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

SERUM ANTİ MÜLLERİAN HORMON, BAZAL FSH DÜZEYLERİ VE BAZAL ANTRAL FOLİKÜL SAYIMININ FERTİL VE İNFERTİL POPÜLASYONDA PROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma Banu BOZKURT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ERDEM

ANKARA
AĞUSTOS 2013

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Şeyma Banu BOZKURT
Baba Adı	Nevzat
Doğum Yeri/Tarihi	Aksaray / 16.06.1983
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2007 / 01001030
Mezun Olduğu Fakülte	Mersin Üni. Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI : "Serum Anti-Müllerian Hormon, bazal FSH düzeyleri ve bazal Antral folikül sayımının Fertil ve İnfertil Popülasyonda Prospektif Karşılaştırılması"

JÜRİ KARARI :

"Tezi başarılı bulunmuş olup sınava girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Mehmet ANONAN
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Dip. No: 92011157
Prof. Dr. Anıl ONAN

ÜYE
Prof. Dr. Mahmet ERDEM
Prof.Dr.Mahmut ERDEM
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
Diploma No: 87AA0995
Dip. Tescil No: 43714

ÜYE
Prof. Dr. Ahmet ERDEM
Prof.Dr.Ahmet ERDEM
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
Diploma No: 87-AA-091
Dip. Tescil No: 43712

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Anıl ONAN' a, bana her konuda destek olan tez hocam Prof. Dr. Mehmet ERDEM'e, fedakarlıklarını esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi aileme, tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Uzman Dr. Fırat MUTLU'ya, aynı çalışma ortamını paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma; tezimin hazırlanmasında destek olan sevgili nişanlım Dr. Tufan ARSLANCA'ya teşekkür ederim.

Dr. Şeyma Banu BOZKURT

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY ii

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

KISALTMALAR vi

TABLOLAR DİZİNİ viii

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. OVER 3

2.1.1. Embriyoloji 3

2.1.1.1. Farklılaşmamış Gonad Evresi 4

2.1.1.2. Farklılaşma Evresi 4

2.1.1.3. Oogonal Çoğalma ve Oosit Formasyonu 5

2.1.1.4. Folikül Oluşma Evresi 5

2.2. FOLİKÜLOGENEZ 6

2.3. OVARYEN YAŞLANMA 8

2.4. OVER REZERVİ 12

2.5. OVER REZERVİNİN KULLANIM ALANLARI 14

2.6. OVER REZERV TESTLERİ 15

2.6.1. Statik Testler 16

2.6.1.1. Yaş 16

2.6.1.2. Bazal Serum FSH 16

2.6.1.3. Bazal FSH/ LH Oranı 18

2.6.1.4. Bazal Serum Estradiol 18

2.6.1.5. İnhibin B 19

2.6.1.6. Anti-Müllerian Hormon 20

2.6.2. Dinamik Testler 24

2.6.2.1. Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT) 24

2.6.2.2. GnRH Agonist Stimulasyon Test (GAST) 24

2.6.2.3. Eksojen FSH Ovaryen Rezerve Test (EFORT) 25

2.6.3.Ultrasonografik Belirteçler 25

2.6.3.1. Over Volümü 25
2.6.3.2. Bazal Antral Folikul Sayısı 26
2.6.3.3. Ovaryen Stromal Kan Akımı 27
2.6.3.4. Ovaryan Biyopsi 28
2.7. KOMBİNE OVARYEN REZERV TESTLERİ 28
2.8. KÖTÜ OVARYEN YANITLI OLGU KRİTERLERİ: 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 31
3.2. ÇALIŞMA DÜZENİ 31
3.3. HORMON ÖLÇÜMLERİ 33
3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME 34
3.5. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇLAR 59
7. KAYNAKLAR 61
8. ÖZET 87
9. SUMMARY 89
10. EKLER 91
11. ÖZGEÇMİŞ 93

KISALTMALAR

AFS	**:**	Antral Folikül Sayısı
AMH	**:**	Anti- Müllerian Hormon
AMHR	**:**	Anti-müllerian hormon reseptör
BMI	**:**	Vücut kitle indeksi
BMP- 15	**:**	Kemik Morfogenetik Protein- 15
CCCT	**:**	Klomifen sitrat uyarı testi
DNA	**:**	Deoksi ribo nükleik asit
E_2	**:**	Estradiol
EFORT	**:**	Eksojen follikül stimule edici hormon over rezerv testi
EGF	**:**	Epidermal büyüme faktörü
FSH	**:**	Folikül Stimülan Hormon
GAST	**:**	Gonadotropin serbestleştirici hormon agonist uyarı testi
GDF- 9	**:**	Büyüme Farklılaşma Faktörü- 9
GnRH	**:**	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HCG	**:**	İnsan koryonik gonadotropini
HSG	**:**	Histerosalfingografi
IGF- 2	**:**	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İVF	**:**	İn vitro fertilizasyon
kDa	**:**	Kilo Dalton
KOH	**:**	Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon
LH	**:**	Lüteinizan Hormon
m-RNA	**:**	Mesajcı ribo nükleik asit
P	**:**	Progesteron

PKOS	**:**	Polikistik over sendromu
POF	**:**	Prematür ovaryen yetmezlik
POR	**:**	Kötü ovaryen yanıt
PTEN	**:**	Fosfataz ve tensin analoğu
SD	**:**	Standart Deviasyon
TESE	**:**	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
TV-USG	**:**	Transvajinal Ultrasonografi
VEGF	**:**	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YÜT	**:**	Yardımcı üreme teknikleri

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo1. Ovaryen rezerv belirteçlerinin öngörücü değerleri 29

Tablo 2. Çalışmaya alınan grupların yaş ve önceki gebelik ile ilgili verileri..... 35

Tablo 3. Fertil ve İnfertil Hastaların Yaş Dağılımlarının Çarpıklık (Skewness) ve Basıklık (Kurtosis) Değerleri 36

Tablo 4. Fertil ve infertil grupların demografik, sonografik ve hormonal özelliklerinin karşılaştırılması..... 37

Tablo 5. Tüm çalışma grubunda yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi..... 42

Tablo 6. Fertil grupta yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi..... 43

Tablo 7. İnfertil grupta yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi..... 44

Tablo 8. Çalışma alt grupları arasında yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayılarının karşılaştırılması 45

Tablo 10. Fertil, normal ovaryen yanıtlı ve kötü ovaryen yanıtlı infertil hastaların, yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayılarının karşılaştırılması..... 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Foliküler büyüme ve ovülasyon (McGee and Hsueh'den adapte edilmiştir..... 7

Şekil 2. Artan yaşla birlikte ovaryen folikül rezervindeki değişiklikler ve bunların hipotalamo- pitüiter düzenlemesi (Soules ve ark.'dan adapte edilmiştir..... 9

Şekil 3. Ovaryen folikül gelişiminde AMH'nın rolü (kırmızı alan oosit, gri alan granüloza hücreleri; a: primordial folikül, b: preovulatuar folikül; Broekmans ve ark.'dan alıntılandı..... 21

Şekil 4. Fertil Grubun Yaş Dağılımı Şekil 5. Infertil Grubun Yaş Dağılımı..... 37

Şekil 6. AMH'nın yaşa göre dağılımı..... 39

Şekil 7. AFS'nin yaşa göre dağılımı..... 40

Şekil 8. FSH'nın yaşa göre dağılımı..... 41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Artan yaşla birlikte kadın fekundabilitesinde (belirli bir zaman diliminde bir toplulukta görülen konsepsiyon oranı) azalma uzun zamandır bilinmektedir. Mevcut bilgiler doğal popülasyonlardaki tarihi fertilite (1, 2) verileri ile günümüzdeki populasyon çalışmalarına (3) ve yaşa bağlı YÜT (yardımcı üreme teknikleri) başarılarına dayanmaktadır (4, 6). Batılı toplumlarda giderek artan çocuk sahibi olma yaşını erteleme eğilimi yaşa bağlı azalan kadın fekundutitesini daha çok inceleme gereğini doğurmuştur.

İnfertilite genel anlamda sağlıklı popülasyona göre daha az gebe kalabilme kabiliyeti olarak tanımlanırken özgün anlamda bir çiftin korunmasız bir yıl cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememeleri olarak tanımlanır. Çiftlerin yaklaşık % 10- 15'i infertilite tanısı almaktadır (10, 11, 12). YÜT pahalı ve çoğul gebelik sıklığının arttığı bir yöntemdir (12, 13, 14). Bu nedenle YÜT planlamalarının dikkatli yapılması gerekir.

Bazı kadınlar üreme çağının sonlarına kadar hala fertilitelerini devam ettirirken bir grup kadında 30'lu yaşların ortalarında üreme kapasiteleri azalmakta ya da tükenmektedir. Reprodüktif yaşlanma, büyük oranda yaşla birlikte ortaya çıkan over fonksiyonlarındaki bazı değişikliklere bağlıdır. Folikül sayısında azalma, azalmış oosit kalitesi, menstrüel siklüs düzenindeki değişiklikler ve azalmış aylık fekundute oranları birlikte ortaya çıkar. Folikül havuzunda ve oosit kalitesindeki azalmanın arkasında yatan mekanizmalar son zamanlarda yapılan endokrin, parakrin, genetik ve metabolik faktörlere yönelik çalışmalarla aydınlatılmaya başlanmıştır. AMH'nın (anti-müllerian hormon) folikülogenez

sürecinde düzenleyici rol aldığı fark edilmiştir. İnsanlarda AMH'nın öncelikli olarak preantral ve antral foliküldeki kolumnar granüloza hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Prematür over yetmezliği olgularına immunohistokimyasal boya yapıldığında over dokusunun büyük oranda AMH'dan yoksun olduğu gösterilmiştir (15). Serum çalışmalarında AMH'nın menstrüel siklus, gebelik boyunca stabil kaldığı, eksojen ve endojen hormon değişikliklerinden etkilenmediği gösterilmiştir. Son çalışmalar AMH'nin siklus içi değişikliklerinin sınırlı olduğu göstermiştir (14, 15).

Bu ve buna benzer çalışmalar olmakla beraber kendi popülasyonumuzda böyle karşılaştırılmalı bir çalışma yoktur. Bu çalışmada fertil popülasyon ile IVF tedavisi alan infertil popülasyondaki AMH düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Her iki grup arasında diğer sık kullanılan over rezervi testleri olan Antral Folikül Sayısı (AFS), bazal FSH (folikül stimülan hormon), yaş gibi parametrelerin de karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVER

Overin fizyolojik görevi ovülasyon ve steroid hormolar olan E_2 (estradiol) ve progesteronun (P) üretimidir. Her iki aktivite de sürekli tekrarlayan foliküler olgunlaşma, ovülasyon ve korpus luteum oluşumu ve gerilemesi fonksiyonlarına bütünleşmiştir. Büyüme hormonlarının etkisine bağlı olarak fonksiyon ve büyüklüğü artan veya azalan over, bu nedenle göreceli olarak statik bir endokrin organ olarak ele alınmalıdır.

Over dışta korteks, içte medulla ve rete ovari (hilus) olmak üzere üç majör kısımdan oluşmaktadır. Hilus, overin mezoovaryuma bağlanma yeridir. Sinirleri, damarları ve steroidogenezde aktifleşme veya tümör oluşturma potansiyelini taşıyan hilus hücrelerini içermektedir. Korteksin en dış kısmı tunica albuginea olarak adlandırılmaktadır ve onun üstünde de tek katlı küboid bir epitel olan germinal epitel, over yüzey epiteli ve over mezotelyumu yer almaktadır. Oositler, folikül olarak adlandırılan kompleksler içinde olup iç kısımda bulunan stromal dokunun içine gömülmüştür. Overin santral meduller alanı büyük oranda mezonefrik hücrelerden gelişmiştir.

2.1.1. Embriyoloji

Fetal yaşam sırasında insan overi dört evrede incelenebilir (16). Bunlar: 1. Farklılaşmamış gonad evresi, 2. Farklılaşma evresi, 3. Oogonal çoğalma ve oosit formasyonu, 4. Folikül oluşma evresi.

2.1.1.1. Farklılaşmamış Gonad Evresi

Germ hücreleri ilk olarak fertilizasyondan sonraki üçüncü haftanın sonunda kaudal uçtaki ilkel endodermde ve yolk kesesine komşulukta tespit edilir ve arka bağırsakta splanknik mezodermde de kısa süre sonra belirir (17, 18). Gonadal çıkıntı germ hücrelerinin hayatta kalabileceği tek yerdir. Germ hücreleri gebeliğin 4. ve 6. haftalarında gonadal bölgeye göç eder. Yaklaşık 5. gebellik haftasında, gonad çifti yapısal olarak gonadal çıkıntıları oluşturmak üzere mezonefros üzerinde çölemik çıkıntı şeklinde yoğunlaşır. Bu noktada, gonadın morfolojik olarak over veya testis olduğu ayırt edilememektedir. Gonad dışta çölemik yüzey epitel hücreleri ile iç içe olan ilkel germ hücreleri ve içte merkezde bulunan meduller mezenkimal dokudan oluşmaktadır. Tam bu çıkıntının altında mezonefrik kanal bulunmaktadır. Bu farklılaşmamış dönem yaklaşık 7- 10 gün sürer.

2.1.1.2. Farklılaşma Evresi

Gestasyonun 6- 8. haftalarında ovaryen farklılaşmanın ilk işaretleri, 16-20. haftalarda 6- 7 milyon oogoniaya ulaşmayı sağlayacak olan germ hücrelerinin hızla mitotik çoğalmaya başlamasıdır (17, 19). Bu dönemden sonra germ hücre sayısı giderek azalacak ve yaklaşık 50 yıl sonra menapoza girildiğinde ise oosit deposu tamamen tükenecektir. Germ hücrelerinin kaybı; germ hücrelerinin mitozu, mayozun çeşitli evreleri sırasında ve en son olarak folikül oluşumunda meydana gelen olaylar boyunca devam eder.

2.1.1.3. Oogonal Çoğalma ve Oosit Formasyonu

Mitoz ile germ hücreleri oogoniaya dönüşür. Oogonialar 11- 12. haftalarda başlayan bir süreç içinde ilk mayotik bölünmeye girip profaz evresinde durarak primer oositlere dönüşürler (20). Mayozun diploten evresine ilerlemesi ancak fertilizasyon ile tamamlanır.

2.1.1.4. Folikül Oluşma Evresi

Gestasyonun 18- 20. haftalarında hücreden oldukça zengin olan korteks daha derindeki meduller bölgeden kaynaklanan vasküler kanallar tarafından yavaşça delinir ve bu folikülogenezin başlangıcını gösterir (21). Mezenşimal ya da epitelyal kaynaklı perivasküler hücreler de damar ile birlikte sürüklenir ve bu hücreler mayozun birinci evresini tamamlamış olan oositleri çevreler. Sonuçta oluşan primordiyal folikül mayozun profaz evresinde duraklamış olan bir oosit ve onun etrafında bir bazal membran tarafından çevrelenen tek katlı ağ şeklinde öncül granüloza hücrelerinden oluşur. Öncül granüloza hücrelerinde oluşan tabakanın granüloza hücre tabakasına dönüşmesi ile primer folikülün oluşumu belirlenir. Daha ileri farklılaşma sonrasında hücre çoğalması ile preantral folikül oluşur.

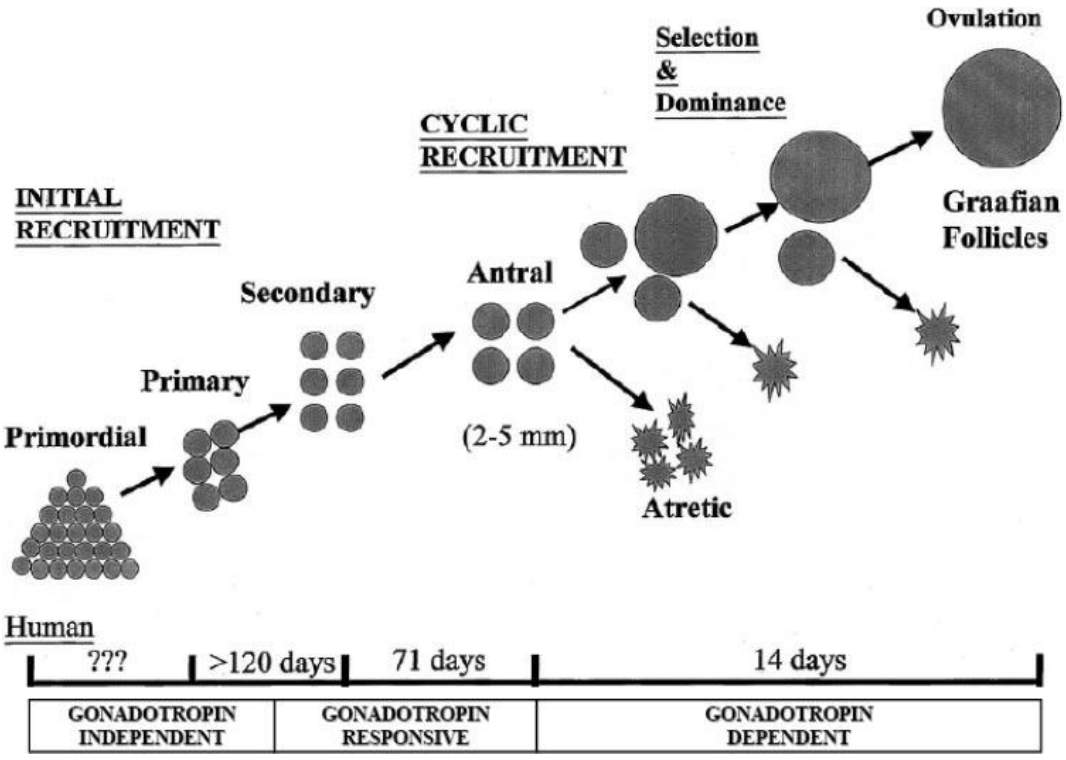
Preantral oosit tükenmesi sonucu, toplam kortikal germ hücre sayısı doğumda 1-2 milyona iner (22). Bu büyük azalma (4- 5 milyona yakın) 20 hafta gibi kısa bir süre içinde olmaktadır ve böyle bir azalma hızı bir daha görülmeyecektir. Ergenlik dönemi başlangıcına kadar ovaryen fonksiyon görülmese de, bu dönemde de oositler m-RNA ve protein sentezlemektedir. Ergenlik başlangıcında, germ hücre kütlesi 300.000- 500.000 birime inmiştir (17, 23). Üreme çağının gelecek 35- 40 yılı boyunca, 400- 500 tanesi seçilerek

ovülasyona katılacak ve azalmaya devam ederek menopozda ancak 100- 200 adet kalacaktır (24). Menopoz öncesi son 10- 15 yıl boyunca foliküler kayıpta ivmelenme olmaktadır (25).

