvı antimüllerian hormon düzeyinin oosit sayısı ile ve embriyo sayısı, iyi embriyo sayısı ile artış gösterdiği ($p=0,006$) , yaşla ilgili olarak azalma gösterdiği görülmüştür ($p=0,183$)(Tablo V).

Foliküler sıvı ile yapılan çalışmalarda *AMH*'nin folikülogenezis de doğrudan düzenleyici rol üstlendiği gösterilmiştir (128, 129). *Takahashi* ve ark. yapmış olduğu retrospektif çalışmada foliküler sıvı *AMH* ve oosit fertilizasyon başarısının IVF uygulamasında çok iyi bir belirteç olduğu değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda *ICSI* fertilizasyonu ile antimüllerian hormon folikül sıvısı düzeyinin anlamlı bir ilişki göstermediği anlaşılmıştır (Şekil 35).

Çalışmamız da *AMH* düzeyi çok düşük olan grubun oosit ve *metafaz II* sayıları *AMH* düzeyi düşük orta ve yüksek olan gruba göre daha az sayıdadır ($p<0.05$; $p<0.01$)(Şekil. 33).

İrez ve arkadaşlarının 2011'de yaptıkları çalışmada serum antimüllerian hormon düzeyinin oosit kalitesi ve embriyo kalitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (172). Aynı çalışmada en yüksek klinik gebelik *AMH* düzeyinin 2,89-4,83 ng/ml arasında bulunduğu durumda ortaya çıktığı gösterilmiştir (172).

Bizim çalışmamızda 35 yaş altında bulunan kadınlarda foliküler sıvı antimüllerian hormon düzeyinin gebe olan ve olmayan kadınlarda istatistiki olarak anlamlı bir fark gösterdiği anlaşılmıştır (Tablo IX). Bu bulgunun 35 yaş altındaki kadınlarda foliküler sıvı *AMH* düzeyinin gebeliği öngörmede bir rolü olabileceğini göstermektedir.

AMH grupları arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ebner, *Irez* ve *Kim* ve arkadaşlarının 2006, 2012 ve 2014'te yaptıkları çalışmada foliküler sıvı *AMH* seviyelerinin oosit kalitesiyle doğrudan ilişkisi olduğu daha önce yapılan serum *AMH* çalışmaları ile uyum gösterdiği görülmüştür (44, 172, 175).

Fanchin ve ark. 2007 yılında *IVF-ET* monodominant foliküllü sikluslar da serum ve foliküler sıvı *AMH* seviyelerinin oositler üzerine olan etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar foliküler sıvı *AMH* seviyelerinin embriyo implantasyonu için faydalı bir belirteç olduğunu göstermişlerdir, ancak yüksek ve düşük *AMH* üreten foliküllerde oosit ve embriyo kaliteleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (128). Diğer taraftan *Cupisti* ve ark. ile *Mehta* ve ark' nın yaptığı çalışma da foliküler sıvı *AMH* seviyesiyle oosit maturasyon ve gelişimindeki potansiyel fertilizasyon, embriyo kalitesi ve gebelik oranı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (3,173). Bu çalışma da, spesifik folikülden ziyade bütün foliküllerde *AMH* ölçümü yapılmıştır. Ölçümler sonucu, oositlerin bulunduğu spesifik foliküller diğer foliküler mikroçevreden etkilenmediği gözlenmiştir.

AMH in folikül sıvısında en çok salgılandığı dönem foliküllerin çapının 5-8 mm arası olduğu dönemdir ve serum *AMH* düzeylerinin %60'ı bu foliküller tarafından sağlanır (174). Folikül çapı büyüdükçe granüloza hücrelerinde *AMH* üretimi azalır ve ovülasyon öncesi en düşük düzeye iner. *Kim* ve arkadaşlarının 2014' de yaptıkları çalışmaya göre foliküler sıvı *AMH* seviyesi oosit ve embriyo kalitesi hakkında ipuçları vermektedir ve foliküler sıvı *AMH* seviyeleri oosit yeterliliği açısından güvenilir bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (175). Foliküler sıvı *AMH* seviyesi, sadece ovaryen cevaba değil aynı zaman da folikül çapına da bağlı olduğu gösterilmiştir (175). *Hattori* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre çok sayıda dominant folikül karşılaştırılarak her bir dominant folikül arasındaki *AMH* değerlerindeki farklılıklar, daha küçük foliküllerdeki farktan daha az olduğu gösterilmiştir. (176). Bizim çalışmamızda 15 mm üzerindeki foliküllerden elde edilen folikül sıvı *AMH* düzeyi bakıldı ve embriyo transferi bu tip foliküllerden elde edilen oosit ve bunlardan gelişen embriyolar ile gerçekleştirildi. Bu şekilde yaptığımız çalışmada folikül volümü standardize edilerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Annemarie de Vet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşla birlikte küçük -gelişen folikül sayısının azaldığını, azalmış primordial folikül sayısı ile

küçük-gelişen folikül sayısı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. *AMH* sadece küçük-gelişen foliküllerde sentezlenir ve kan dolaşımına katılır. Over yaşlanması ile ilişkili olarak *FSH*, *Inhibin-B* düzeyleri ve antral folikül sayısında bir değişiklik tespit edememişlerdir. Ancak ilerleyen yaşla *AMH* üretiminde azalma olduğunu tespit ettiler. Böylece *AMH* in primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini sağladığını ortaya çıkarmışlardır (117).

Anti-müllerian hormonun klinik pratiğinde hem *PKOS*' lu hastaların tespitinde hem de zayıf ovaryum yanıtı olan hasta grubunun tespit edilmesinde kullanılabilecek bir aday belirteç olduğu bilinmektedir (177). Çalışmamızda 35 yaş altındaki olgularda foliküler sıvı *AMH* düzeylerinin gebe olan grupta medyan değeri 2,4 ng/ml, gebe olmayan grupta ise 1,3 ng/ml bulunmuştur (Tablo IX). Bu kapsamda izole gruplarda yapılan çalışmalar ile özellikle zayıf ovaryum yanıtı veren hastalarda çalışmanın tekrarlanması gerekli olduğu düşünülmektedir.

8.SONUÇLAR

Bu çalışmada 15 mm üzeri foliküller de tespit edilen Anti-müllerian hormon düzeylerinin oosit sayısı, iyi kalite embriyo gelişimi ve sayısı ile pozitif bir ilişkisi olduğu görülmüştür (Şekil 33, 36, 39).

Foliküler sıvı *anti-müllerian* hormon düzeyinin *ICSI* fertilizasyonu ile ilişkisi bulunamamıştır.

35 yaş altı hastaların oosit sayıları ile *AMH* düzeyleri arasında pozitif yönde, %50.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.002$; $p<0.01$) (Tablo VII).

35 yaş altı kadınlarda, 35 yaş üzeri grupla kıyaslandığında foliküler sıvı *AMH* düzeylerinin gebeliği öngörmede etkisinin olduğu anlaşılmıştır.

Gebelik tanısında *AMH* testi için tespit edilen *cut-off* noktası 1.45' tir. Bu değer duyarlılığı 0.7273, özgüllüğü 0.6410, pozitif kestirim değeri 0.5161, negatif kestirim değeri 0.80 olarak bulunmuştur (Şekil 42).

35 yaş altı olgularda gebelik tanısında *AMH* testi için tespit edilen *cut-off* noktası 1.72' dir (Şekil 43). Bu değer duyarlılığı 0.75, özgüllüğü 0.7895, pozitif kestirim değeri 0.7059, negatif kestirim değeri 0.7778 olarak bulunmuştur.

AMH grupları arasında indüksiyon ilaç dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$). *AMH* düzeyi çok düşük olanların indüksiyon ilaç dozları, *AMH* düzeyi düşük ($p:0.001$), orta ($p:0.005$) ve yüksek ($p:0.001$) olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$)(Şekil.37).

AMH grupları arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Şekil. 38, Tablo VI).

9. KAYNAKLAR

1. Lasiene K, Vitkus A, Valanciūte A, Lasys V. Morphological criteria of oocyte quality. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(7):509-15.
2. Kilani S, Cooke S, Tilia L, Chapman M. Does meiotic spindle normality predict improved blastocyst development, implantation and live birth rates? *Fertil Steril*. 2011; Aug;96(2):389-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.023. Epub 2011 Jun 8.
3. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, Beckmann MW, Strissel P. Correlations between anti-müllerian hormone, inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes. *Eur J Med Res*. 2007; Dec 14;12(12):604-8.
4. Robert B. Gilchrist, Michelle Lane and Jeremy G. Thompson. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Human Reproduction Update*. 2008; Vol.14, No.2 pp. 159–177.
5. Alberto Revelli, Luisa Delle Piane, Simona Casano, Emanuela Molinari, Marco Massobrio and Paolo Rinaudo. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7: 40 doi:10.1186/1477-7827-7-40.
6. Ola SI, Sun QY.; Factors influencing the biochemical markers for predicting mammalian oocyte quality. *J Reprod Dev*. 2012;58(4): 385-92.
7. De los Santos MJ, García-Láez V, Beltrán-Torregrosa D, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Pellicer A, Labarta E. Hormonal and molecular characterization of follicular fluid, cumulus cells and oocytes from

pre-ovulatory follicles in stimulated and unstimulated cycles. *Hum Reprod.* 2012; Jun;27(6):1596-605. doi: 10.1093/humrep/des082. Epub 2012 Mar 26.

8. Salmassi A, Mettler L, Hedderich J, Jonat W, Deenadayal A, von Otte S, Eckmann-Scholz C, Schmutzler AG. Cut-Off Levels of Anti-Mullerian Hormone for The Prediction of Ovarian Response, In Vitro Fertilization Outcome and Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Int J Fertil Steril.* 2015; Jul-Sep; 9(2):157-67. Epub 2015 Jul 2.