2.2. FOLİKÜLOGENEZ

Foliküler gelişim yaklaşık üç aylık dönemi kapsar. Ovülasyondan üç ay önce overlerde yaklaşık 300 civarında folikül büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsızdır. Bu 300 folikülün % 90 kadarı dejenere olurken kalan 30 kadarı siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında FSH etkisine hazır olur. Bunlardan da bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır. Böylece yeni folikül 60 günde 1 mm'lik, takip edilen siklustan bir önceki luteal fazda 4- 6 mm'lik ve foliküler fazın sonunda da 20 mm'lik boyuta ulaşır. Primer oosit ovülasyon tetikleninceye kadar birinci mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan E_2 düzeyi LH (luteinizan hormon) salgısını tetikler. LH uyarısı ile birinci mayoz bölünme tamamlanır ve ovülasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık ikinci mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Farklı sinyaller mayozu başlatıp duraklatmaktadır, son zamanlarda yapılan çalışmalarda oosit kökenli faktörlerin (Büyüme Farklılaşma Faktörü- 9 (GDF- 9) ya da Kemik Morfogenetik Protein- 15 (BMP- 15)) folikülogenezde rol aldığını göstermektedir (26, 27). Ovülasyon ile folikül içeriği 1- 45 dakikada tamamen boşalır. Ovülasyondan 2- 3 dakika sonra ovumun tubaya geçtiği gösterilmiştir. Yaklaşık 30 saat içinde ampullaya ulaşmakta, 30 saat kadar da burada kalmaktadır. Fertilizasyon gerçekleşirse oosit ikinci mayoz bölünmesini de tamamlar. Fertilizasyonu takiben yaklaşık 3. günde gelişen embriyo tubadan

uterus içine girer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidadan kurtularak endometriuma implante olur (28). Normal sikluslarda gelişen foliküller ilk olarak 5- 7. günlerde ultrasonografi ile görülür hale gelir, dominant folikül 8- 10. günlerde belirlenir. Preovulatuar folikülün çapı 14- 28 mm, ortalama 20- 24 mm'dir. Dominant olmayan foliküller 14 mm'den fazla çapa ulaşamazlar. Ovülasyondan önceki son 5 günde folikül çapında günlük 2- 3 mm'lik artış olur (29).



Şekil 1. Foliküler büyüme ve ovülasyon (McGee and Hsueh'den (30) adapte edilmiştir).

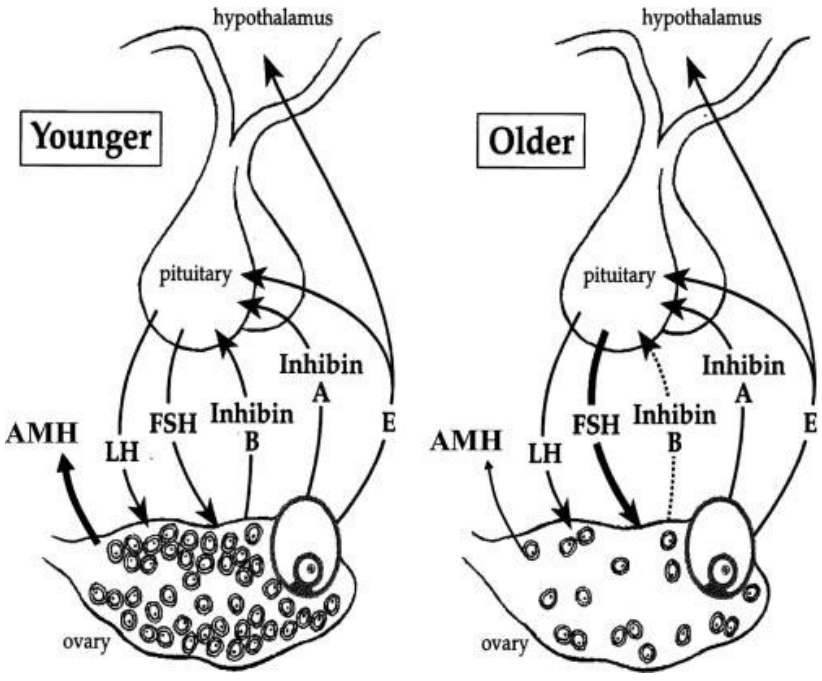
2.3. OVARYEN YAŞLANMA

Kadın yaşı ile doğurganlık kapasitesindeki değişiklik, ilk kez kontrasepsiyonun kullanılmadığı eski uygarlıklarda tanımlanmıştır (31, 32). Bu toplumlardaki fertilite çalışmaları fertilitenin ilerleyen yaşla birlikte azaldığını göstermiştir (33). 20- 24 yaş arası kadınlarla karşılaştırıldığında; fertilitede düşüş 25- 29 yaş arası kadınlarda % 6, 30- 34 yaş arası kadınlarda % 14, 35- 39 yaş arası kadınlarda % 31 ve daha ileri yaşlarda ise daha fazla olduğu saptanmıştır (32, 34, 35, 36). Üreme çağı boyunca foliküler kayıp oranı 37- 38 yaşına kadar sabit iken (yaklaşık 250.000 oosit kaldığında) ve menapoz öncesi son 10 yılda bu oran hızlanmaktadır, menapozda ise az sayıda folikül kalacaktır (37, 38). Yaştan bağımsız olarak menstrüel düzensizlik ile menapoz arası süre yaklaşık beş yıldır (39).

İlerleyen yaşla birlikte foliküler kayıp hızı artıp menstrüel düzensizliğin başlamadığı dönemlerde serum FSH düzeyleri artmaya başlarken, LH değerleri değişmemektedir. Dolaşımdaki FSH düzeylerindeki bu monotrofik artış yaşa bağlı pulsatil GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) salınım değişiklerinden veya ilerleyici foliküler azalma ve ovaryen hormonlarla FSH salgılanmasının baskılanmamasından kaynaklanmaktadır. Yavaş GnRH salınım frekansı FSH sekresyonunu LH'dan daha etkili uyarsa da, genç ve yaşlı kadınlarda ooferektomiden sonra bile LH sekresyonun sıklık ve şiddeti aynıdır. FSH düzeyi artmaya başlamadan önce dolaşımdaki luteal faz inhibin B düzeyi azalır (40, 41, 42, 43, 44). Ayrıca luteal fazdaki inhibin A düzeyleri de azalır (40, 43, 44, 45). Her iki inhibin de hipofiz FSH salınımını inhibe eder. Yaşlanma ile birlikte foliküler havuzdan salgılanan inhibin düzeyi azaldıkça erken foliküler fazda belirgin olmak üzere FSH düzeyleri artacaktır (46).

AMH antral folüküllerden salgılanır ve histolojik olarak, AMH düzeyi primordial follikül havuzu ile korelasyon gösterir (47). Yapılan ilk çalışmalarda AMH konsantrasyonunun yaş ile azaldığı gösterilmiş ve menapoz yaşını öngörebileceği düşünülmüştür (48, 49).

Hipofizer FSH salınımını ovaryen peptid olan aktivinler de arttırmaktadır. İleri yaş menstrüel kadınlarda aktivin A artmaktadır (50, 51). FSH düzeylerindeki ilk artış birkaç yıl sonra E_2 düzeyinde ölçülebilir bir azalma yapacaktır (52, 53). Yaşla birlikte FSH düzeyleri arttıkça foliküler faz kısalırken LH düzeyi ve luteal faz değişmez (54). E_2 düzeyleri FSH'nın foliküler gelişimi uyarması ile erken dönemde yükselir (40). Ortalama 42 yaşında foliküler faz ve siklus uzunluğu en kısa dönemine ulaşmakta, sonraki 8- 10 yılda ortalama siklus uzunluk ve değişkenliği, ovülasyondaki azalma ile artmaktadır (54).



Şekil 2. Artan yaşla birlikte ovaryen folikül rezervindeki değişiklikler ve bunların hipotalamo- pitüiter düzenlemesi (Soules ve ark.'dan adapte edilmiştir (55)).

Ovaryen yaşlanma, primordial follikül havuzundaki progresif kayıptır. Menapozdaki over yetmezliği, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık, rekürren depresyon ve kognitif disfonksiyon gibi birçok önemli sağlık problemini de beraberinde getirir (56, 57, 58). Ek olarak ısı intoleransı ve sıcak basmaları da hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler (59).

Reprodüktif yaşlanmadaki anahtar nokta oosit sayısının azalmasının yanı sıra kalitesindeki düşüştür. Bu etki, yaşlı kadınlara genç kadınlardan yapılan oosit donasyonu ile elde edilen gebeliklerde gösterilebilir (4, 60, 61). Başarılı konsepsiyon olabilmesine rağmen yaşla birlikte abort oranları artar (31, 62). Geniş serili bir çalışmada 20- 24 yaş arası donör oositlerinde spontan abortus oranı % 14 iken, 35 yaş üzerinde bu oranın % 44'e yükseldiği saptanmıştır (63).

Artan yaşla birlikte anöploidi oranın arttığı saptanmıştır (64). Oosit anöploidisi primer olarak birinci mayoz sırasında eş kromatidlerin erken ayrılması sonucu (normal kromozomun yanına fazladan bir tek kromatid veya ikinci mayoz sırasında kromozomlarda ayrılmama) oluşabilir (64, 65, 66, 67). Yaklaşık 35 yaşına kadar anöploid oosit sıklığı % 10 iken, 40 yaşında % 30, 43 yaşında % 50 ve 45 yaşından sonra yaklaşık % 100'e yaklaşmaktadır (64). Anormal kromozoma bağlı abortus sıklığı 20 yaşına kadar % 35'in altında iken, 42 yaşın üzerinde % 80'e yükselmektedir (68). Kromatid birleşme ve ayrışması ile ilgili moleküler araştırmalar kohesinlere dikkati çekmekte bunların eş kromatidler arası birleşmeyi sağlayıp mayotik iğne formasyonunda mikrotübüllerin oluşturduğu çekme hareketini önleyen özel bir protein olduğunu göstermektedir (69, 70, 71, 72).

Mitokondri fonksiyonunun yaşla birlikte azalmasının oosit kalitesini düşürdüğü öne sürülmektedir (73, 74). Tüm mitokondriler maternal orijinlidir ve primordial germ hücresindeki mitokondri tüm oogenezis boyunca kalmaktadır.

Yaşlanma, mitokondrideki agregat birikiminin artışı ve mayoz II oositlerde sitoplazmik ATP konsantrasyonunun azalışı ile ilgilidir (75). Disfonksiyone, yaşlanmış mitokondrilerin kalıtımının, kromozomal anomali ve metabolik hastalık riskini arttırabileceği düşünülmektedir (73, 76).

Yakın zamanda yapılan, geniş kapsamlı Genome Wide Association (GWA) çalışmalarında ovaryen yaşlanma ve menapoz yaşı ile ilgili 19. kromozom ile ilişkili BRSK1, THEM224, SUV420H2, HSPBP1genlerini; 20. kromozom ile ilişkili TRMT6, MCM8 genlerini; 5. kromozom ile ilişkili UIMC1, ZNF346, HK3, UNC5A genlerini; 13. Kromozom ile ilişkili ARHGEF7 genini; 6. kromozomla ilişkili GCM2, SYCP2L genleri tespit edilmiştir (77, 78, 79). 24000 kadında 278 genin çalışıldığı Nurses Health çalışmasında da prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili genler saptanmıştır (80). Bunlardan en önemlileri büyüyen folüküllerin seçildiği primordial folükül havuzu ile ilişkili BMP15, GDF9 ve GPR3; folikül fonksiyonunu düzenleyen FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, CYP19 genleridir (81).

Faktör V Leiden ve apolipoprotein E-2 genlerinde en az bir mutant allel bulunması doğal menapoz yaşı ile ilişkili bulunmuştur (82, 83, 84). Erken vasküler hasarın sonucunda da erken menapoz görülmektedir (85, 86, 87, 88). Vasküler desteğin azalmasına bağlı olarak artan oksidatif stres intramitokondrial elektron dengesini bozmakta buna bağlı mitokondrial DNA stabilitesi bozulmakta, bu da sitokrom C ve mitokondrideki diğer apopitotik faktörleri tetiklemekte ve sonuçta hücre ölümü olmaktadır (89, 90, 91, 92, 93). Postmenapozal kadınlarda AMHR 2 (anti-müllerian hormon reseptör 2) genindeki polimorfizmin menapoz yaşı ile ilişkisini inceleyen çalışmada AMH sinyali azaldıkça, seçilen folikül sayısındaki inhibisyonun azalarak folikül kaybının artacağı saptanmıştır (94).

Yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin menapoz yaşına etkisi sınırlıdır. Birçok etmenin karşılaştırıldığı bir derlemede menapoz yaşına total etki % 3 olarak tespit edilmiştir (95). Yeni bir meta-analizde sigara içmenin menapoz yaşını 0.9 yıl düşürdüğü tespit edilmiştir (% 95 CI 1.58– 0.21) (96). Tersine alkol kullanımı ileri menapoz yaşı ile ilişkili bulunmuştur (97).

2.4. OVER REZERVİ

İnfertilite tedavisi alacak hastalarda tedavi şeklinin belirlenmesi ve elde edilecek başarı şansının tahmini için üreme fonksiyonları değerlendirilir. Kadınlarda over rezervi araştırılması ise başlangıçta İVF (in vitro fertilizasyon) öncesi kullanılırken daha sonraki yıllarda tüm infertil hastalara uygulanır hale gelmiştir. Over rezervinin tayini temel olarak İVF tedavilerinde gonadotropinlere yanıtı belirlemede faydalıdır. Over rezervinin sonuçlarından diğer beklentiler ise gebelik olasılığı hakkında bilgi vermesi; gerekiyorsa siklusun iptal edilerek maddi ve manevi zararların önlenmesidir. Over rezervi testleri hastaların hangi tedaviyi, hangi sürede alınacağının belirlenmesinde kullanılsa da, gonadotropinlere yanıt dışındaki beklentilerin etkinliği yönünde hali hazırda elde yeterli kanıt yoktur.

Oosit fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dır. Bu hormonlar, sitokinler (interlökin α, intelökin 6), inhibin, aktivin, C-kit ligand, fosfataz ve tensin analoğu (PTEN), AMH, büyüme faktörleri (transforme edici büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörü), steroidler ve oosit maturasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörlerinin varlığı gösterilememiştir; oositler üzerine olan etki daha büyük olasılıkla

granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler (EGF, VEGF, IGF- 2) ile sağlanmaktadır. Over fonksiyonları steroidojenik ortamdan da ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler androjen ve östrojen oranı özellikle önemlidir. Örneğin androjen/ östrojen oranı düşük olduğunda germinal vezikül yıkımı olur, oran yüksek ise folikül dejenerasyonu meydana gelir. Suprafizyolojik E_2 düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. LH hipersekresyonu, androjen üretimini arttırır ya da mayozun erken tamamlanması gibi patolojik durumlar da oosit fonksiyonlarını negatif yönde etkileyecektir (98).

Over rezervi bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla azalmakta, 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde genişlemiş perivitellin aralık, debri, ince zona pellusida gibi tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Rezerv azalmasının mekanizması tam bilinmemekle beraber çevresel faktörlerin etkisiyle, oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklusu bozulur ve mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaisizm, gebelik kayıpları ile sonuçlanabilir. Preimplatasyon genetik tanı çalışmalarında 35- 45 yaş arasındaki hastalardan elde edilen embriyolarda % 40 oranında kromozomal anomali izlenmiş, bunların % 76'sında anoploidi bulunmuştur (28). Prematür over yetmezliği (POF) etiyolojisinde de birçok teori öne sürülmüştür. Granüloza hücrelerine karşı oluşan otoantikorlar, bozulmuş anjiogenezis, patolojik apopitotik aktivite, otokrin ve parakrin faktörlerin etkisi bunlardan bazılarıdır. Ayrıca ailesel yatkınlık önemlidir ve genetik temeli de

olabilir. Gerçektende POF hastalarında sayısal ve yapısal kromozomal anomali görülme sıklığı artmış olarak bulunur (28).