9. Fang Y, Lu X, Liu L, Lin X, Sun M, Fu J, Xu S, Tan Y. Vascular endothelial growth factor induces anti-Müllerian hormone receptor 2 overexpression in ovarian granulosa cells of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. *Mol Med Rep.* 2016 Jun;13(6):5157-62. doi:10.3892/mmr.2016.5173. Epub 2016 Apr 25.

10. Renato F, Daniel H. Mendez Lozano, Nelly F, Alain G, Nathalie di Clemente, René F, and Joëlle Taieb. Anti-Müllerian Hormone Concentrations in the Follicular Fluid of the Preovulatory Follicle Are Predictive of the Implantation Potential of the Ensuing Embryo Obtained by in Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1796-802. Epub 2007 Feb 27.

11. Chie T, Atsuya F, Masahiro K, Rie S, Hiroe Ito, Keiichi I. Anti-Müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* Volume 89, Issue 3, March 2008, Pages 586–591.

12. Kannamannadiar J, Bruce C, James H, Ian J, Nick R. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation *Fertility and Sterility* 2010; 93, Issue 3, Pages 855–864.

13. A. La Marca G, Sighinolfi I, Radi, C, Argento, E, Baraldi, A, Carducci Arsenio, G, Stabile, and A. Volpe. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*. 2010; Vol.16, No.2 pp. 113–130.

14. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231–7.

15. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7: 1342–6.

16. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum. Reprod.* (2008) 23 (3): 699-708.doi: 10.1093/humrep/dem408.

17. Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1946–51.

18. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1038–45.

19. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112:195–203.

20. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril* 2010; 93(7):2189–201.
21. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 629–36.
22. Broekmans FJ, de ZD, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1044–51.
23. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause* 2004; 11(6 Pt 1): 607–14.
24. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12: 685–718.
25. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; 88: 539-46.
26. Knight PG, Glister C. Local roles of TGF-beta superfamily members in the control of ovarian follicle development. *Anim Reprod Sci* 2003; 78: 165-83.
27. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143: 1076-84.

28. Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-Mullerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 3-7.
29. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, *et al.* Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142: 4891-9.
30. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468– 471.
31. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065– 3071.
32. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003a; 18: 328 – 332.
33. 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– 1253.
34. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3178 – 3183.
35. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome

than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82: 1323–1329.

36. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 915 – 922.

37. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 20 – 24.

38. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular anti-mullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006; 85: 592 – 596.

39. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007;22: 766 – 771.

40. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77: 468– 471.

41. Jung Ryeol Lee, Seok Hyun Kim, Sun Mie Kim, Byung Chul Jee, Seung-Yup Ku, Chang Suk Suh, Young Min Choi, Jung Gu Kim, Shin Yong Moon. Follicular fluid anti-Müllerian hormone and inhibin B concentrations: comparison between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist cycles. *Fertility and Sterility*. 2008; Volume 89, Issue 4, , Pages 860–867.

42. Mashiach R, Amit A, Hasson J, Amzalzg S, Almog B, Ben-Yosef D, Lessing JB, Limor R, Azem F. Follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010 May 1; 93(7): 2299-302. doi:10. 1016/j.fertnstert.2009.01.125. Epub 2009 Mar 3.
43. Norbert Gleicher, Andrea Weghofer, David H. Barad: Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertility and Sterility* Volume 94, Issue 7, December 2010, Pages 2824–2827.
44. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E and Tews G: Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reproduction* Hum. Reprod. 2006; Volume 21, issue 8:2022-2026.doi: 10.1093/humrep/del127.
45. S Lie Fonga, EB Baartb, E Martinia, I Schipperera, JA Visserc, APN Themmenc, FH de Jongc, BJCM Fauserb, JSE Lavena: Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reproductive BioMedicine Online* Volume 16, Issue 5, 2008, Pages 664–670.
46. Devroey P, Fauser BC, Diedrich K. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group. Hum Reprod. Update* 2008; 15(4): 391-408.
47. A Agboola. Infertility and Subinfertility In Akin A, ed. *Textbook of Obstetrics and Gynaecology*. Heinman Educational Books 2004; Vol.1 Ibadan 174- 176.
48. Seymour FI, Duffy C and Koerner A. A case of authenticated fertility in a man, aged 94. *J Am Med Assoc* 1935; 105,1423–1424.