2.5. OVER REZERVİNİN KULLANIM ALANLARI

Son 15 yılda, yaşlanma ve klinik sonuçlarını araştıran çalışmalar, ovaryen folikül havuzunun boyutu ve kalitesini tanımlayan üreme çağının sonlarında gebelik isteği olan hastalarda over rezervinin ölçümünün gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde bu konuda kullanılan birçok yöntemin tümünde infertil kadınların gelecekteki fekundabiliteleri veya tedavi başarısını ön görmede faydalı olması amaçlanmaktadır. Rezerv testlerinin kullanılabilirliği; en etkili ve kolay olarak, test sonuçları ile İVF siklus özellikleri ve sonuçlarının ilişkisiyle değerlendirilmektedir. Maliyet, lojistik, İVF riskleri ve çiftlerin prognozlarının belirlenmesinin; İVF sonuçları ile karşılaştırılması en önemli klinik ölçümlerden birisidir.

Tüm infertil kadınlara over rezerv testleri uygulanmalı mıdır? Gerçekte genç kadınlarda anormal testler nedeni açıklanamayan infertil kadınlar haricinde çok düşüktür. Tüm kadınlar için uluslar arası bir tarama programı yapılabilmekle birlikte, over rezervi testleri aşağıdaki özellikleri olan kadınlara uygulanmalıdır (99):

- 35 yaş üzerinde
- Ailede erken menapoz öyküsü olanlar
- Tek overi olan veya geçirilmiş over cerrahisi olanlar (kistektomi, drilling)
- Kemoterapi veya pelvik radyoterapi öyküsü olanlar
- Yaştan bağımsız olarak nedeni açıklanamayan infertil hasta grubu

- Sigara kullanımı olanlar
- Daha önce gonadotropinlere zayıf cevap vermiş olan hastalar
- YÜT ile tedavi planlanan hastalar (100).

2.6. OVER REZERV TESTLERİ

YÜT tedavisi planlanan olgularda over rezervini değerlendiren ve başarı şansını ön görmemizi sağlayan birçok hormonal ve sonografik belirteç mevcuttur. Endokrinolojik değerlendirmede uygulanan testler statik ve dinamik testler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

2.6.1. Statik testler

- Yaş
- Bazal serum FSH
- Bazal serum E_2
- Bazal serum inhibin B
- Anti-Müllerian Hormon
- Bazal FSH/ LH

2.6.2. Dinamik testler

- Klomifen sitrat challenge test (CCCT)
- GnRH agonist stimulasyon test (GAST)
- Eksojen FSH ovaryen rezerve test (EFORT)

2.6.3. Ultrasonografik Belirteçler

- Ovaryen hacim
- Bazal antral folikül sayısı
- Ovaryen stromal kan akımı
- Ovaryen biyopsi

2.6.1. Statik Testler

2.6.1.1. Yaş

Doğum kontrol yöntemlerinin uygulanmadığı nüfus üzerinde yapılan çalışmalar doğurganlığın 30 yaşından sonra azalmaya başladığını ve ortalama 41 yaşında ise infertilitenin geliştiğini göstermiştir (8). Galey-Fontaine tarafından yapılan bir çalışmada gebelik oranlarının anlamlı şekilde azalmaya başladığı eşik değer yaşının 36 olduğu gösterildi (101). Bu nedenle kadın yaşı 35'den yukarı ise altı ay, 40 yaşından yukarı ise üç ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama süresi yardımcı üreme teknikleri ile tedaviye başlamak için yeterlidir.

Bir kadının kronolojik yaşı hem nicelik hem de nitelik olarak over rezervi hakkında bilgi edinmenin en basit yoludur (4). Bir çok çalışmada yaş ile birlikte serum FSH seviyeleri, ortalama ovaryen volüm ve AFS arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (102, 103). Oosit sayıları ve kalitesi yaş artıkça azalmasına rağmen fertilite kapasitesi benzer yaştaki kadınlar arasında belirgin farklılık göstermektedir.

2.6.1.2. Bazal Serum FSH

Erken foliküler fazda ölçülen bazal FSH over rezervini belirlemek için kullanılan en basit ve yaygın testtir. Bazal değerler siklusun 2- 4. günleri arasında

bakılır. Değerler ilerleyen yaşla birlikte artmaya başlar. FSH' nın yüksek değerleri (10- 20 mIU/mL) ovaryen stimulasyona zayıf cevap ve gebelik oluşum şansının azalması ile ilişkilendirilmiştir (104). FSH > 10 mIU/mL eşik değeri olarak kullanıldığında yapılan analizlerde IVF sikluslarında kötü ovaryen cevabı önceden belirlemede (genellikle IVF uygulamalarında ≤ 3 oosit elde edilmesi kötü yanıt olarak tanımlanmaktadır –ESHRE) % 83 ile % 100 arasında spesifisiteye sahipken, sensivitenin % 10- 80 arasında değiştiği görülmektedir (105). Stimülasyona zayıf cevapta testin pozitif prediktif değeri özelikle yaşlı hastalarda daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada da 18 mIU/mL üzerindeki değerlerde % 100 spesifisiteyle canlı doğum elde edilmesinin mümkün olamayacağı gösterilmiştir (106). YÜT siklusuna kabul edilen 212 hasta üzerinde yapılan diğer çalışmada FSH ≥ 15 mIU/mL olan hastalardan daha az sayıda oosit aspire edildiği ve daha fazla siklus iptali izlendiği görülmüştür (107). Van der Steeg ve ark. 40 yaş altı ovulatuar subfertil kadınlarda yaptıkları bir çalışmada bazal FSH değerlerinin 8 mIU/mL'yi geçtiği olgularda spontan gebelik şansının düştüğünü tespit etmişlerdir (108).

Bazal FSH değerlerinin büyük oranlarda değişiklik gösteriyor olması klinisyenleri testin tekrar edilmesine yöneltmektedir. Tekrarlayan testlerde sürekli yüksek değerlerin elde edilmesi kötü prognozu gösterirken, 40 yaş altı kadınlarda yüksek değerin bir kez tespit edilmesi stimulasyona kötü cevap veya gebelik elde edilememesini predikte etmeyebilir. YÜT tedavisi için uygun FSH değerleri yakalamak amaçlı seri ölçümler yapılamasını destekleyen kısıtlı sayıda kanıt olduğu akılda tutulmalıdır (109).

Farklı genotipteki FSH reseptörleri bazal FSH düzeyi ve YÜT esnasında tedavide kullanılan gonadotropinlere verilen cevabın farklı olmasına neden olan

faktörlerden birisidir. FSH reseptör proteinin 680. pozisyonunda lokalize olan asparajin'in serin ile yer değiştirmesi sonucunda reseptör aktivitesi azalmakta, ovaryen rezervi normal olmasına rağmen FSH değerleri yüksek ölçülebilmektedir (110, 111).

Bazal FSH'nın kontrolü inhibin, aktivin, E_2, foliastatinler gibi birçok faktör tarafından düzenlendiğinden, ovaryen rezervin indirekt göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Sikluslar arası değişkenliğin fazla olması, sigara gibi dış etkenlerden etkilenmesi, laboratuarlar arasında kullanılan antikor testleri arasındaki farklılıklar ve belirgin olarak prediktif bir eşik değerinin olmaması bazal FSH ölçümünün klinik değerini azaltmaktadır (112, 113).

2.6.1.3. Bazal FSH/ LH Oranı

Siklusun 3. gününde yapılan testlerle belirlenen FSH/ LH oranının over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği artmış bir FSH/ LH oranının azalan over rezervinin göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (114, 115). FSH, LH'dan önce ya da over rezervinin azalmasından önce yükselmeye başladığından FSH/ LH oranındaki artış over yaşlanmasının ve over rezervindeki azalmanın ilk belirtisi olabilir. Üçüncü gün FSH değerleri normal bulunan olgularda FSH/ LH oranı > 3.6 olduğunda, bunun ovülasyon indüksiyonuna zayıf yanıtı belirlemedeki duyarlılığının % 85, özgüllüğünün ise % 95 olduğu belirtilmiştir (116).

2.6.1.4. Bazal Serum Estradiol

Siklusun 3. gününde yapılan bazal E_2 seviyesinin yardımcı üreme sikluslarında over cevabının bir prediktörü olabileceği dolayısıyla fonksiyonel

over rezervinin indirekt bir belirteci olduğu var sayılır. Evers ve ark.'nın yaptıkları ve hormon seviyesinin > 60 pg/mL olduğu durumlarda yüksek siklus iptali ve daha az sayıda oosit aspire edildiğini, çalışma bazal E_2 önemli bir prognostik belirleyici olduğunu göstermektedir (117). Fratterelli ve ark. estradiolün < 20 veya > 80 pg/mL olmasının siklus iptal oranını arttırdığını saptamıştır (118). Bununla birlikte başka bir çok çalışmada bazal E_2'nin over rezervini göstermesi açısından klinik olarak uygulanabilir olmadığı, foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon göstermediği ve gebelik oluşumunu ön görmediği gösterilmiştir (114, 119).

E_2'nin foliküler aktivitenin bir göstergesi olduğu kabul edilir. Ancak menstrüel siklusun erken döneminde artan E_2, foliküler gelişimin üçüncü gün ile uyumlu olamayacak şekilde ilerlemiş olduğunu düşündürebilir. Bu durum hızlı folikülogeneze bağlı olabildiği gibi, PKOS olduğu gibi her birinden az miktarda olmakla birlikte, çok sayıda antral folikül tarafından salgılandığı için artan östrojen düzeyini de gösteriyor olabilir.

Prediktif değerinin düşüklüğü ve yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip eşik değerinin olmaması nedeni ile tek başına bazal E_2'nin hastaları YÜT'e dahil etme kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir (120).

2.6.1.5. İnhibin B

İnhibinler, Transforming Growth Factor- β (TGF-β) ailesine mensup glikoprotein yapıdaki hormonlardır. Granüloza ve teka hücreleri tarafından salgılanırlar. İnhibin B pituiter düzeyde FSH salınımını inhibe eder (120, 121). 24- 40 yaş arası infertil kadın popülasyonunda yapılan çalışmalarda bazal inhibin B ile FSH arasında negatif, AFS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (122).

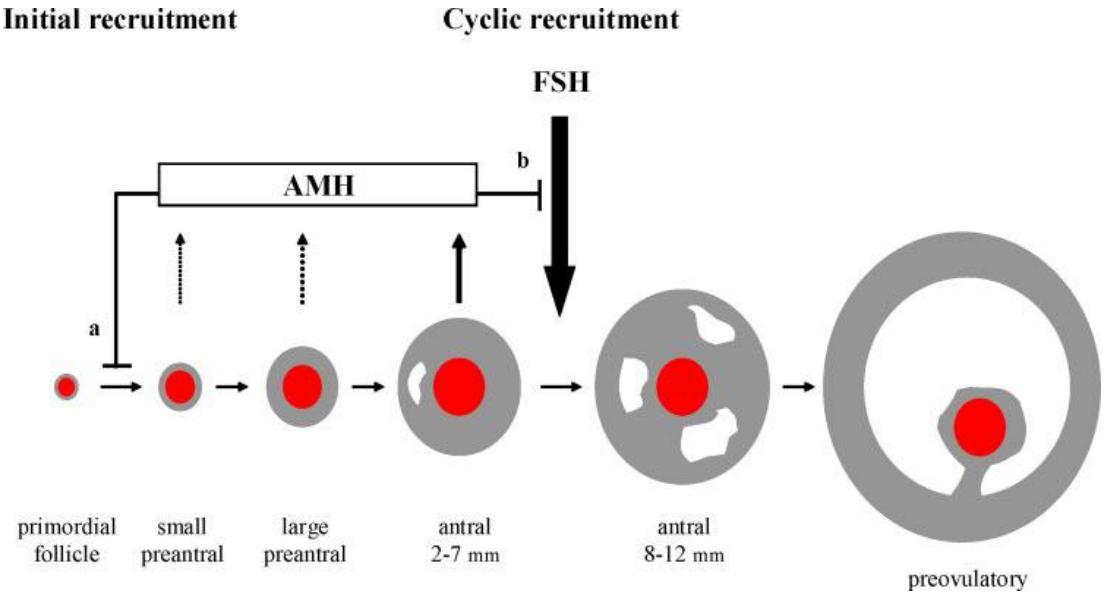
Seifer ve ark.'nın yaptığı çalışmada bazal FSH değeri normal olsa dahi bazal serum inhibin B değerleri azalmış olan hastalarda over cevabında azalma ve IVF'de kötü sonuçlar izlenmiştir. Ayrıca YÜT sikluslarında inhibin B düzeyleri ≥ 45 pg/mL olan hastalarda östrojen düzeyleri ve elde edilen oosit sayıları daha yüksek, inhibin B düşük olanlarda ise iptal oranları 3 kat daha fazla bulunmuştur (123).

İnhibin B için çalışmalarda değişik eşik değerler verilmiştir (40- 141 pg/mL). Her ne kadar inhibin B değerleri gonadotropin stimulasyonuna zayıf cevap veren kadınlarda normal cevap verenlerden daha düşük bulunsa da, 40- 45 pg/mL arası düzeyler eşik değer olarak alındığında zayıf over cevabını belirlemede spesifisitesi % 64- 90 arasında, sensitivitesi de % 40- 80 arasında bulunmuştur (109). Genel YÜT popülasyonunda pozitif prediktif değeri düşük (% 19- 22), negatif prediktif değeri ise yüksektir (% 95- 97). Düşük over rezervi olan popülasyonda ise pozitif prediktif değer % 83'lere ulaşmaktadır (124). Tüm bunlara karşın, gebelik oluşup oluşmayacağı konusunda ayırım yapamayacağı birçok çalışmada gösterilmiştir (109). Ovaryen rezervin saptanmasında rutin olarak inhibin B ölçümü önerilmemektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada bazal ve klomifen stimüle inhibin B konsantrasyonları değerlendirildiğinde diğer over rezerv testleri ile korele olduğu, İVF siklusunda gonadotropin stimülasyonuna overin vereceği cevabı ve gebeliği ön görmediği gösterildi (125).

2.6.1.6. Anti-Müllerian Hormon

Anti-Müllerian Hormon müllerian inhibing substance (MİS) olarak da bilinmektedir. TGF- β ailesine mensup 140 kDa büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıda bir hormon olup, dişi fetüste intrauterin hayatın 36. haftası

civarında granüloza hücreleri tarafından salgılanmaya başlayıp, menapoza kadar preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır (126, 127). Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinde sentezlenmektedir. Erkek embriyonun seksüel farklılaşması sırasında paramezonefrik kanalların regresyonundan sorumludur.



Şekil 3. Ovaryen folikül gelişiminde AMH'nın rolü (kırmızı alan oosit, gri alan granüloza hücreleri; a: primordial folikül, b: preovulatuar folikül; Broekmans ve ark.'dan alıntılandı (129)).

Gonadotropinden bağımsız foliküler büyüme safhalarında izlenen AMH salınımı, foliküler FSH'ya cevap verir hale gelinceye kadar (6- 8 mm oluncaya kadar) devam eder (129, 131). Atretik fokilüller ve teka hücreleri tarafından üretilmez.

İn vivo ve in vitro çalışmalar AMH eksikliğinde foliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH'dan yoksun fareler AMH mevcut farelerle

karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (132). Eksojen AMH'nın kültür ortamında granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını gösterilmişltir (133). Bu çalışmalar ışığında AMH'nın ovaryen foliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkmaktadır. Başka bir çalışmada ise AMH'nın farelerde birinci mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (134). AMH insan granülosa-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke ettiği ve foliküler sıvı konsantrasyonlarının granülosa hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (135, 136).

AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte granülosa hücreleri üzerinde AMH reseptörleri tespit edilmesi, ovaryen fizyolojide etkin rolü olduğunu düşündürmektedir (137). AMH'nın serine/threonine kinase reseptörlerini kullanan iki farkı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip 1, AMHR Tip 2). AMHR 2 mülleryan kanal mezenşiminde bulunmaktadır. Bu reseptörün fonksiyon bozukluğu, tıpkı AMH yokluğu gibi "kalıcı mülleryan kanal sendromuna" yol açabilmektedir. Ratlarda AMHR 2 granülosa ve teka hücrelerinde izlenmektedir.

AMH'nın salınımının gonadotropinden bağımsız oluşu diğer over rezerv testleri ile kıyaslandığında büyük bir avantajdır. Normal ovulatuar ve inferil kadınlarda ne siklus içinde ve ne de sikluslar arasında farklılık göstermez. Siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir (129, 138). İlerleyen yaşla birlikte primordial folikül havuzunun azalması ile AMH düzeyleri de düşer ve menapozla birlikte ölçülemeyen düzeylere iner.

İnfertilite tedavisi alan hastalarda AMH'nın YÜT sikluslarında over cevabını belirlemede mükemmel bir marker olduğuna dair çok sayıda çalışma

vardır (49, 138). Genel olarak düşük AMH değerleri YÜT tedavilerinde kesin prediktif olmamakla birlikte ovaryen stimulasyona kötü yanıt, düşük embriyo kalitesi ve kötü gebelik sonuçları açısından ilişkili bulunmuştur (139, 140).

AMH için bir eşik değer üzerinde fikir birliğine varılmamış olsa da 1 ng/mL altındaki değerler ovaryan stimülasyona zayıf yanıt, kötü embriyo kalitesi ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (105). Singer ve ark. kontrollü ovaryen stimulasyona zayıf yanıt veren hastalarda AMH ile bazal FSH düzeyleri arasında negatif lineer bir korelasyon olduğunu saptamış, AMH'nın 1 ng/mL değerinin FSH değeri olarak 10 mIU/mL'ye, 0.5 ng/mL'nin 15 mIU/mL'ye karşılık geldiğini öne sürmüşlerdir (141). Van Rooij tarafından yapılan bir çalışmada, logistik regresyon analizleri kötü ovaryen yanıtı predikte etmede AMH' nın serum FSH, inhibin B ve E_2'den daha iyi olduğunu, AMH ve AFS'nın ise neredeyse aynı prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (AUC= 0.85 vs AUC= 0.86) (49). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada kötü ovaryen yanıtlı olgularda AMH, AFS düzeyleri düşük, yaş ve bazal FSH yüksek bulundu. Kötü ovaryen yanıtı predikte etmede en etkin parametrenin bazal AFS olduğu saptandı (142).