49. Isiah D Harris, Carolyn Fronczak, Lauren Roth, MD, and Randall B Meacham, *Fertility and the Aging Male*, *Rev Urol*. 2011; 13(4): e184–e190.
50. Hook EB and Regal RR. A search for a paternal-age effect upon cases of 47, p 21 in which the extra chromosome is of paternal origin. *Am J Hum Genet* 1984; 36:413–421.
51. Giudice LC ve Kao LC. Endometriosis and Infertility. *Lancet* 2004; 364(9447): 789-799.
52. Evanthia Diamanti-Kandarakis, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hauser, Gail S. Prins, Ana M. Soto, R. Thomas Zoeller, and Andrea C. Gore. Endocrine - Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. 2009; *Endocrine Reviews* 30: 293–342.
53. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 77–90.
54. Viswanath G, Chatterjee S, Dabral S, Nanguneri SR, Divya G, Roy P. Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 120(1):22- 9.
55. Ghisari M, Bonfeld-Jorgensen EC. Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006; 244(1-2):31-41.
56. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behaviour alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Repro Toxicol*. 2010; 29(1):74-9.

57. Legro RS. A 27-Year-Old Woman with a Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA* 2007; 297(5): 509-519.
58. Leone A. Relationship Between Cigarette Smoking and Other Coronary Risk Factors in Atherosclerosis: Risk of Cardiovascular Disease and Preventive Measures Current Pharmaceutical Design. 2003; Volume 9, Number 29, pp. 2417-2423(7).
59. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197–1209.
60. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertility and Sterility*. 1996; 66(5):679-689.
61. Augood C, Duckitt K and Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 1998; vol.13 no.6 pp.1532–1539.
62. Cameron AJ, Welborn TA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Owen N, Salmon J, Dalton M, Damien J and Shaw JH. Overweight and obesity in Australia: the 1999–2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Research*. 2003; 178 (9): 427-432.
63. Cohen KH, Bleha J and Lam Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Human Reproduction*. *Hum. Reprod*. 2002; 17 (7):1746 1754.doi: 10. 1093/humrep/17.7.1746
64. Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, Sluss P and Cramer DW. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use. *Fertil Steri*. 2001; 76,723–729.
65. Hjollund NHI, Jensen TK, E Bonde JP, Henriksen TB, Andersson AM, Kolstad HA Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE and Olsen J. Distress

and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Fertility and sterility*. 1999; Volume 72, Issue 1, Pages 47–53.

66. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12: 2277–81.

67. A Magos. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. *Reprod. Biomed. Online*, 2002; 4 Suppl 3: 46–51.

68. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online* 2006;13: 58-64

69. MA Guven, U Dilek, O Pata, S Dilek, P Ciragil. Prevalance of chlamydia trochomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in the unexplained infertile women. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2007; 276 (3): 219–23.

70. AC García-Ulloa, O Arrieta. Tubal occlusion causing infertility due to an excessive inflammatory response in patients with predisposition for keloid formatio. *O. Med. Hypotheses*. 2005; 65 (5): 908–14.

71. Mastroianni, MDL JR. The fallopian tube and reproductive health. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 1999; Volume 12, Issue 3, Pages 121-126.

72. R Azziz, KS Woods, R Reyna, TJ Key, ES Knochenhauer, BO Yildiz. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population . *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89 (6): 2745–2749.

73. RL Barbieri. The initial fertility consultation: Recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2001; 185 (5): 1168–1173.

74. Cohen-Haguenuer O, Picard Mattei JY, Mattei MG ve ark. Mapping the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 44: 2-6.
75. Knight PG and Glistler C. *TGF- β* superfamily members and ovarian follicle development. *The journal of the Society for Reproduction and Fertility*. 2006; 132 191–206.
76. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986; 45: 685 – 698.
77. Tran D, Muesy-Dessole N, Josso N. Anti-Mullerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 1977; 269:411– 412.
78. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836– 3844.
79. Munsterberg A and Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Journal articles development*. 1991; 113: 613-624.
80. Gustafson ML, Lee MM, Asmundson L, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance in the diagnosis and management of intersex and gonadal abnormalities. *Journal of Pediatric Surgery*. 1993; Volume 28, 3, 439-444.
81. Josso N, di Clemente N and Gouedard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001; Volume 179, Issues 1–2, Pages 25–32.

82. Rey R. Anti-Müllerian Hormone in Disorders of Sex Determination and Differentiation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 49(1):26-36. Epub 2006 Mar 16.

83. Fenichel P, Rey R, Poggolil S, Donzeaul M, Chevallier D and Pointis G. Anti Müllerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod.* 1999; 14 (8):2020-2024.doi: 10.1093/humrep/14.8.2020.

84. Fujisawa M, Yamasaki T, Okada H and Kamidono S. The significance of anti-Müllerian hormone concentration in seminal plasma for spermatogenesis. *Human Reprod.* 2002; 17 (4): 968-970.doi: 10.1093/humrep/ 17.4.968

85. Al-Qahtani A, Muttukrishna S, Appasamy M, Johns J, Cranfield M, Visser JA, Themmen AP, Groome NP. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):267-73.

86. Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey AR, Ozturk O, Groome NP, Serhal P, Jauniaux E. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reproductive BioMedicine Online.*2007; Volume 14, Issue 2, Pages 159-165.