AMH özelikle YÜT uygulanan popülasyonda ve azalmış over rezervi açısından yüksek riskli kadınlarda gelecek vaat eden bir tarama testi gibi görünmektedir. Düşük AMH eşik değerlerinin kötü ovaryen yanıt öngörmede oldukça spesifik olduğu ancak gebelik şansını yansıtmadığı genel olarak kabul edilmektedir. Azalmış over rezervi açısından düşük riskli hastalarda AMH'nın tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir.

2.6.2. Dinamik Testler

2.6.2.1. Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT)

Üçüncü gün bazal FSH ölçümünü takiben siklusun 5- 9 günleri arası 100 mg/gün klomifen sitrat verilir, 10. gün FSH değeri tekrar ölçülür. İleri yaştaki kadınlarda daha az sayıda folikül kohorta girecek, daha düşük E_2 ve inhibin B üretilecek ve klomifenin indüklediği FSH salınımı üzerine daha az negatif feedback etkisi olacaktır. Dolayısıyla azalmış over rezervi olan hastada anormal FSH artışı izlenecektir. Siklusun 10. günü FSH değerleri 3. gün FSH değerleri ile kıyaslandığında sensitivitesi daha yüksek, spesifisitesi daha düşüktür (49). Son dönemde yapılan bir derlemede 10. gün FSH değerleri 10- 22 mIU/mL arasında değişen kadınlarda CCCT'nin YÜT'e kötü ovaryen cevap ve gebeliği ön görme gücü araştırılmış, 10. gün FSH değerinin kötü ovaryen yanıtı ön görmede sensitivitesi % 35- 93, spesifisitesi % 47- 98 bulunmuştur. Tedavinin gebelikle sonuçlanmamasını ön görmede ise sensitivite % 13- 66, spesifisite % 67- 100 olarak bulunmuştur (49). 35 yaş üstü kadınlarda anormal yanıt insidansı yüksektir. Yüksek FSH değerleri olanların % 85'inde ovaryen stimulasyona kötü yanıt elde edilmiştir (143). Kliniğimizde 56 İVF hastası ile yapılan çalışmada CCCT ovaryen rezerv ve İVF sikluslarında gonadotropin cevabını predikte etmede daha sensitif bulunmuştur. CCCT ve transavajinal ovaryen ölçümler İVF sikluslarında kötü ovaryen yanıtı ve siklus iptallerini predikte etmede kullanılabilir (125).

2.6.2.2. GnRH Agonist Stimulasyon Test (GAST)

Siklusun 2.veya 3. günü yapılan 1 mg leuprolid asetatı (subkutan) takiben 24 saat sonra E_2, inhibin B, FSH ve LH'da oluşan değişiklikleri baz alır. E_2'deki

artış foliküler kohortun büyüklüğü ile ilişkilidir. Eğer kohort over rezervi düşük olanlardaki gibi küçükse E_2'deki artış da daha az olacaktır. Ravhon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bazal ve GAST sonrasındaki inhibin B değerleri toplamı ve E_2 değişiminin KOH'a verilen yanıtla ilişkili olduğu gösterilmektedir (144). Test süresince artan E_2, YÜT sikluslarında over cevabı ile ilişkili görünse de (141, 145, 146), pahalı bir test oluşu yaygın olarak kullanımını engellemektedir (147).

2.6.2.3. Eksojen FSH Ovaryen Rezerve Test (EFORT)

Siklusun 3. günü 300 IU rekombinant FSH'nın subkutan olarak verilmesini takiben 24 saat sonra E_2 ve inhibin B artışının tespitine dayanır (103). Kwee ve ark. 110 YÜT siklusunda yaptığı çalışmada over cevabını belirlemede CCCT ve EFORT'u karşılaştırılmış, EFORT sonrası inhibin B ve E_2 artışı maksimum ovaryen stimulasyon sonrası oluşan total folikül sayısını belirlemede CCCT'den daha iyi performans sergilediğini bulmuşlardır (148). Fakat GAST'da olduğu gibi pahalı oluşu ve gonadotropinlere bağlı yan etkiler göz önüne alındığında testin kullanımı sadece seçilmiş bazı vakalar için uygun olacaktır.

2.6.3.Ultrasonografik Belirteçler

2.6.3.1. Over Volümü

Transvajinal ultrasonografik ölçümlerle elde edilen over volümünün KOH'a yanıt ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (100). Her iki over hacminin de düşük olduğu (< 3 cm^3) durumlarda YÜT sikluslarında iptal oranı yüksektir.

Tek over boyutunun premenapozal infertil kadınlarda azalan over rezervinin ve YÜT uygulanan hastalarda da overin cevap yeteneğinin iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (149). Bazı çalışmalarda infertil hastaların yaşı ile over hacmi arasında anlamlı bir negatif korelasyon gösterilmiştir (150, 151). Christensen ve ark. 14- 45 yaş arasındaki sağlıklı popülasyonda over hacminin yaşla ilgisinin olmadığını bildirmiştir (152). Tepper ve ark. ise over hacmi ile yaş arasındaki ilişkinin reprodüktif dönemde değil postmenapozal dönemde daha güçlü olduğunu saptayarak over hacmi ölçümünün tek başına bir over rezerv testi olarak kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir (153). Kliniğimizde 56 infertil hasta ile yapılan çalışmada kötü ovaryen yanıtı ön görmede ovaryen volüm ölçümünün yaş ve bazal hormon ölçümlerinden (FSH ve inhibin B) daha iyi olduğu saptanmıştır (125).

2.6.3.2. Bazal Antral Folikul Sayısı

AFS erken foliküler fazda transvaginal ultrason ile tespit edilen 10 mm'den küçük çapa sahip foliküllerin sayısı olarak tanımlanır (104). Kliniğimizde 180 fertil kadın ile yapılan çalışmada AFS'nin reprodüktif durumu bazal hormon düzeyleri ile korele ve ovaryen volüm ölçümünden daha iyi olduğunu saptamıştır (154). AFS'nin KOH (kontrollü ovaryen hiperstimulasyon) protokollerinde toplanan oosit sayısının, YÜT'de de gebelik kaybının iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir (155, 156). Kompleks endokrinolojik testler ile ya da over volümü ölçümleri karşılaştırıldığında, zayıf veya aşırı KOH cevabının ön görülmesinde AFS en az bu testler kadar prediktif değere sahiptir. Over rezervinin ve over cevap yeteneğinin değerlendirilmesinde de AFS'nin AMH kadar değerli olduğu gösterilmiştir (157). Kliniğimizde İVF hastaları ile yapılan bir çalışmada yaş ve

AFS'nin klinik gebeliği ön görmede (FSH, inhibin B, ovaryen völümden) daha iyi olduğu saptandı (125). Genel olarak bakıldığında literatürde AFS'nin over rezervini göstermedeki değeri konusunda bir görüş birliği olduğu dikkat çekmektedir. Bu açıdan bakıldığında ve rutin jinekolojik muayene sırasında kolaylıkla uygulanabilir olması göz önünde bulundurulduğunda YÜT uygulanan tüm hastalarda over rezervinin değerlendirilmesi açısından AFS ölçümün yapılması uygun bir yaklaşımdır. 5 mm ve daha büyük çaptaki AFS'nin 5 veya daha fazla olduğu durumlarda stimülasyona over yanıtının daha iyi olduğu ve daha yüksek gebelik oranlarının elde edildiği bildirilmiştir (158). AFS'nin yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bu azalma 7 yaşından önce yılda % 4.8, sonrasında ise % 11.7 olarak ölçülmüştür (103). Chang ve ark. tarafından yapılan çalışmada bazal AFS sayısı <4, 4- 10 ve >10 olarak gruplandırılmış; bu üç grupta sırasıyla siklus iptal oranları % 68.8, % 5.3, % 0 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada AFS artıkça gebelik oranlarının artığı AFS < 4 olan olgularda gebelik elde edilmemiştir. AFS, bazal FSH, E_2, inhibin B, total over hacmine göre kötü over yanıtını ön görmede daha etkindir (159).

2.6.3.3. Ovaryen Stromal Kan Akımı

Ovaryen kan akımı doğal ve stimüle sikluslarda incelenmiş ve yaş ile preovulatuar perifoliküler kan akımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (160). Başka bir çalışmada erken foliküler fazda artmış foliküler vaskülarizasyon saptanan hastalarda gebelik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (161). Son dönemde yapılan bir metaanalizde ise ovaryen kan akımın değerlendiren her çalışmada farklı kaynaklı bir akım parametre kullanıldığı için, over rezerv testi

olarak klinik değeri konusunda net çıkarımlar yapılamamaktadır (162). Bu yüzden YÜT sikluslarına alınacak hastalarda tercih edilmemektedir.

2.6.3.4. Ovaryan Biyopsi

Birim hacimdeki over korteksinde bulunan folikül sayısı folikül yoğunluğunu göstermektedir. Overden biyopsi alınarak folikül yoğunluğunun over rezervini göstermek için kullanılabileceği düşünülmüş, ancak Lambalk ve ark. yaptığı çalışma ile over rezervini göstermede faydası olmadığını göstermiştir (163). İnvazif bir işlem olmasının yanında over korteksinde foliküller homojen dağılmadığı ve fertilite üzerine işlemin kendisinin olumsuz etkileri olabileceğinden rutin olarak önerilmemektedir.

2.7. KOMBİNE OVARYEN REZERV TESTLERİ

Tek başına hiçbir ölçüm yönteminin % 100 sensitivite ve spesifisitesinin olmamasından dolayı, test karakteristiklerini geliştirmek için biyokimyasal ve görüntüleme testleri kombine edilmiştir. Ancak birden fazla test ölçüm sonucunu kombine etmenin ve bir prediktif model oluşturmanın test karakteristiklerini değiştirmediği görülmüştür (159, 164). Ayrıca kombine testler yetersiz over rezervi tanısında tarama maliyetini arttırmıştır. AMH, inhibin B ve AFS'nin 3 boyutlu değerlendirilmesi ve ovaryen volümün kombine edilmesi ile hazırlanan prospektif analiz sonucuna göre sadece AFS ve AMH kötü ovaryen yanıtı predikte edebilmektedir ve bu prediksiyon her bir test yönteminin tek başına sağladığından fazla değildir (166). (Tablo 1)

Tablo1. Ovaryen rezerv belirteçlerinin öngörücü değerleri

Ovaryen Rezerv Testi	İstenen Sonuç	Uygun Olmayan Sonuç
Yaş	<35	≥35
D3 FSH (mIU/mL)	<10	≥10
D3 E_2 (pg/mL)	<75	≥75
AMH (ng/mL)	≥1.0	<1.0
D3 İnhibin B (pg/mL)	>45	≥45
AFS	≥5	<5
Ovaryen Vaskülarite	Düşük pulsatilite indeksi	Yüksek pulsatilite indeksi
Ovaryen Volüm (cm^3)	≥3	<3
CCCT (FSH mIU/mL)	<12	≥12
GAST	Erken E_2 flare	Persiste E_2 yüksekliği veya cevapsız

2.8. KÖTÜ OVARYEN YANITLI OLGU KRİTERLERİ:

Kötü yanıtın tanımı çeşitlilik göstermektedir. HCG uygulama günü 3- 5'in altında folikül sayısı (166, 167), toplanan oosit sayısının 4 ve 6'nın altında olması (168), siklustaki en yüksek E_2 düzeyinin 300- 500 pg/mL altında olması (169, 170), stimulasyonun beşinci günün E_2 düzeyinin 100 pg/mL'nin altında olması (171) gibi tanımlar yapılmış ve bu parametrelerin kombinasyonları çeşitli yazarlarca kullanılmıştır. ESHRE'nin kötü over yanıtı çalışmalarında ortak bir dil sağlamak amacı ile 2011 yılında Bologna'da yaptığı konsensus toplantısında üç özellik ön plana çıkarılmış ve bunlardan en az ikisinin varlığının kötü over yanıtını (poor ovarien response- POR) tanımladığı neticesinde birleşilmiştir. Bunlar:

(i) İlerlemiş kadın yaşı (≥ 40) veya POR için herhangi bir risk faktörünün varlığı,

(ii) Daha önce yaşanmış bir POR siklusunun varlığı (geleneksel stimulasyon protokolü ile birlikte ≤ 3 oosit),

(iii) Anormal ovaryen reserv testi (örneğin AFS 5– 7 folikül ya da AMH 0.5 –1.1 ng/mL) ise.

Maksimum dozla yapılmış 2 ayrı denemede de POR varlığı ilerlemiş kadın yaşı veya over rezerv testi olmadan da bir hastada kötü over yanıtı için yeterli kabul edilmiştir (172).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışma grubunu Kasım 2008 ile Nisan 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Tüp Bebek Merkezine başvuran ve infertilite değerlendirmeleri sonucunda IVF tedavisi planlanan infertil hastalar ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum. Polikliniğine Haziran 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında, değişik yakınmalarla başvuran fertil hastalar oluşturdu. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Tüp bebek tedavisi için başvuran çiftler ve polikliniğe muayene için başvuran hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onam alındı. İnfertil grubu oluşturan hasta populasyonunu 2009 yılında Prof.Dr. Mehmet Erdem danışmanlığında Dr. Fırat Mutlu tarafından yapılan "Yardımcı Üreme Teknikleri ile Tedavi Edilen Olgularda Anti Mülleryan Hormon Düzeyinin Kötü Over Yanıtı Belirlemedeki Tanısal Değeri" adlı tez çalışmasına temel teşkil eden 98 vaka ile, bu çalışma tamamlandıktan sonra prospektif olarak toplanan 79 vaka oluşturdu. Bu tez çalışması için Gazi Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu diğer çalışmanın verilerinin de kısmi olarak kullanılmasında etik olarak sakınca olmadığına karar vermiştir. Etik kurul izin belgesi ekte sunulmaktadır (Ek - 1).

3.2. ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışmaya alınan İVF hastalarının genel ve fizik jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra infertiliteye neden olan faktörlerin araştırılması için uygun testler yapılmıştır. Tubal faktör HSG ile değerlendirilmiştir. Belirgin erkek

faktörü olan hastalarda tubal faktör için ayrıca değerlendirilme yapılmamıştır. Erkek faktörün değerlendirilmesi için hastaların eşlerine Androloji laboratuarında sperm analizi yapılmıştır. Normoovulatuar hastalarda menstrual siklusun 21. günü serumda P düzeyine belirlemek amacıyla venöz kan alınmış; ayrıca menstrual siklusun 3.gününde serumda bazal FSH, LH, E_2, düzeylerine, tiroid fonksiyonları ve prolaktin düzeylerini belirlemek amacıyla venöz kan alınmıştır. Servikovajinal smear, kan grubu ve Rh tayini ve tam kan sayımı, HBs antijen, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV antikor testleri rutin olarak tüm hastalara yapılmıştır. AMH dışındaki kan örnekleri her hasta için ayrı olarak biyokimya laboratuarında çalışılırken, AMH analizi için bazal kan örneklemesi yapılırken ayrıca polypropilen tüplere kan alınarak 2000 devir/dakikada santrifüj edilmiş ve -60˚C' de daha sonra çalıştırılmak üzere saklanmıştır.

Herhangi bir sebeple polikliniğimize başvuran ve en az 1 yaşayan çocuğu olan hastalardan ise menstrüel siklusun üçüncü gününde serumda bazal FSH düzeyini belirlemek amacıyla venöz kan alınmıştır. FSH için kan örnekleri her hasta için ayrı olarak biyokimya laboratuarında çalışılırken, AMH analizi için bazal kan örneklemesi yapılarak polypropilen tüplere kan alınmış, 2000 devir/dakikada santrifüj edilmiş ve -60˚C' de daha sonra çalıştırılmak üzere saklanmıştır. Tüm hastalara siklusun erken foliküler fazında (menstrüasyonun 2 veya 3. günü) bazal transvajinal ultrasonografi yapılmış ve uterus boyutları, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçülmüştür.

İnfertil Hastalarda Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 18-42 yaşlar arasında olması
2. Klinik ve biyokimyasal olarak PKOS tanısı almamış olması
3. Tiroid, adrenal gibi diğer endokrin bozuklukların olmaması

4. Geçirilmiş over cerrahisi olmaması
5. Ultrasonografik inceleme esnasında ovaryen kist veya kitle saptanmamış olması

Erkek faktörü- azospermi tanısı alıp TESE işlemi sonrasında sperm elde edilen ve embriyo transferi yapılan hastalar da çalışma grubuna alınmıştır. Bu özelliklere sahip ve IVF tedavisi uygulanıp, embriyo transferi kötü ovaryen yanıt dışında bir nedenle yapılamayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Fertil Hastalarda Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 18-44 yaşlar arasında olması
2. Düzenli menstrüel siklusların olması (25- 35 gün; sikluslar arası fark < 5 gün)
3. Yaşamın herhangi bir döneminde en az bir canlı doğum yapmış olması
4. Klinik ve biyokimyasal olarak PKOS tanısı almamış olmak
5. Tiroid, adrenal gibi diğer endokrin bozuklukların olmaması
6. Geçirilmiş over cerrahisi olmaması
7. Steroidal kontraseptif yöntem kullanmaması
8. Ultrasonografik incelemede kist veya kitle saptanmamış olması, bu şartları sağlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. HORMON ÖLÇÜMLERİ

FSH ölçümleri serumda kantitatif olarak "Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay" (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) gerçekleştirilmiştir. En düşük ölçülebilen FSH düzeyi 0.05 mlU/mL olup, intraassay değişkenlik (CV) % 2.6 ve interassay değişkenlik (CV) % 3.3 olarak bildirilmiştir.