87. Goulis DG, Tsametis C, Iliadou PK, Polychronou P, Kantartzi P-D, Tarlatzis BC, Bontis IN and Papadimas I. Serum inhibin B and anti-Müllerian hormone are not superior to follicle-stimulating hormone as predictors of the

presence of sperm in testicular fine-needle aspiration in men with azoospermia. *Fertility and Sterility*. 2009; Volume 91, Issue 4, Pages 1279–1284.

88. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T ve ark. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol* 1986; 81: 571-576.

89. Weenen C, S.E.Laven J, R.M. von Bergh A, Mark Cranfield M, P. Groome N, A.Visser J, Kramer P, C.J.M.Fauser B and P.N.Themmen A. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction* 2004; Vol.10, No.2 pp. 77-83.

90. Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 18 – 21.

91. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234: 81 – 86.

92. CL, Siow Y, Taylor S, Fallat M. Serum Müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 859-861.

93. Bezard J, Vigier B, Tran D, Mauleon P and Josso N. Immunocytochemical study of anti-Mullerian hormone in sheep ovarian follicles during fetal and post-natal development. *J Reprod Fertil*. 1987; 80,509± 516.

94. Hirobe S, He WW, Lee MM and Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance messenger ribonucleic acid expression in granulosa and Sertoli cells coincides with their mitotic activity *Endocrinology*. 1992; 131 854–862.

95. Munsterberg A and Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti Müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation *Development* 1991;113 613–624.
96. Ueno S, Kuroda T, Maclaughlin DT, Ragin RC, Manganaro TF and Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance in the adult rat ovary during various stages of the estrous cycle. *Endocrinology*. 1989; 125 1060–1066.
97. Modi D, Bhartiya D, Puri C. Developmental expression and cellular distribution of Mullerian inhibiting substance in the primate ovary. *Reproduction*. 2006; 132(3):443-53.
98. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP & Grootegoede JA. Anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*. 1995; 136 4951–4962.
99. Bergada I, Milani C, Bedecarra's P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergada' C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Mullerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4092–4098.
100. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, Leger J, Porquet D and Noel M. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003; Volume 211, Issues 1–2, Pages 55–63.
101. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81 571–576.

102. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT, Petersen JH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11):5003-10. doi: 10.1210/jc.2010-0930. Epub 2010 Aug 18.

103. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson R and Wallace WH. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *Plos one research article.* 2011; [http:// dx.doi.org/ 10.1371/ journal.pone.0022024](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022024).

104. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WH, Hokken-Koelega AC, Fauser BC, Themmen AP, de Jong FH, Schipper I, Laven JS. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12):4650-5. doi:10.1210/jc.2012-1440. Epub 2012 Sep 19.

105. Streuli I, Fraise T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, deZiegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 2009; 91: 226-230.

106. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N, Campbell BK, Yding Andersen C. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* 2013;19: 519– 527

107. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, Stark J, Webber LJ, Flanagan AM, Themmen APN, Visser JA, Groome NP & Franks S. Anti-Müllerian

hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 90 5536–5543.

108. Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4064–4069.

109. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, Rosendahl M, Byskov AG, Ernst E. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum Reprod*. 2010; 25: 1282–1287.

110. Fanchin R, Louafi N, Méndez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Per-follicle measurements indicate that anti-müllerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. *Fertility and Sterility*. 2005; Volume 84, Issue 1 , Pages 167–173.

111. Te Velde, E.R. and Pearson, P.L. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod*. 2002; 8: 141-154.

112. Pauser, B.C. and Van Heusden, A.M. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr. Rev*. 1997; 18: 71-106.

113. F. J. Broekmans, M. R. Soules, and B. C. Fauser. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*. 2009; 30(5):465– 493.

114. Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Kate-Booij MJT , Hoek A, Beerendonk CCM, Laven JSE , Goverde AJ, Broekmans FJM, Themmen APN , de Jong FH, Fauser BCJM and on behalf of the Dutch Premature Ovarian Failure Consortium. Anti-Müllerian Hormone, Inhibin B, and Antral

Follicle Count in Young Women with Ovarian Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* March 2009; 94(3):786 –792.

115. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Larsen APEC, and Andersen AN. Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Müllerian Hormone During Normal Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4):1602–1611.

116. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011; 95: 170– 175.

117. De Vet A, Laven JSE, de Jong FH, PN Themmen A and CJM Fauser B. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility.* 2002; Vol. 77, No.2.

118. Sowers TMR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, and Randolph JF, Jr. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9):3478 –3483.

119. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, Fauser BJCM, Themmen APN and te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and Sterility.* 2005; <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.029>.

120. Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BMN, de Jong FH, Groome NP, Themmen APN, and Visser JA. Serum Anti-Müllerian

Hormone Levels Reflect the Size of the Primordial Follicle Pool in Mice. *Endocrinology*. 2006; 147(7): 3228 –3234.

121. Broer, Simone L, Mol, BenWillem, Dólleman, Madeleine Fauser, Bart C, Broekmans, Frank JM. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; Volume 22 - Issue 3 - p 193–201. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283384911.

122. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Boorman DW, Gracia CR. Contribution of the rate of change of antimüllerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women. *Fertility and Sterility*. 2012; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1139>.

123. Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, Gohari MR and Azizi F. Modeling Age at Menopause Using Serum Concentration of Anti-Mullerian Hormone. *The journal of clinical & metabolism*. 2013; [http://dx.doi.org/ 10.1210/jc.2012-3176#sthash.GXaGuhsD.dpuf](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3176#sthash.GXaGuhsD.dpuf).

124. Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, de Jong FH, Peeters PHM, van der Schouw YT, and Broekmans FJM. Relationship of Serum Antimüllerian Hormone Concentration to Age at Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(6):2129 –2134.

125. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, et al. Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004;11: 601– 606.

126. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M and Holte J. Antimullerian Hormone Levels Are Strongly Associated With Live-Birth Rates After Assisted Reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2013; 98(3):1107–1114.

127. Broer SL, Mol BW, Hendriks D and Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility*. 2009; Vol. 91, No. 3, 0015-0282/09/\$36.00 doi:10. 1016/j.fertnstert.2007.12.013.

128. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, Taieb J. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1796-802.

129. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 89: 586-91.

130. Di Clemente , Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, Vigier B, Josso N, and Cate R. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. *Molecular endocrinology*. 1994; Volume 8, Issue 8, doi.org/10. 1210/ mend. 8. 8. 7997230.

131. La Marca A and Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clinical endocrinology*. 2006; Volume 64, Issue 6. Pages 603–610. doi 10. 1111 / j.1365-2265.2006.02533.x

132. Visser JA. AMH signaling: from receptor to target gene. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003; Volume 211, Issues 1–2, Pages 65–73.

133. La Mar ca A, Vol pe A. The anti-Mullerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007;13: 265-73.

134. Van Wezel IL, Rodgers RJ. Morphological characterization of bovine primordial follicles and their environment in vivo. *Biol Reprod* 1996; 55: 1003–1011.
135. Herrmann G, Spanel-Borowski K. A sparsely vascularised zone in the cortex of the bovine ovary. *Anat Histol Embryol* 1998; 27: 143–146.
136. Jiang JY, Macchiarelli G, Miyabayashi K, Sato E. Follicular microvasculature in the porcine ovary. *Cell Tissue Res* 2002; 310: 93–101.
137. Yamada O, Abe M, Takehana K, Hiraga T, Iwasa K, Hiratsuka T. Microvascular changes during the development of follicles in bovine ovaries: a study of corrosion casts by scanning electron microscopy. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 567–574.
138. Coucouvanis E, Martin GR. Signals for death and survival: a two-step mechanism for cavitation in the vertebrate embryo. *Cell* 1995; 83: 279–287.
139. Coucouvanis E, Martin GR. BMP signaling plays a role in visceral endoderm differentiation and cavitation in the early mouse embryo. *Development* 1999; 126: 535–546.
140. Gosden RG, Hunter RH, Telfer E, Torrance C, Brown N. Physiological factors underlying the formation of ovarian follicular fluid. *J Reprod Fertil* 1988; 82: 813–825.
141. Shalgi R, Kraicer PF, Soferman N. Gases and electrolytes of human follicular fluid. *J Reprod Fertil* 1972; 28: 335–340.
142. Angelucci S, Ciavardelli D, Di Giuseppe F, Eleuterio E, Sulpizio M, Tiboni GM, Giampietro F, Palumbo P & Di Ilio C. Proteome analysis of human follicular fluid. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; 1764 1775–1785.

143. Perloff WH, Schultz J, Farris EJ, Balin H. Some aspects of the chemical nature of human ovarian follicular fluid. *Fertil Steril* 1955; 6: 11–16.
144. Andersen MM, Kroll J, Byskov AG, Faber M. Protein composition in the fluid of individual bovine follicles. *J Reprod Fertil* 1976; 48: 109–118.
145. Fortune JE, Sirois J, Turzillo AM, Lavoie M. Follicle selection in domestic ruminants. *J Reprod Fertil Suppl* 1991; 43: 187–198.
146. Beg MA, Bergfelt DR, Kot K, Wiltbank MC, Ginther OJ. Follicular-fluid factors and granulosa-cell gene expression associated with follicle deviation in cattle. *Biol Reprod* 2001; 64: 432–441.
147. Rodgers RJ, Irving-Rodgers HF, van Wezel IL, Krupa M, Lavranos TC. Dynamics of the membrana granulosa during expansion of the ovarian follicular antrum. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 171: 41–48.
148. K. Elder ve B. Dale. *In-Vitro Fertilization* Third edition. 2011; Cambridge University Press The Edinburgh Building, Cambridge CB2 8RU, UK. page 19-23.
149. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Greco E. Meiotic spindle visualization in living human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 192–198.
150. Rienzi L, Vajta G and Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Human Reprod Update* 2011; 17(1): 34-45.
151. Petersen CG, Oliveira JBA, Mauri AL, Massaro FC, Baruffi RLR, Pontes A, Franco JG Jr. Relationship between visualization of meiotic spindle in human oocytes and ICSI outcomes: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 235 – 243.