AMH ölçümleri kantitatif olarak "Enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, U.S.A) gerçekleştirildi. Ölçülebilir en düşük AMH değeri 0.017 ng/mL olarak tespit edilmiş olup 0.144 ng/mL'de intra-assay değişkenlik (CV) % 4.6 inter-assay değişkenlik % 5.2 olarak bildirilmiştir.

3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

Tüm infertil ve fertil hastalara tedavi öncesi siklusun erken foliküler fazında (menstrüasyonun 2 veya 3. günü) bazal transvajinal ultrasonografi yapılmış ve uterus boyutları, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçülmüştür. Bazal sonografik değerlendirme ve folikül gelişimi takibi tüm hastalarda GE Logiq 200 Alpha Ultrasound Machine (6.5 MHz Microconvex) vajinal prob kullanılmıştır.

3.5. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 11.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tüm veriler ortalama ± SD şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri parametrik testlerden t-test ve nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Over rezervi ile ilişkili değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Birden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılması ANOVA testi ile yapılmış, gruplar arası farklar Bonferroni düzeltilmesi ile değerlendirilmiştir**.** Tüm karşılaştırmalarda $p< 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2008 Kasım ile 2010 Nisan ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Tüp Bebek Merkezine başvuran ve infertilite değerlendirmeleri sonucunda IVF tedavisi planlanan 177 olgu infertil grubu oluştururken, Haziran 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'na çeşitli jinekolojik yakınmalarla başvuran, en az bir çocuğu olan ve hasta seçim kriterlerine uyan 162 olgu da fertil grubu oluşturmuştur. Çalışma gruplarındaki hastaların yaş ve gebelik özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan grupların yaş ve önceki gebelik ile ilgili verileri

	Fertil Grup Ortal. ±SD (min-maks)		**İnfertil Grup Ortal. ±SD (min-maks)**		**P**
Yaş (yıl)	31.7 ± 6.9	18- 44	32.9 ± 5.6	19- 44	>0.05
BMI (kg/m²)	25.2 ± 3.6	18- 31	25.0 ± 4.5	18- 40	>0.05
Gravide	3 ± 1.81	1- 9	0 ± 0.34	0- 2	
Parite	2 ± 0.94	1- 6	0 ± 0.07	0- 1	
Abortus sayısı	1 ± 1.28	0- 6	0 ± 0.34	0- 2	
Yaşayan çocuk sayısı	2 ± 0.95	1- 6	0 ± 0.0	0- 0	

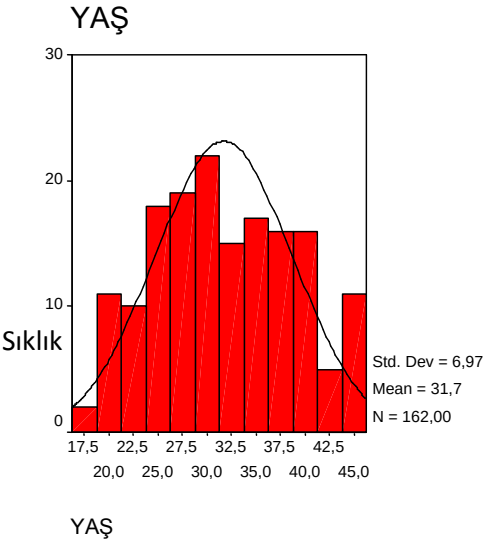
İnfertil grup ile fertil grup arasında yaş, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0.05). Fertil grubun ortalama gravidesi 3 (± 1.8), paritesi 2 (± 0.94) ve yaşayan çocuk sayısı ortalama 2 (± 0.9) olarak saptanmıştır. İnfertil grup hiç doğum yapmamış primer infertil hastalardan

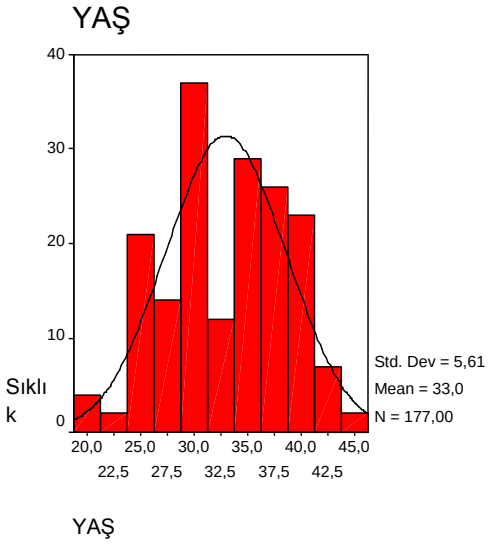
oluştuğundan iki grup arasında gebelik verileri açısından istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen fertil ve infertil hastaların yaşlarının normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek amacıyla çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) testleri uygulanmış ve elde edilen veriler Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastaların yaşlarının dağılımları ayrıca histogram çizimleriyle gösterilmiştir (Şekil 4, 5). Fertil grup ve infertil grubun yaşlarına ait çarpıklık katsayıları sırasıyla 0.05 ve -0.13 olarak tespit edilmiştir. Bu da dağılımın simetrik olduğunu göstermektedir. Fertil ve infertil grupların basıklık değerleri sırasıyla -0.96 ve -0.78 olarak tespit edilmiş, ancak aralarında fark tespit edilmemiştir.

Tablo 3. Fertil ve İnfertil Hastaların Yaş Dağılımlarının Çarpıklık (Skewness) ve Basıklık (Kurtosis) Değerleri

	Yaş	**Çarpıklık (Skewness)**	**Basıklık (Kurtosis)**
Fertil Grup	31.7 ± 6.9	0.05	-0.96
İnfertil Grup	32.9 ± 5.6	-0.13	-0.78





Şekil 4. Fertil Grubun Yaş Dağılımı **Şekil 5.** Infertil Grubun Yaş Dağılımı

Fertil ve infertil grupların sonografik ve hormonal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmektedir.

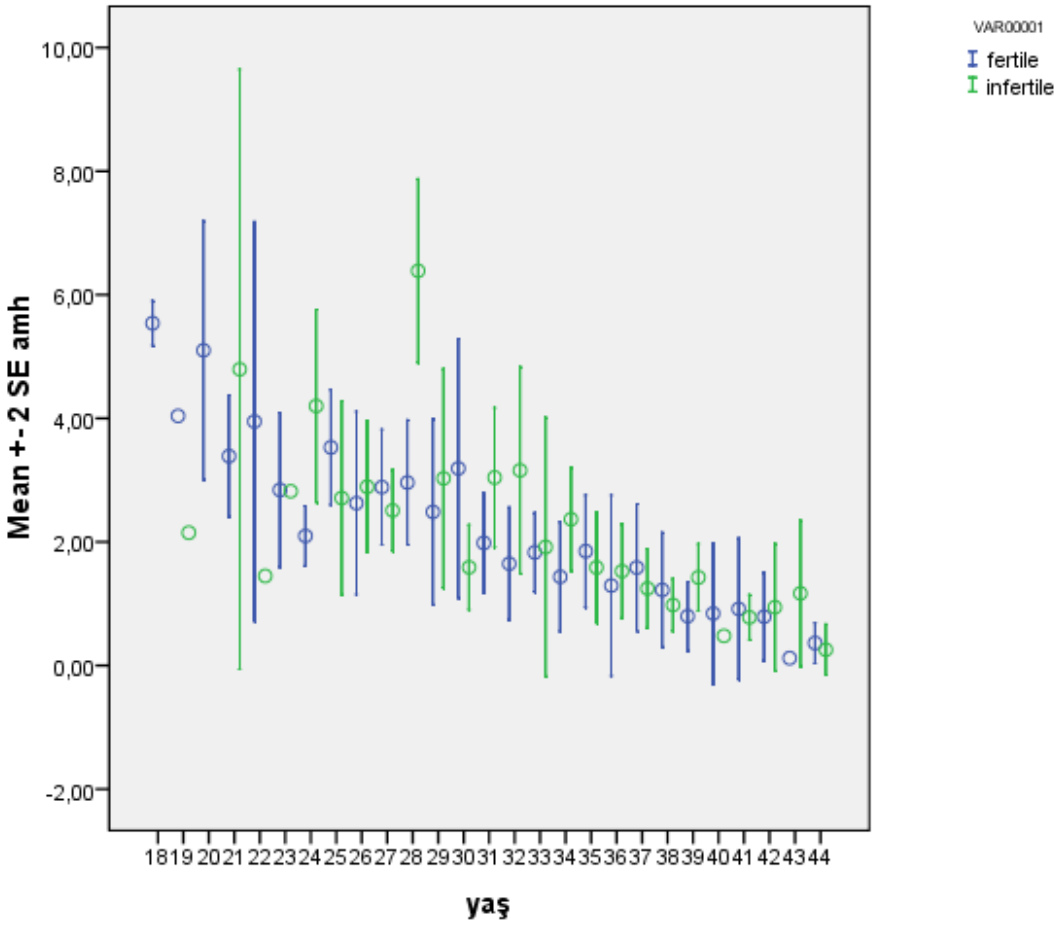
Tablo 4. Fertil ve infertil grupların demografik, sonografik ve hormonal özelliklerinin karşılaştırılması

	Fertil Grup (n=162)	**İnfertil Grup (n=177)**	***p***
Bazal FSH (mIU/mL)	6.5 ± 4.3	8.2 ± 7.1	<0.05
AMH (ng/mL)	2.12 ± 1.7	2.18 ±1.9	>0.05
Bazal AFS	8.4 ± 4.9	8.5 ± 5.3	>0.05

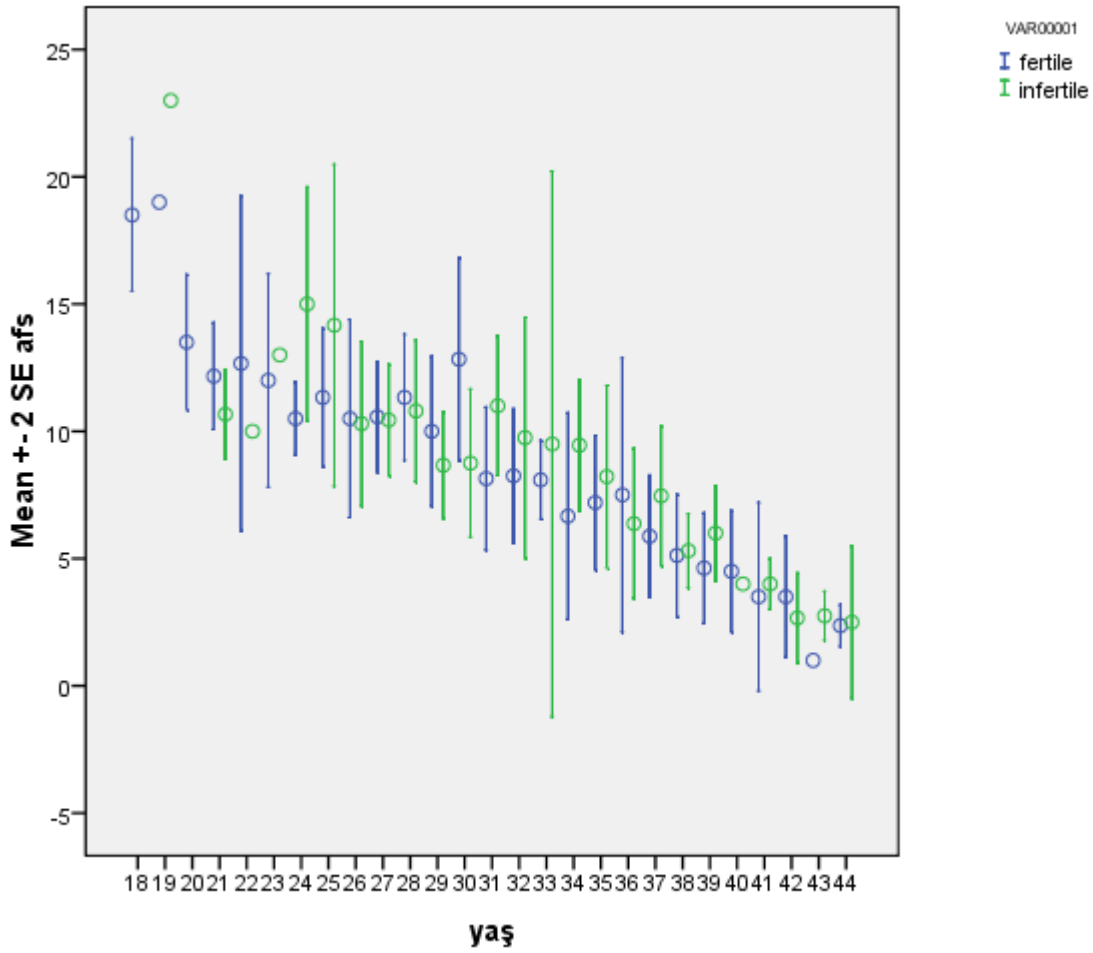
İnfertil grup ile fertil grup arasında bazal antral folikül sayısı ve AMH düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p<0.05), bazal FSH düzeylerinin fertil gruba göre infertil grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (6.5 ± 4.3 vs 8.2 ± 7.1, p< 0.05).

Hastalar yaş gruplarına göre önce < 30 yaş, 30- 39 ve ≥ 40 yaş olmak üzere üç gruba ayrılmış ve ortalama AMH ve AFS sayılarının her üç yaş kategorisinde fertil ve infertil grupta farklı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Ortalama bazal FSH değerlerinin 40 yaş üzerinde farklı olmadığı, ancak 30- 39 yaş grubunda infertil grupta (8.7± 8.7 mIU/mL) fertil gruba (6.1 ± 2.9) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). 30 yaş altındaki hastalarda da ortalama bazal FSH değerlerinin infertil grupta (6.5± 2.2 mIU/mL) fertil gruba (4.8 ± 1.6) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

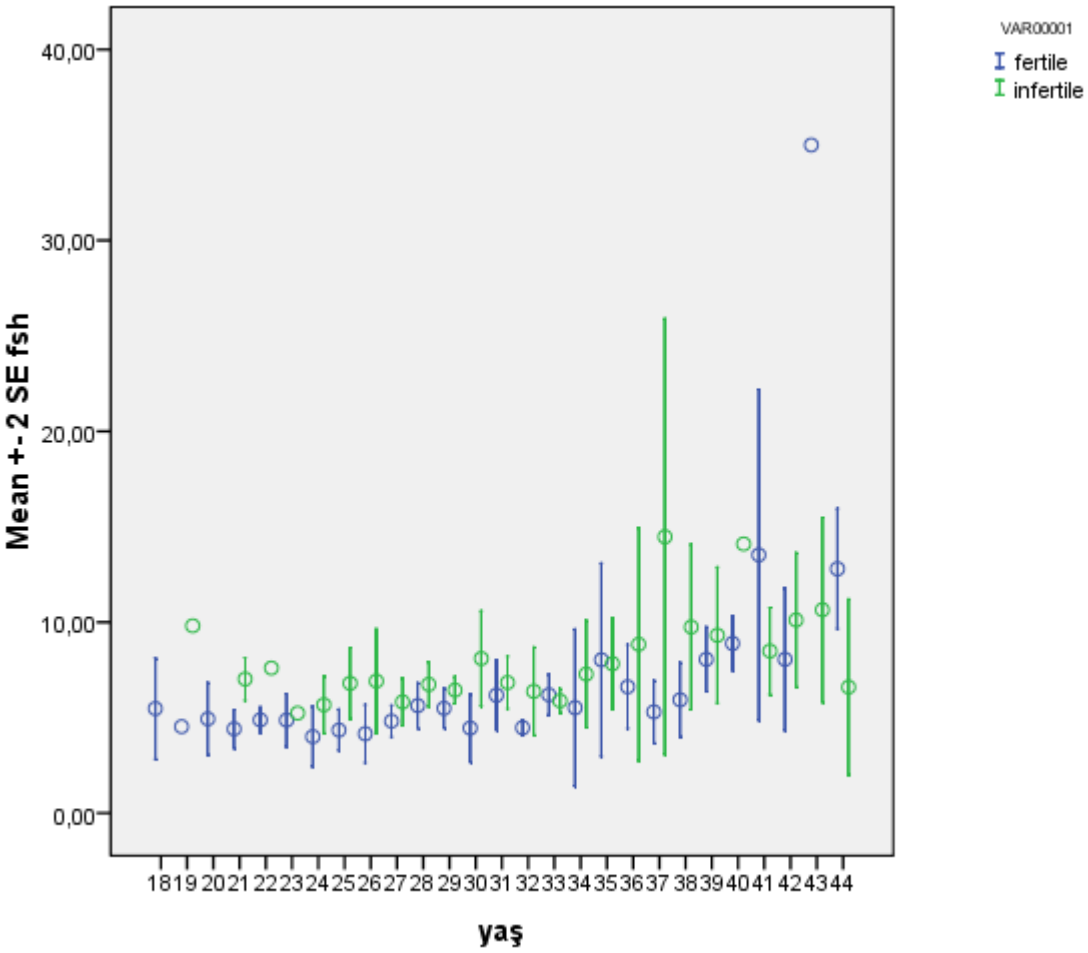
Her iki gruptaki olguların yaşla over rezerv testleri ortalama değerlerinin yaşa göre dağılımı Şekil 6- 7 ve 8'de gösterilmiştir. Her üç testin dağılımının da belirgin farklılık göstermediği gözlenmektedir.



Şekil 6. AMH'nın yaşa göre dağılımı



Şekil 7. AFS'nin yaşa göre dağılımı



Şekil 8. FSH'nın yaşa göre dağılımı

Tüm çalışma grubundaki hastaların yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonlar tablo 5'de gösterilmiştir

Tablo 5. Tüm çalışma grubunda yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	b FSH **r** ***p***	**AMH** **r** ***p***	**b AFS** **r** ***p***
Yaş	.308 .000	-.519 .000	-.590 .000
b FSH		-.320 .000	-.404 .000
AMH			.687 .000

b FSH; bazal folikül stimulan hormon, AFS; bazal antral folikül sayısı; AMH;anti mülleriyan hormon

Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde; yaş, bazal FSH ile pozitif korelasyon göstermekte iken (r: 0.308; $p< 0.001$) AMH ve antral folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (r: -0.519; $p< 0.001$; r: -0.590; $p< 0.001$). Bazal FSH, AMH ve antral folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (r: -0.320, $p< 0.001$; r: -0.404, $p< 0.001$). AMH ve antral folikül sayısı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır (r: 0.687, $p< 0.001$).

Çalışmaya alınan fertil gruptaki hastaların yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonlar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Fertil grupta yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	b FSH **r** ***p***	**AMH** **r** ***p***	**b AFS** **r** ***p***
Yaş	.501 .000	-.600 .000	-.684 .000
b FSH		-.445 .000	-.535 .000
AMH			.831 .000

b FSH; bazal folikül stimulan hormon, AFS; antral folikül sayısı; AMH;anti mülleriyan

Fertil grupta yaş, bazal FSH ile pozitif korelasyon göstermekte iken (r: 0.501, $p< 0.001$) AMH ve antral folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (r: -0.600, $p< 0.001$; r: -0.684, $p< 0.001$). Bazal FSH, AMH ve antral folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (r: -0.445, $p< 0.001$; r: -0.535, $p< 0.001$). AMH ve antral folikül sayısı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır (r: 0.831, $p< 0.001$).

Çalışmaya alınan infertil gruptaki hastaların yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. İnfertil grupta yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	b FSH **r** ***p***	**AMH** **r** ***p***	**b AFS** **r** ***p***
Yaş	.186 .015	-.457 .000	-.509 .000
b FSH		-.271 .000	-.355 .000
AMH			.575 .000

b FSH; bazal folikül stimulan hormon, AFS; antral folikül sayısı; AMH;anti mülleriyan hormon

İnfertil grupta yaş, bazal FSH ile pozitif korelasyon göstermekte iken (r: 0.186, p= 0.015) AMH ve antral folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelayon göstermektedir (r: -0.457, p< 0.001; r: -0.509, p< 0.001). Bazal FSH, AMH ve antral folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (r: -0.271, p< 0.001; r: -0.355, p< 0.001). AMH ve antral folikül sayısı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır (r: 0.575, p< 0.001).

Çalışmaya alınan 177 infertil olgunun 51'inde İVF tedavisi sonucunda devam eden gebelik oluştuğu saptanmıştır. YÜT sonrasında gebelik oluşan 51 hasta, tedaviye rağmen gebelik oluşmayan 126 hasta ve fertil gruptaki hastaların yaş, FSH, AMH ve AFS değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma alt grupları arasında yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayılarının karşılaştırılması

	Grup I Fertil (N:162) (Min- Maks)	**Grup II İnfertil (Gebelik yok) (N:126) (Min- Maks)**	**Grup III İnfertil (Gebelik var) (N:51) (Min- Maks)**	***p***
Yaş (yıl)	31.7± 6.9 [a] (19- 44)	33.9 ± 5.6[b] (21- 44)	30.5 ± 4.8 (19- 39)	0.001
bFSH (mIU/mL)	6.5 ± 4.3 [a] (0.5- 35)	8.8 ±8.1[b] (0.7- 73)	6.5 ± 2.3 (2.0- 15)	0.003
AMH (ng/mL)	2.1 ±1.7 [c] (0.07- 7.99)	1.8 ±2.1[b] (0.05- 9.6)	3.1 ±2.3 (0.9- 9.2)	0.001
AFS	8.5 ± 4.9 (1- 20)	7.8 ±5.4[b] (1- 27)	10.4±4.6 (2-23)	0.009

FSH; bazal folikül stimulan hormon, AFS; antral folikül sayısı; AMH; anti müllerian hormon

[a] $p< 0.05$, vs Grup I vs Grup II

[b] $p < 0.01$, Grup II vs Grup III

[c] $p< 0.01$, Grup I vs Grup III

IVF tedavisi ile gebelik oluşmayan infertil hastaların fertil gruba göre istatistiksel anlamlı olarak şekilde daha yaşlı olduğu bulunmuştur ($p< 0.05$). Tedavi sonucunda gebelik oluşan hastaların yaş ortalamaları gebelik oluşmayanlara oranla daha gençtir ($p< 0.01$). Bazal FSH düzeyleri IVF tedavisi ile gebelik oluşmayan hastalarda fertil hastalara ve gebelik oluşan infertil hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p< 0.01$). AMH düzeyleri karşılaştırıldığında, her iki infertil grup arasında (Grup II vs Grup III) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p< 0.05$). Yine fertil grubun AMH düzeyleri

tedavi sonrası gebelik oluşan infertil gruba oranla daha düşük bulunmuştur ($p<$ 0.01). Antral folikül sayısının IVF tedavisi gebelik elde edilemeyen infertil olgularda (grup III) diğer gruplara göre daha az olduğu ancak sadece her iki infertil grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<$ 0.01). Diğer grupla arasında antral folikül sayıları açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmaya alınan 177 infertil olgunun 128'inde İVF tedavisi sonucunda toplanan oosit sayısının ≥ 4 olduğu saptandı. Bu hastalar normal ovaryen yanıtlı olarak değerlendirilmiştir. 49 hastada IVF tedavisi sırasında folikül gelişmemesi nedeniyle siklus iptal edilmesi veya toplanan oosit sayısını < 4 olması nedeniyle kötü ovaryen yanıtlı olarak değerlendirilmiştirdi. Çalışmaya alınan fertil grup ile infertil olup IVF tedavisi sonrasında alınan yanıta göre kötü veya normal ovaryen yanıt alınan hastalar yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayıları açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Fertil, normal ovaryen yanıtlı ve kötü ovaryen yanıtlı infertil hastaların, yaş, bazal FSH, AMH ve antral folikül sayılarının karşılaştırılması

	Fertil **(N:162)** **(Min- Maks)**	**İnfertil Normal Ovaryen Yanıt (N:128) (Min- Maks)**	**İnfertil Kötü Ovaryen Yanıt (N:49) (Min- Maks)**	***p***
Yaş	31.7 ± 6.9 [a] (18- 44)	31.7 ± 5.4 [a] (19- 44)	36.4 ± 4.7 (26- 44)	<0.001
FSH	6.5 ± 4.3 [a] (0.54- 35)	6.5 ± 2.3 [a] (2.1- 14)	12.6 ± 12.0 (0.7- 74)	<0.001
AMH	2.12 ± 1.75 [a,b] (0.07- 7.9)	2.68± 1.94 [a,c] (0.09- 9.6)	0.86 ± 1.04 (0.05- 4.5)	<0.001
AFS	8.5± 4.9 [a,b] (1- 20)	10.5± 4.8 [a,c] (2- 27)	3.3± 2.5 (0- 11)	<0.001

FSH; bazal folikül stimulan hormon, AFS; antral folikül sayısı; AMH;anti mülleriyan

[a] Fertil vs Kötü Ovaryen Yanıt, Normal ovaryen vs kötü ovaryen yanıt

[b] Fertil vs Normal Ovaryen Yanıt

[c] Normal ovaryen yanıt vs Kötü Ovaryen Yanıt

IVF tedavisi sonrasında kötü ovaryen yanıtlı olarak değerlendirilen hastaların fertil ve normal ovaryen yanıtlı infertil hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yaşlı olduğu bulunmuştur (36.4 ± 4.7 vs 31.7 ± 6.9, $p<$ 0.001; 36.4 ± 4.7 vs 31.7 ±5.4, $p<$ 0.001). Kötü ovaryen yanıtlı hastaların bazal FSH değerleri fertil ve normal ovaryen yanıtlı hastalar göre yüksek bulunmuştur (12.6 ± 12.0 vs 6.5 ± 4.3, $p<$ 0.001; 12.6 ± 12.0 vs 6.5 ± 2.3, $p<$ 0.001). AMH düzeyleri fertil, normal ovaryen yanıtlı infertil ve kötü ovaryen yanıtlı infertil hasta gruplarının her birinde istatistiksel anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. AMH

fertil hastalarda normal ovaryen yanıtlılara göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük bulunurken (2.11 ± 1.75 vs 2.68 ± 1.94, $p< 0.05$), kötü ovaryen yanıtlı infertillere göre yüksek bulunmuştur (2.11 ± 1.75 vs 0.86 ± 1.04, $p< 0.001$). Normal ovaryen yanıtlı hastalarda AMH düzeyleri kötü ovaryen yanıtlılara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (2.68 ± 1.94 vs 0.86 ± 1.04, $p< 0.001$). Antral follikül sayıları fertil, normal ovaryen yanıtlı infertil ve kötü ovaryen yanıtlı infertil hasta gruplarının her birinde istatistiksel anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. AFS fertil hastalarda normal ovaryen yanıtlılara göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük bulunurken (8.5 ± 4.9 vs 10.5 ± 4, $p< 0.05$), kötü ovaryen yanıtlı infertillere göre yüksek bulunmuştur (8.5 ± 4.9 vs 3.3 ± 2.50, $p< 0.001$). Normal ovaryen yanıtlı hastalarda AFS kötü ovaryen yanıtlılara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (10.5 ± 4.8 vs 3.3 ± 2.50, $p< 0.001$).

5. TARTIŞMA

Gebelik yaşı kadınların eğitim seviyelerinin ve kariyer isteklerinin artması, doğum kontrol yöntemlerinin daha yaygın kullanılması sebebiyle son yirmi yılda artmıştır (173, 174). Yapılan çalışmalarda doğum kontrol yöntemi kullanmayan popülasyonlarda fertilitenin 30 yaşından itibaren azalmaya başladığı, 30'lu yaşların sonlarında azalmanın hızlandığı ve ortalama 41 yaşından sonra yok denecek düzeye indiği gözlenmiştir (1, 2). Üreme çağının sonunda gebelik isteyen hastalar gebelik hızlarının yavaşlaması nedeniyle sıklıkla çocuk isteği ile başvurmaktadır. Çiftlerin yaklaşık % 10- 15'i infertilite tanısı almaktadır (29). Bu hasta grubunda yardımcı üreme teknikleri ile infertilite tedavisine daha hızlı geçilmektedir. Yardımcı üreme teknikleri tedavisi pahalı, zaman gerektiren ve hastalar için stresli bir tedavi şeklidir. Hasta hakkında doğru bilgilenmek; uygun hastada uygun tedaviyi yapmak, hastaların maddi manevi kaygılarını azaltmak ve başarılı sonuç elde edebilmek için kaçınılmazdır. Bu tedavilerde prognozu belirleyen faktörlerden biri de over rezervidir.

Over rezervi kadının folikül sayısını ve oosit kalitesini yansıtan reprodüktif potansiyeli ile ilişkilidir. Bu rezervin azalması, yaşla ilişkili olmasına rağmen başlangıç zamanı çok değişken olabilmektedir. Rezervin azalması yaşla ilişkili olmasına rağmen aynı yaş grubunda over rezervinin kantitatif belirteçlerinin farklı olması over rezervini etkileyen tek parametrenin yaş olmadığını göstermektedir. Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal belirteç ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invaziv, prediktif değeri iyi bir test olmalıdır. Over rezervini klinik olarak değerlendirirken en sık bazal hormon

ölçümleri kullanılmaktadır. Menstrüel siklusun üçüncü günü bakılan FSH ve E_2 değerleri over rezervini gösteren indirekt belirteçlerdir (175). Normal sınırlarda saptanan bazal hormon değerleri over rezervinin normal olduğunu kesin olarak göstermeyebilir (176). İleri yaşlarda E_2 hipofizer FSH sekresyonu ile zaten korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle bazal FSH ve E_2 değerleri dışında, bazal inhibin B, AMH, over volümü, yaş, bazal AFS, CCCT, GnRH agonist stimulasyon testi, ekzojen FSH testi gibi over rezervinin indirekt göstergesi olan birçok test kullanılmıştır. Günümüzde kullanılan testlerin hiçbiri over yanıtını ön görmede tek başına yeterli değildir. Over rezerv testleri çiftin değerlendirilmesi, tedavi planın çizilmesi ve prognozun belirlenmesi açısından klinisyene katkı sağlar fakat çiftin YÜT'e kabul edilip edilmeyeceği konusunda tek kriter olarak ele alınmamalıdır. Bu çalışma yaygın olarak kullanılan bu testlerin ve AMH'nın normal fertil popülasyon ile korelasyonunu göstermek, dolayısıyla over rezervini değerlendirilirken elde edilen sonuçların benzerlik ve farklılıklarına göre irdelenmesidir.

Antral folikül sayısının yaşla azaldığı bilinmektedir, bu azalma 38 yaşından sonra hızlanmaktadır (38, 177). Lass ve ark. 19- 45 yaş arasında infertilite değerlendirmesi amacıyla diagnostik laparaskopi, myomektomi veya tubal cerrahi için laparatomi/ laparaskopi yapılan hastalardan elde edilen over biopsilerinde yaşla foliküler yoğunluğun azaldığını bildirmişlerdir (178). Scheffer ve ark. yaşları 25 ve 46 arasında değişen (ortalama yaş 38), fertilitesini kanıtlamış 162 kadında yaptıkları çalışmada erken foliküler faz AFS'nin yaşla korele olduğunu göstermişlerdir. Belirtilen bu çalışmada AFS'deki azalmanın bifazik patern gösterdiği; 37 yaşına kadar yıllık AFS azalması % 4.8 iken, sonraki yaşlarda bu azalmanın % 11.7 olduğu gözlenmiştir (103). Antral folikül sayısı

gelişmekte olan 2 mm ile 10 mm arasındaki kullanılabilir folikül sayısını yansıtır. Yaş ile primordial folikül sayısının azalmasının direkt karşılığı USG'de overde AFS'nin azalması şeklinde görülür. Yaşa bağlı olarak primordial folikül sayısında azalma sonografik olarak ovaryen antral follikül sayısında azalma şeklinde kendini göstermektedir. Kliniğimizde yaşları 35 ile 45 arasında değişen 62 infertil ve 53 fertil kadın ile yapılan bir çalışmada bu yaş aralığında infertil ve fertil kadınlarda AFS ve indirekt hormonal parametrelerin benzer olduğu, ancak 35 yaşından büyük infertil kadınlarda yaşla AFS'deki azalmanın over rezervini göstermede, yaş ile bazal FSH'daki artmadan daha belirgin olduğu gösterilmiştir (179). Bizim çalışmamızda da fertil, infertil gruplarda ve her iki grup birleştirilerek değerlendirildiğinde de yaş ile AFS arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon olduğu ancak fertil ve infertil gruplar arasında AFS yönünden bir fark olmadığı gözlendi. Bizim çalışmamızda 37 yaş üzerindeki kadınlarda AFS'deki bifazik azalma belirgin değildi (Şekil 4). AFS'nin yaş dışında çalışılan diğer tüm over rezervi parametreleri ile belirgin korelasyon göstermekte olduğu saptandı. Çalışmamızda AFS fertil ve infertil grup arasında istatistiksel fark göstermezken, infertil grupta tedavi sonrası gebe kalanlarda gebelik oluşmayanlara göre daha yüksek olarak saptandı. Tedavi sonrasında ovaryen yanıtın normal olduğu grupta AFS hem fertil hem de kötü ovaryen yanıtlılara göre daha yüksek bulunmuş, ayrıca fertil hastaların AFS'si kötü ovaryen yanıtlı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Gebe kalamayan hastalarda AFS'nin istatistiksel olarak düşük saptanması folikül sayısındaki azalmanın kötü prognostik faktör olduğunu dolaylı olarak göstermektedir. Ancak literatürde daha önce yapılmış çalışmalarda AFS'nin gebeliği belirlemede bağımsız bir prognostik

faktör olmadığı genel olarak kabul edilmektedir (180, 181, 182, 183, 184, 185). Yaş arttıkça AFS'deki azalma bu parametrenin over rezervi değerlendirilmelerinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda ortalama AFS ve AMH fertil ve infertil grupta benzer saptanırken bazal FSH infertil grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde yaş ile erken foliküler faz FSH düzeyleri arasındaki ilişki, yaşları 25 ile 47 arasında değişen 165 fertil sağlıklı gönüllü ile çalışılmış ve FSH düzeyindeki artış 40 yaşından sonra oldukça belirgin olarak izlenmiştir (186). Shara ve ark. tarafından infertil kadınlarda yaşla bazal FSH arasında lineer korelasyon gösterilmiştir (187). Çalışmamızda tüm gruplarda yaş ile FSH düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir. Ayrıca hastalar yaşlarına göre < 30, 30- 39 ve ≥ 40 olarak üç gruba ayrıldığında; 40 yaşından sonra infertil ve fertil hastaların FSH değerleri benzer iken, < 30 ve 30- 39 yaş grubunda infertil hastaların FSH değerleri fertil gruptan daha yüksek saptanmıştır. Fertil ve infertil grup karşılaştırıldığında ise infertil grupta FSH değerleri fertil gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak infertil grup ile fertil grubun yaş ortalamaları ve yaş dağılımları benzer olmasına rağmen infertil grupta FSH değerinin fertil gruba göre yüksek ölçülmesinin nedeni her ne kadar her iki grupta yaş dağılımı benzer olsa da infertil grubun daha yaşlı olması ile açıklanabilir. Diğer bir açıklama ise FSH değeri yüksek olan hastaların IVF popülasyonunda genel infertil popülasyona göre daha yüksek insidansta olması sayılabilir. FSH değerleri yüksek bulunan hastalarda başarı oranlarının diğer yardımcı üreme yöntemlerinden daha yüksek olan İVF tedavisine daha hızlı karar verilmesi de IVF hastalarında FSH yüksekliğini açıklayabilir. Bizim çalışmamızda 40 yaş üzerinde fertil ve infertil grupta ortalama FSH düzeyleri yönünden fark olmaması, over rezervi testi olarak

ölçülen bazal FSH'nın heterojenitesini ve değerlendirmede diğer testler olan AMH ve AFS'ye kıyasla en önemli dezavantajını göstermektedir.