152. Swain JE, Pool TB. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum Reprod Update* 2008;14: 431 –446.
153. Albertini DF, Combelles CM, Benecchi E, Carabatsos MJ. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction* 2001; 121: 647–653.
154. Gilchrist RB. The meiotic and developmental potential of marmoset monkey oocytes in vitro. PhD Thesis, The German Primate Centre, University of Gottingen, 1996.
155. Machtinger R, Politch JA, Hornstein MD, Ginsburg ES, Racowsky C. A giant oocyte in a cohort of retrieved oocytes: does it have any effect on the in vitro fertilization cycle outcome? *Fertil Steril* 2011;95: 573– 576.
156. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Ferrero S, Sapienza F, Baroni E, Litwicka K, Greco E. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertil Steril* 2008; 90: 1692–1700.
157. Ebner T, Shebl O, Moser M, Sommergruber M, Tews G. Developmental fate of ovoid oocytes. *Hum Reprod* 2008;23: 62 – 66.
158. Otsuki J, Nagai Y, Chiba K. Lipofuscin bodies in human oocytes as an indicator of oocyte quality. *J Assist Reprod Genet* 2007;24: 263– 270.
159. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. 2011; *Hum. Reprod.* (2011) 26 (6): 1270-1283. doi: 10. 1093/humrep/der037
160. Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reprod Biomed Online* 2006;12: 608 – 615.

161. Fancsovits P, Tothne Z, Murber A, Takacs FZ, Papp Z, Urbancsek J. Correlation between first polar body morphology and further embryo development. *Acta Biol Hung* 2006;57: 331– 338.

162. Rienzi L, Balaban B, Ebner T and Mandelbaum J. The oocyte. 2012; *Human Reproduction*, Vol.27, No.S1 pp. i2–i21. doi:10. 1093/ humrep/ des200.

163. American society for reproductive medicine, Assisted Reproductive Technology; A Guide for Patients, 2015.

164. Sperrof L. and Fritz MA. Female infertility. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7nd edition 2007; p: 1014-48.

165. Payne D, Flaherty SP, Barry MF and Matthews CD. Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (3): 532 541.doi: 10. 1093/humrep/12.3.532

166. Wiekowski M, Miranda M, De Pamphilis ML. Regulation of gene expression in preimplantation mouse embryos: Effects of the zygotic clock and the first mitosis on promoter and enhancer activities. *Developmental Biology*. 1991; Volume 147, Issue 2 ,Pages 403-414.

167. Nothias JY, Majumder S, Kaneko KJ and DePamphilis ML. Regulation of Gene Expression at the Beginning of Mammalian Development. *The Journal of Biological Chemistry* 1995; doi: 10.1074/ jbc.270.38.22077, 270, 22077-22080.

168. Schultz RM. The molecular foundations of the maternal to zygotic transition in the preimplantation embryo. *Human Reproduction Update*. 2002; Vol.8, No.4 pp.323-331.

169. Bączkowski T, Kurzawa R, Głąbowski W. Methods of embryo scoring in in vitro fertilization. *Reproductive biology* 2003; Vol.4, No.1.

170. Veeck L. An atlas of human gametes and conceptus. Global fertility academy; Pathenon NY.1999.

171. Whitman-Elia GF, Baxley EG. A primary care approach to the infertile couple: Clinical review. *J Am Board Fam Pract*, 2001;14: 33-45

172. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Mullerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1295-301.

173. Mehta BN, Chimote MN, Chimote NN, Nath NM, Chimote NM. Follicular-fluid anti-Mullerian hormone (FF AMH) is a plausible biochemical indicator of functional viability of oocyte in conventional in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6: 99-105.

174. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*. 2009; 91, 1553–5.

175. Kim JH, Lee JR, Chang HJ, Jee BC, Suh CS and Kim SH. Anti-Müllerian hormone levels in the follicular fluid of the preovulatory follicle: a predictor for oocyte fertilization and quality of embryo. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(9):1266-70

176. Hattori Y, Sato T, Okada H, Saito C, Sugiura- Ogasawara M. Comparison of follicular fluid and serum anti-Mullerian hormone levels as predictors of the outcome of assisted reproductive treatment. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013; Volume 169, issue 2, Pages 252-256.



177. Anderson R.A, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas*. 2012; 71(1): 28-33.



10. EKLER

Etik kurul raporu

Çalışma Zeynep Kamil Hastanesi etik kurulu tarafından 24.07.2015 tarihinde 116 karar numarası ile izin alınarak gerçekleştirildi.