AMH 4-6 mm'den küçük çoğunlukla sonografik olarak ölçülmeyen preantral ve küçük antral foliküllerin granülosa hücrelerinden sentezlenir (188, 189). İlerleyen yaşla birlikte AMH yapımında azalma olduğu, böylece AMH'nın primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (48). Genç ovulatuar kadınlarda 3 yıl ara ile ölçülen serum FSH, inhibin B ve AFS değerleri değişmemesine rağmen AMH düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Yükselen serum FSH düzeyleri sikluslar düzensiz hale gelene kadar saptanamayacağından, AMH'daki rölatif erken azalma over yaşlanmasının erken bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (48). Çalışmamızda fertil, infertil ve tüm gruplarda AMH ve AFS arasında pozitif korelasyon var iken, FSH ve yaş ile negatif korelasyon olduğu gözlendi. Ayrıca infertil ve fertil grup arasında AMH ve AFS açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızı oluşturan infertil hastalar genel bir infertil popülasyonu temsil etmektedir. Yani grubu oluşturan hastalar içinde her türlü etyolojiden hasta mevcuttur. 177 infertil hastanın tamamı İVF tedavisine alınmış, bunlardan 49'unda (% 27) gonadotropin stimulasyonuna kötü yanıt tespit edilmiştir. Genel infertil popülasyonunda da, İVF tedavisine alınan hastalarda da kötü over rezervi oranı popülasyona ve merkezlere göre değişkenlik göstermekte; bu nedenle bir oran vermek mümkün olmamaktadır. Bizim popülasyonumuz rölatif olarak bu oranının yüksek olduğu bir popülasyon olarak kabul edilebilir. Buna karşın infertil ve fertil hasta grubunda AMH düzeyleri farklı olmadığı gözlenmektedir. Bu da aynı yaş dağılımı gösteren iki grupta AMH düzeylerinin infertilite varlığından ziyade yaşla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda kötü ovaryen yanıtı olan grubun AMH ve AFS değerlerinin over yanıtı normal olan infertil olgulara ve fertillere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu, ancak iyi over yanıtı veren infertil grupla fertil grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Bu da AFS ve AMH'nın direkt olarak antral folikül havuzunu yansıtmasından dolayıdır. Zaten çalışmamızda dört parametrenin hepsi toplanan oosit sayısı ile korelasyon göstermektedir. AMH ve AFS değerleri iyi yanıt gösteren grupta fertil gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni iyi yanıt veren hastaların relatif olarak daha genç olması olarak kabul edilebilir. Ancak her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmada PKOS hastaları çalışma kapsamı dışında tutulmasına rağmen iyi yanıt veren hastalar içinde hiperresponderler olabilir. Gerçekten de iyi yanıt veren grupta ortalama AFS'de fertil gruptan daha fazladır.

Kötü over yanıtı gösteren hastalarda ortalama AMH düzeyi 0.86 ng/mL olarak saptanmıştır. Bu değer genel olarak literatürde verilen < 1 ng/mL değeri ile uyumludur. Buna karşın gebe kalamayan infertil hastaların ortalama AMH düzeyi 1.8 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Bu değer fertil hastaların değerine (2.1 ng/mL) yakındır ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu da AMH'nın gebeliği predikte etmekten ziyade kötü ovaryen yanıtı göstermede faydalı olduğunu göstermektedir. Bu konuda kliniğimizde İVF tedavisi alan hastalarda over rezervi testleri değerlendirilerek yapılan çalışmada kötü ovaryen yanıtı göstermede AMH yaşa ve FSH'ya göre daha iyi iken, AFS'nin tek anlamlı bağımsız belirteç olduğu bildirilmiştir (142). Aynı çalışmada ROC analizi ile testlerin performansı değerlendirildiğinde AFS'nin AMH ve FSH'ya oranla daha iyi performans gösterdiği, iyi over yanıtını belirlemede elde edilen eşik

değerlerinin AFS için 5, AMH için ise 0.94 ng/mL olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen eşik değer bizim çalışmamızda kötü over yanıtı gösteren hastaların ortalama AMH değerine (0.86 ng/mL) yakın olduğu gözlenmiştir. AMH ve AFS'nin İVF'de kötü yanıtı ve gebeliği belirlemedeki etkinliğinin ölçüldüğü meta-analizde de AMH ve AFS'nin performanslarının aynı olduğu, gebeliği belirlemede ise etkin olmadıkları gösterilmiştir (190).

Bu veriler değerlendirilen tüm over rezerv testlerinin birbiriyle korele olduğunu, genel olarak fertil ve infertil grup arasında fark olmadığını, ancak aradaki farkın ovaryen stimulasyona kötü yanıt verenlerde belirgin olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki veriler hangi testin over rezervini daha iyi yansıttığını gösterebilir mi? Çalışmada genel olarak her üç parametrenin de yaşla korele olduğu, bu korelasyonların hem fertil hem de infertil grupta gözlendiği saptanmıştır. İnfertil grupta AFS'nin yaşla korelasyon derecesinin (r= -0.509) AMH'ya (r= -0.457) daha yüksek olduğu, ancak birbirine yakın olduğu gözlenmektedir. Bu oran en düşük FSH için saptanmıştır (r= 0.186). Fertil grupta da AFS (r= -0.684) ve AMH (r= -0.600) birbirine yakın korelasyon göstermektedir. Bu bulgular AMH ve AFS'nin yaşa göre dağılımlarını gösteren Şekil 3 ve 4'de de belirgin olarak görülmektedir. Bu sonuçlar her iki testinde birbirine yakın olduğunu göstermektedir. Genel olarak literatürde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (48, 102, 103, 191). Her iki testin birbirine göre avantaj ve dezavantajları vardır. AMH siklus boyunca fluktuasyon göstermezken, AFS'nin sikluslar arası değişkenliği FSH kadar fazla olmasa da yine de AMH'dan daha fazladır (159, 185, 192, 193, 194, 195). Buna karşın AFS direkt olarak klinisyen tarafından yapılmakta ve sonucuna göre hemen siklusun stimulasyonu

planlanabildiği için daha avantajlıdır. Diğer bir avantajı da ölçülen AFS değerinin doğrudan toplanacak oosit sayısını belirleyebilmesidir. Diğer bir deyişle düşük AMH kaç oosit toplanacağından ziyade yanıtın kötü olacağını gösterirken, AFS aynı zamanda kaç yumurta toplanabileceğini de yansıtabilir. Tüm over rezerv testlerinin ortak dezavantajı ise verilerinin kalitatif olduğu, kantite ile ilgili belirleyici değerlerinin olmamasıdır. Yani testlerin bozuk olması toplanacak oosit sayısını gösterirken, kaliteyi belirleyen gebelik ile ilgili prognostik değerleri zayıftır. Kliniğimizde İVF hastalarında yapılan çalışmada da benzer olarak gebeliği belirlemede bağımsız tek değişkenin yaş olduğu saptanmıştır (142). IVF prognozunu belirleyen meta-analizlerde de IVF prognozunu belirlemede over rezerv testlerinin hiç birinin performansının iyi olmadığı bildirilmiştir (190).

Bu çalışmanın sonuçlarından biri de özellikle geç evlenen veya fertil çağın sonlarında gebelik isteği olan hastalara over rezervi testlerine göre tedaviyi belirlemenin çok doğru olmayacağıdır. Fertil ve infertil grupta over rezervi testleri benzer çıktığından bu testlerin sonucu sadece biyolojik olarak overde antral folikül sayısındaki azalma olarak yorumlanmalıdır.

Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri de, normal fertil popülasyonun AMH değerlerinin gösterilmiş olmasıdır. Gerçekten AMH'nın over rezervi ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, normal popülasyonda AMH değerlerini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (190, 196, 197, 198, 199, 200). Bunların bir kısmında infertil popülasyonlarda AMH düzeyleri çalışılmıştır (197, 199, 200), bu nedenle normoovulatuar popülasyonu temsil etmeyebilir. Tamamen fertil popülasyonda AMH değerleri çok az sayıda araştırmada çalışılmıştır (198, 199, 201). Bu çalışmalarda ortak bulgu AMH'nın geniş değişkenlik göstermesidir; bu değişkenlik bizim çalışmamızda da kısmen

gözlenmektedir (Şekil 3). Bunun nedeni diğer çalışmalarda fertilitesi kanıtlanmamış hastaların kullanılması ve adet düzensizliği olanların da çalışma kapsamına alınmasıdır. Bu nedenle toplumun yaklaşık % 10'nuna kadar oranlarda PKOS'lu hastaların da bu çalışma popülasyonlarında temsil edilmesidir. Bizim çalışmamızın önemi hastaların hepsinin fertilitesinin kanıtlanmış olması ve ultrasonla overlerinin değerlendirilerek PKOS veya PKOS morfolojisindeki hastaların önceden elenmiş olmasıdır. Normal popülasyonda çocukluk çağından itibaren tüm kadınların değerlendirildiği normogram çalışmalarında over rezervinde azalma ile ortaya çıkan AMH'daki azalmanın 25 yaşından sonra ortaya çıktığı gözlenmiştir (201). Bizim çalışmamızda 20'li yaşların başında fazla hasta olmaması nedeniyle bu ilişki gözlenmemiştir.

AMH'nın normal popülasyonda belirli eşik değerlerin altına düşmesinin menapoza kadarki süreyi belirleyebileceği yönünde son yıllarda bazı çalışmalar öne çıkmıştır. Dolleman ve ark. fertilite kliniklerine başvuran 27563 hastanın AMH ölçümlerini değerlendirmesi ile oluşturulan modelde menapozdan 5 yıl önce AMH'nın ölçülemeyecek düzeylere düştüğü (0.2 ng/mL) gösterilmiştir (202).

Bizim çalışmamızın zayıf yanlarından birisi olgu sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Normal popülasyonun değerlendirildiği çalışmalarda olgu sayısı arttıkça toplumu temsil oranı da artar. Öte yandan bu çalışmalarda fertilitenin ileri derecede azaldığı 45 yaş ve üzeri olguların kullanılması bu verilere göre fertilite prognozunun belirlenmesi açısından uygun karşılaştırma yapılmasına engel olabilir. Bu nedenle bizim çalışmamızda fertil ve infertil popülasyon aynı yaş grubundan seçilmiştir.

Sonuç olarak over rezervi testleri genellikle gerçekçidir fakat yanılmaz değildir. Test sonuçlarını katı bir şekilde değerlendirip buna göre karar vermekten kaçınılmalıdır. Kötü over yanıtını ön görmek için hiçbir hormonal test AFS kadar iyi değildir. İVF sikluslarında gebelik elde edilmesini etkileyen tek değişken yaştır, çalışmamızda düşük AMH değerleri olmasına rağmen gebe kalan hastalar mevcuttur. Bu nedenle hiçbir over rezervi testinin sonuçlarına bakılarak İVF tedavisinden vazgeçilmemelidir. Her hasta içiçn gebelik oluştuğunda istatistiğin %1000'ü temsil ettiği, gebelik oluşmadığında ise % 0 olacağı unutulmamalıdır.

6. SONUÇLAR

1. AMH düzeyleri tüm grupta ve fertil ve infertil grupta ayrı olarak AFS ile pozitif, FSH ve yaş ile negatif olarak korelasyon göstermektedir. Diğer over rezevi parametreleri olan bazal FSH, AFS ve yaş her iki grupta ayrı olarak değerlendirildiğinde, birbirleriyle belirgin korelasyon göstermektedir. Tüm gruplarda yaş ile en iyi korelasyon gösteren parametre AFS, en az korelasyon gösteren parametre FSH'dır.

2. Fertil ve infertil grup karşılaştırıldığında AMH ve AFS düzeylerinin farklı olmadığı, bazal FSH'nın ise infertil grupta yüksek olduğu saptanmıştır.

3. Fertil ve infertil gruplar yaşlarına göre < 30, 30- 39 ve ≥ 40 yaş olarak üç gruba ayrıldığında AFS ve AMH değerleri arasında fark olmadığı; bazal FSH'nın ≥40 yaş grubunda benzer değerlerde iken, < 30 ve 30-39 yaş grubunda infertil grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır.

4. Fertil grubun ortalama AMH değeri 2.12 ng/mL, infertil grubun ortalama AMH değeri 2.18 ng/mL olarak tespit edilmiştir. İVF tedavisi sonrasında gebe kalan fertil grubun ortalama AMH değeri 3.1 ng/mL, gebe kalamayan infertil grubun ortalama AMH değeri 1.8 ng/mL ve fertil grubun ortalama AMH değeri 2.12 ng/mL'dir. Gebe kalan fertil grubun ortalama AMH değeri gebe kalamayan infertil ve fertil gruptan daha yüksek saptanmıştır.

6. KOH'a normal ovaryen yanıt veren infertillerin ortalama AMH değeri 2.6 ng/mL, kötü ovaryen yanıt veren infertil grubun ortalama AMH'sı 0.8 ng/mL olup; normal ovaryen yanıt alınan infertil grubun AMH'sı kötü ovaryen yanıtlı infertillerden ve fertil gruptan daha yüksek tespit edilmiştir.

7. Fertil grubun ortalama AFS'i (8.4) ile infertil grubun AFS'i (8.5) arasında fark tespit edilmedi. Gebe kalan infertil grubun ortalama AFS'i (10.4), gebe kalamayan infertillerden (7.8) daha yüksek iken fertil gruptan farklı olamadığı saptanmıştır.

8. Normal ovaryen yanıt veren infertil AFS'i (10.5) kötü ovaryen yanıtı olan gruba (3.3) göre daha yüksek iken fertil grupla farklı olmadığı saptanmıştır.

9. AMH ve AFS tedavi sonrası toplanan oosit sayısını ön görebilirken gebeliği ön göremedikleri saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Spira A. The decline of fecundity with age. Maturitas (Suppl) 1988; 1: 15–22

2. Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. Oxf Rev Reprod Biol 1989; 11: 61- 109

3. Committee of Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age- related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril 2008; 90 (5 Suppl): 154-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.130

4. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilisation treatment. Lancet 1996; 348: 1402– 06

5. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology success rates: National Summary and Fertility Clinic Reports 2007- 2005. Available from: URL: http://www.cdc.gov/ ART/ART2006/508PDF/2006ART.pdf

6. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG. 2009; Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE:ESHRE.The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of HumanReproductionand Embryology (ESHRE). Hum Reprod 24: 1267– 87

7. Leridon H. Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries. HumReprod Update 2006; 12: 603– 16

8. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. Hum Reprod Update 2002; 8: 141– 54

9. Eurostat 2006 Population and social conditions database. http: // epp. eurostat. ec. europa. eu/ cache/ ITY_OFFPUB/ KSRA- 07- 021/ EN/ KS-RA- 07- 021 EN. PDF

10. Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002; 360: 151– 9

11. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum Reprod 2004; 19: 1548– 53

12. Habbema JD, Eijkemans MJ, Nargund G, Beets G, Leridon H, Te Velde ER. The effect of in vitro fertilization on birth rates in western countries. Hum Reprod 2009; 24: 1414– 9

13. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet 2005; 365: 1807– 16

14. te Velde ER, Eijkemans MJ, Beets G, Habbema JD. Can assisted reproductive technologies help to offset population aging? Hum Reprod 2008; 23: 2173– 4; author reply 2174– 5

15. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, Laven JS, Goverde AJ, Broekmans FJ,ThemmenAP, de Jong FH, FauserBC. 2009; Anti Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle Endocrine Reviews, August 2009, 30(5):465–493 edrv.endojournals.org 485 count in young women with ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 94:786–792

16. Rabinovici J, Jaffe RB, Development and regulation of growth and differentiated function of human and subhuman primate fetal gonads, Endocr Rev 1990; 11: 532

17. Baker TG, A quantitive and cytological study of germ cells in human ovaries, Proc Roy Soc Lond 1963; 158: 417

18. Wylie C, Germ cells, Cell 1999; 96: 165

19. Gondos B, Bhiraleus P, Hobel C, Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries, Am J Obstet Gynecol 1971; 110: 644

20. Gondos B, Westergaard L, Byskov A, İnitiation of oogenesis in the human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study, Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 189

21. Ammini AC, Pandey J, Vijyaraghavan M, Sabherwal U, Human female phenotypic development: role of fetal ovaries, J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 604

22. Himelstein- Braw R, Byskov AG, Peters H, Faber M, Follicular atresia in the infant human ovary, J Reprod Fertil 1976; 46: 55

23. Block E, Quantitative morphological investigations of the follicular system in women, Acta Anat 1952; 14: 108

24. 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

25. Kristensen SG, Rasmussen A, Byskov AG, Andersen B. Isolation of preantral follicles from human ovarian medulla tissue. Hum Reprod 2011; 26: 157- 66

26. Andreu-Vieyra C, Lin YN, Matzuk MM. Mining the oocyte transcriptome. Trends Endocrinol Metab 2006; 17: 136– 143

27. Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. Hum Reprod Update 2008; 14:159–177

28. Kahraman S, Yakın K, Ovulasyon İnduksiyonu. 2000: 24- 32, 101

29. Speroff L, Glass N H, Kase R G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6 th edition 1999; 84, 171, 213, 236, 1013, 1075, 1097, 1133

30. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev 2000; 21: 200–14

31. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. Hum Reprod Update 2012; 18: 29- 43

32. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility, Science 1986; 233: 1389- 1394

33. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women, Fertil Steril 1957; 8: 89

34. Olsen J. Subfertility according to the age of the mother and the father. Dan Med Bull 1990; 37: 281- 282

35. van Balen F, Verdurmen JE, Ketting E. Age, the desire to have a child and cumulative pregnancy rate. Hum Reprod 1997; 23: 623- 627

36. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstruel cycle. Hum Reprod 2002; 17: 1399- 1403

37. Gougeon A, Echochard R, Thalabard JC. Age- related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. Biol Reprod 1994; 50: 653

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

39. den Tonkelaar I, te Velde ER, Looman CWN. Menstruel cycle length preceding menopause in relation to age at menopause. Maturitas 1998; 29: 115

40. Klein NA, Battglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremmer 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

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

42. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. İnhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. Fertil Steril 1998; 69: 474

43. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 105

44. Seifer DB, Scott RT, Jr. Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle stimulating-hormone. Fertil Steril 1999; 72: 63

45. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, Friedman CI. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. Fertil Steril 1998; 70: 119

46. Seifer DB, Gardiner AC, Ferreira KA, Peluso JJ. Apoptosis as a function of ovarian reserve in women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 1996; 66: 593

47. 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

48. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Anti-Mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril 2002; 77 (2): 357– 62

49. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LF, Jong FH, Themmen APN. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod 2002; 17: 3065– 3071.