 **ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU** 

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: "İN-VITRO FERTİLİZASYON VE EMBRİYO TRANSFERİ SIKLIKLARINDA FOLİKÜL SIVILARINDA ANTI-MÜLLERIAN HORMON (AMH) DÜZEYLERİ İLE OOSİT MATÜRASYONU, KALİTESİ VE GEBELİK SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ"

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:

DİĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DİĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	

KARAR BİLGİLERİ
Karar No: 116
Tarih: 24.07.2015
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

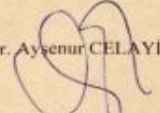
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI: İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Başkan Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR	Çocuk Cerrahisi	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Cetin ÇAM	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Güner KARATEKİN	Neonatoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Op. Dr. Mehmet KÖÇÜKBAŞ	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Sağ. Bak. Hizmet. Müdürü Dr. Yeliz DOĞAN MERİH	Doğum ve Kadın Hastalıkları	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hülya CABADAK	Biyofizik	Marmara Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Fulya İçin GÖNENC	Hukuk	Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ganay CAN	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Yardı. Doç. Dr. Ahmet Özer ŞEHİRLİ	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Yardı. Doç. Dr. Ayten ARIKAN	Tıp Tarihi ve Tıp Etiği	Yeni Yüzyıl Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Ahmet ÇETİNALP	Memur	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfayı imza atmaktadır.



ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"İN-VITRO FERTİLİZASYON VE EMBRİYO TRANSFERİ SIKLIKLARINDA FOLİKÜL SIVILARINDA ANTI-MÜLLERIAN HORMON (AMH) DÜZEYLERİ İLE OOSİT MATURASYONU, KALİTESİ VE GEBELİK SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zeynep Kamil Mah. Op.Dr.Burhanettin Üstünel Sok. No:4/3 Üsküdar 34668
	TELEFON	0216 391 06 80
	FAKS	0216 343 92 51
	E-POSTA	www.etikkurulsekretarya@zeynepkamil.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Op. Dr. Jinekolog Seval TAŞDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	FERTİ-JİN KADIN SAĞLIĞI VE ÜYTE MERKEZİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İN vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSA. <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı, Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmamalıdır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Turabi YILMAZ



Doğum Yeri : Ankara
Doğum Tarihi : 10 Temmuz 1983
Uyruğu : T.C.
Medeni Hali : Evli
Askerlik Durumu : Yapıldı
Sürücü Belgesi : B Sınıfı

Eğitim Durumu

İlköğretim
1995 - 1998 : Türközü Şehit Nuri Pamir Ortaokulu, Ankara
1990 - 1995 : Batuhan İlkokulu, Ankara
Ortaöğretim
1998 - 2002 : Türközü Ş. Nuri Pamir Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi,
Ankara

Yükseköğretim(Lisans)

2004 - 2008 :İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Malatya

YüksekLisans

2008 - 2010 :Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji

Yüksek Lisans, Ankara (donduruldu)

Yüksek Lisans

2014 - 2016 :Yeni yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilimdalı Klinik Embriyoloji Programı

Akademik Aktiviteler

07.2007 - 08. 2007 : ANK. ÜNİ TIP FAK. CEBECİ HASTANESİ MERKEZ LABORATUVARI

Biyoloji Bölümü Yaz Stajı

İş Deneyimi

01.2014 - Halen : FERTİ-JİN İVF MERKEZİ, TC

10.2011 – 01. 2014 :KIBRIS TÜP BEBEK MERKEZİ EMBRİYOLOJİ
LABORATUVARI, KKTC

09.2010 - 10. 2010 : GENOKS Tıbbi Malzeme Satış ve Pazarlama, Ankara

Teknik Bilgi ve Becerileri

- Androloji
- OPU (Oocyte Pick Up)
- Oocyte Denudation (Oositelerin kümülüs ve corona radiata hücrelerinden arındırılması)
- Conventional IVF (Klasik IVF)
- ICSI (Intra stoplazmik sperm injection)
- Biopsy (Biopsi)
- Embriyo ve oosit dondurulması ve çözülmesi (*Kitazato*)
- Embriyoskop kullanımı
- Embriyo Transferi
- PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ve jel elektroforezi

Üyelikler

ESHRE

Yabancı Dil

İngilizce : İyi (Orta öğretim hazırlık sınıfı, İngilizce kursu)

KPDS (Kamu Personeli Dil Sınavı) : 55

ÜDS (Üniversitelerarası Dil Sınavı) : 58,75

Bilgisayar

Temel Ofis Programları

İlgi Alanları ve Hobiler

Bilimsel Çalışmalar, Gezi, Doğa yürüyüşleri, Kitap okumak, Resim, Müzik

REFERANSLAR

Tülay İREZ, İstanbul	Prof. Dr.	0532 2446039
Savaş ÖZYİĞİT, KKTC	Jinekolog	0533 8655681
Seval TAŞDEMİR, İstanbul	Jinekolog	0532 4314906

Önsel AKTOLGA, KKTC	Embriyolog	0533 8343434
Şafak TAVUKÇUOĞLU, İstanbul	Embriyolog	0532 4158830
Feriba TURHAN, Ankara	Embriyolog	0532 767 33 11