50. Reame NE, Wyman TL, Phillips DJ, de Kretser DM, Padmanabhan V. Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging acycling women. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3302

51. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. Fertil Steril 1999; 71: 658

52. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Gren A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estrasdiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4025

53. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamşcs in the perimenopause. Maturitas 1996; 81: 1495

54. Vollman RF. The menstrual cycle, İn: Friedman E, ed. Major Problems in Obstetrics and Gynecology, W.B. Saunders Co., Philadelphia 1977

55. Soules MR, Battaglia DE, Klein NA. İnhibin and reproductive aging in women. Maturitas 1998; 30: 193- 204

56. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocr Rev 1998; 19: 397– 428

57. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. J Br Menopause Soc 2005; 11: 61– 65

58. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68: 499– 509

59. Santoro N. Symptoms of menopause: hot flushes. Clin Obstet Gynecol 2008; 51: 539–548

60. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. J Am Med Assoc 1992; 268: 1275–1279.

61. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. PLoS Med 2011; 8: e1000386.

62. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Br Med J 2000; 320: 1708– 1712

63. Abdalla HI, Burton G, Kirkland A, Johnson MR, Leonard T, Brooks AA, Studd JW. Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors, Hum Reprod 1993; 8: 1512

64. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro un fertilized human oocytes. Hum Genet 2003; 112: 195

65. Angell R. First-meiotic-division nondisjunction in human oocytes. Am J Hum Genet 1997; 61: 23

66. Angell R. Mechanism of choromosome nondisjunction in human oocytes. Prog Clin Biol Res 1995; 393: 13

67. Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Verlinsky Y. Choromosomal abnormalities in a series of 6733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age related aneuploidies. Reprod Biomed Online 2003; 6: 1391

68. Gosden RG. Maternal age: a major factor affecting the prospects and outcome of pregnancy. Ann N Y Acad Sci 1985; 442: 45

69. Michaelis C, Ciosk R, Nasmyth K. Cohesins: choromosomal proteins that prevent premature separation of sister chromatids. Cell 1997; 91: 35

70. Nicklas BJ, Toth MJ, Goldberg AP, Poehlman ET. Racial differences in plasma leptin concentrations in obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 315

71. Nicklas RB. How get the right chromosomes. Science 1997; 275: 632

72. Nasmyth K, Peters JM, Uhlmann F. Splitting the chromosome: cutting the ties that bind sister chromatids. Science 2000; 288: 1379

73. Bentov Y, Yavorska T, Esfandiari N, Jurisicova A, Casper RF. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging. J Assist Reprod Genet 2011; 28: 773– 783

74. Kujjo LL, Perez GI. Ceramide and mitochondrial function in ageing oocytes: joggling a new hypothesis and old players. Reproduction 2011; 143: 1– 10

75. Tarin JJ, Perez-Albala S, Cano A. Cellular and morphological traits of oocytes retrieved from aging mice after exogenous ovarian stimulation.Biol Reprod 2001; 65: 141– 150

76. Aagesen L, Grinsted J, Mikkelsen M. Advanced grandmaternal age on the mother's side—a risk of giving rise to trisomy 21. Ann Hum Genet 1984; 48: 297– 301

77. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Pare G, Hankinson SE, Chanock SJ, Ridker PM, Hunter DJ, Chasman DI. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. Nat Genet2009; 41: 724– 728

78. Stolk L, Zhai G, van Meurs JB, Verbiest MM, Visser JA, Estrada K, Rivadeneira F, Williams FM, Cherkas L, Deloukas P et al. Loci at chromosomes 13, 19 and 20 influence age at natural menopause. Nat Genet 2009; 41: 645– 647

79. Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JSE., Lambalk CB, Hoek A et. al. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS 19 as a possible candidate gene. Hum Reprod 2009; 10: 1093 humrep/ dep 197

80. He C, Kraft P, Chasman DI, Buring JE, Chen C, Hankinson SE, Pare G, Chanock S, Ridker PM, Hunter DJ. A large-scale candidate gene association study of age at menarche and age at natural menopause. Hum Genet 2010; 128: 515– 527

81. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. Hum Reprod Update 2005; 11: 483- 493

82. Pripp U, Eriksson-Berg M, Orth-Gomer K, Schenck-Gustafsson K, Landgren BM. Does body mass index, smoking, lipoprotein levels, surgically indused menopause, hormone replacement therapy, years since menopause, or age affect hemostasis in postmenopausal women? Gend Med 2005; 2: 88- 95

83. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PM et. al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reserve. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1976- 1983

84. Koochmeshgi J, Hosseini-Mazinani SM, Morteza Seifati S, Hosein-Pur-Nobari N, Teimoori-Toolabi L. Apolipoprotein E genotype and age at menopause. Ann NY Acad Sci 2004; 1019: 564- 567

85. Huber A, Grimm C, Huber JC, Schneeberger C, Leodolter S, Reinthaller A, Tempfer CB, Hefler LA. A common polymorhism with in the steroid 5-α-reductase type 2 gene and timing of menopause in Caucasian women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125: 221- 225

86. Tarin JJ. Aetiology of age-associated aneuploidy: a mechanism based on the ‘ free radical theory of ageing’. Hum Reprod 1995; 10: 1563- 1565

87. Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R. The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolvent oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. Hum Reprod 1997; 12: 1047- 1055

88. Gaulden ME. Mater age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. Mutat Res 1992; 296: 69- 88

89. Sahin E, Depinho R A. Axis of ageing: Telomeres, p53 and mitochondria. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13: 397– 404

90. Miquel J, Economos A C, Fleming J, *et al.* Mitochondrial role in cell aging. Exp Gerontol 1980; 15: 575– 591

91. Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: Implications for cell death. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 143– 83

92. Vercesi A E, Kowaltowski A J, Oliveira H C, et. al. Mitochondrial Ca2+ transport, permeability transition and oxidative stress in cell death: Implications in cardiotoxicity, neurodegeneration and dyslipidemias. Front Biosci 2006; 11: 2554– 64

93. Tatone C, Amicarelli F, Carbone M C, et. al. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. Hum Reprod Update 2008; 14: 131– 42

94. Kevenaar ME, Themmen AP, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Laven JS, van Schoor NM, Lips P, Pols HA et. al. A polymorphism in the type II receptor gene is associated with age at manopause in interaction with parity. Hum Reprod 2007; 22: 2382- 8

95. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. Hum Reprod Update 2005; 11: 483– 93

96. Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, Li X, Deng HW, Dvornyk V. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. Menopause 2011; 19: 126– 32

97. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. Maturitas 1997; 26: 21– 25

98. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Foliculogenesis and Ovulation Induction. Fertil Steril 1999; 71: 405- 414

99. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian aging: a hypothesis: Detection and clinical relevance. Hum Reprod 2003; 18: 1137

100. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 804- 812

101. Galey-Fontaine J, Cerdin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. Reprod Biomed Online 2005; 10: 94- 99

102. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod 2003; 18: 2169- 74

103. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven fertility. Fertil Steril 1999; 72: 845- 51

104. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 1407- 1415

105. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and İVF outcome. Hum Reprod Update 2006; 12: 685- 718

106. Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Steyne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2008; 89: 468- 478

107. Asrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian responce in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for İVF. İnt J Gynaecol Obstet 2005; 91: 53- 57

108. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, Bouckaert PX, et. al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfebrile, ovulatory women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2163- 2168

109. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 1407- 1415

110. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to folliclestimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3365–9

111. Satoko Sudo, Masataka Kudo, Shin-ichiro Wada, Osamu Sato, Aaron J.W. Hsueh, Seiichiro Fujimoto Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. Mol Hum Reprod 2002; 8: 893–99

112. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1995; 63(1): 1-11

113. Lambalk CB and de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. Maturitas 1998; 30: 215–20

114. Scott RT, Toner JP, Muaser SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1989; 51: 651-4

115. Perloe M, Levy DP, Sills ES. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. İnt J Fertil Womens Med 2000; 45: 215-24

116. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three folliclestimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 1996; 65: 588–93

117. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17 beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 1998; 69: 1010- 4

118. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2000; 74: 518- 24

119. Smotrich DB, Widra EA, Gindroff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization. Fertil Steril 1995; 64: 991- 4

120. de Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sa MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. J Assist Reprod Genet 2008; 25: 311-22

121. Ramalho de Carvalho B, Gomes Sobrinho DB, Vieira AD, Resende MP, Barbosa AC, Silva AA, Nakagava HM. Ovarian reserve assessment for infertility investigation. ISRN Obstet Gynecol 2012; 57: 6385. doi: 10.5402/2012/576385

122. Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 94: 109- 13

123. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive Technologies outcome. Fertil Steril 1997; 67: 110- 4

124. Mcllveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation ina high risk İVF population.Hum Reprod 2007; 22 (3): 778- 85

125. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoğlu K. Comparasion of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volüme and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in İVF. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2004; 21 (2): 37- 45

126. Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. uptodate.com. 2011

127. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. Reproduction 2006; 131 (1): 1- 9

128. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 340- 47

129. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. J Turkish-German Gynecol Assoc 2012; 13: 196- 203

130. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 3836– 44

131. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, et. al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian 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– 62

132. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et. al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. Endocrinology 2001; 142: 4891– 99

133. di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, Cate RL, Josso N, Vigier B, et. al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. Endocrine 1994; 2: 553– 8

134. Tsafriri A, Picard JY, Josso N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. Biological Reproduction 1988; 38: 481– 5

135. Kim JH, Seibel MM, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Ransil BJ, Hametz PA, et. al. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992; 75: 911– 7

136. Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK, et. al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in, granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian inhibiting substance and androgen content. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993; 76: 711– 4

137. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. Molecular and Cellular Endocrinology 2001; 179: 25– 32

138. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2002; 77: 468- 71

139. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. İnhbin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in İVF/ICSI patients. BJOG 2004; 111 (11): 1248- 53

140. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, Keefe DL, et. al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in İVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. Hum Reprod 2006; 21 (1): 159- 63

141. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. Fertil Steril 2009; 91: 2616- 9

142. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arısoy O, Oktem M. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. J Assist Reprod Genet 2013; 30 (5): 657- 665

143. Knauff EA. Antimüllerian hormone, inhibin B and antral follicle count inyoung women with varying degrees of hypergonadotropic ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 786

144. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et. al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. Hum Reprod 2000; 15: 2297– 301

145. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2006; 85: 1541- 43

146. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndromein assisted reproduction technology cycles. Hum Reprod 2008; 23: 160- 7

147. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. Fertil Steril 2006; 86: 807- 18

148. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing inthe prediction of outcome in İVF: a comprasion with basal markers for ovarian reserve. Hum Reprod 2005; 20: 163- 9

149. Vanden Brink H, Chizen D, Hale G, Baerwald A. Age-related changes in major ovarian follicular wave dynamics during the human menstrual cycle. Journal of the North American Menopause Society 2013; 20 (12): 1-12

150. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle-stimulating hormone concentration on day 3. Hum Reprod 1999; 14: 1752-6

151. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related t age. Fertil Steril 2003; 79: 190- 7

152. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 784- 9

153. Tepper R, Zalel Y, Markov S, Cohen I, Beyth Y. Ovarian volume in postmenopausal women-suggestions to an ovarian size nomogram for menopausal age. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 208- 11

154. Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayıt O, Arslan M, Gursoy R. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle-stimulating hormone in women with normal reproductive health. The Journal of Reproductive Medicine 2002; 47: 1-6

155. Elter K, Sismanoglu A, Durmusoglu F. İntercycle variabilities of basal antral follicle count and ovarian volume in subfertile women and their relationship to reproductive aging: a prospective study. Gynecol Endocrinol 2005; 20: 137- 43

156. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. Hum Reprod 1997; 12: 220- 3

157. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri D M, Serhal P. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. BJOG 2005; 112: 1384- 90

158. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The antral follicle count is a better marker than basal follicle-stimulating hormon efor the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. Fertil Steril 2005; 83: 811- 4

159. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing bazal markers of ovarian reserve. Fertil Steril 2002; 77 (2): 328– 36

160. Costello MF, Shrestha SM, Sjoblom P, McNally G, Bennett M, Steigrad SJ, Hughes GJ. Power doppler ultrasound assessment of the relationship between age and ovarian perifollicular blood flow in women undergoing in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2006; 23: 359- 65

161. Shrestha SM, Costello MF, Sjoblom P, McNally G, Bennett M, Steigrad SJ, Hughes GJ. Power doppler ultrasound assessment of follicular vascularity in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2006; 23: 161- 9

162. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systhematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. Hum Fertil (Camb) 2009; 12: 95- 106

163. Lambalk CB, de Koning CH, Flett A, Van Kasteren Y, Gosden R, Homburg R. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. Hum Reprod 2004; 19: 1055– 9

164. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril 2005; 83: 291- 301

165. Jayapraksan k, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2010; 93: 855- 64

166. Serafini P, Stone B, Kerin J, et. al. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in 'poor responders': pretreatment with a gonadotrophin-releasing hormone analog. Fertil Steril 1988; 49: 90- 5

167. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, et. al. Minidose gonadotrophin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor reponders with high follicle-stimulating hormone levels. Fertil Steril 1994; 62: 343- 6

168. Faber B, Mayer J, Cox B, et. al. Cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotrophin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. Fertil Steril 1998; 69: 826- 30

169. Brzyski R, Muasher S, Droesch K, et. al. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotrophin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. Fertil Steril 1988; 50: 917- 21

170. Ibrahim Z, Matson P, Buck P, Lieberman B. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in buserelin acetate/ human menopausal gonadotrophin in women with poor ovarian response. Fertil Steril 1991; 55: 202- 4

171. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, et. al. İmproved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. Fertil Steril 1997; 67: 93- 7

172. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Ferraretti A P, La Marca A; BCJM. Fauser B, Tarlatzis G, Nargund C, Gianaroli L. On behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. Hum Reprod 2011; 26 (7): 1616- 24

173. Weinstein M, Wood AJ, Chang MC. Age patterns in fecundability. İn Gray R, Leridon H and Spira A editors. Biomedical and Demographic Determinants of Reproduction. Clarendon Press, Oxford 1993; 209- 20

174. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS, Piccinino LJ. Fertility, family planning, and women's health: a new data from the 1995 National Survey of Family Growth. Vital Health Stat 1997; 23: 1- 114

175. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertil Steril 2006; 85 (3): 592-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.09.019

176. Kim MR. Screening ovarian reserve. Asist Reprod 1998; 8: 17- 22

177. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. Hum Reprod 1995; 10: 770- 5

178. Lass A, Silye R, Abrahams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RML. Follicular densitiy in ovarian biopsy of infertile women a novel method to assess ovarian reserve. Hum Reprod 1997; 12: 1028- 31

179. Erdem M, Erdem A, Biberoglu K, Arslan M. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women. Gynecol Endocrinol 2003; 17: 199- 205

180. Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, Grow DR. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. Fertil Steril 2011; 95 (2): 474- 9

181. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et. al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Hum Reprod Updat 2013; 19 (1): 26– 36. doi:10.1093/humupd/dms041

182. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Mullerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. Fertil Steril 2010; 94 (7): 2824–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.067

183. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et. al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. Hum Reprod 2007; 22 (3): 766– 71 doi:10.1093/humrep/del421

184. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, LeeMS. Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7: 100. doi:10.1186/1477-7827-7-100

185. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles-implications for individualization of therapy. Hum Reprod 2007; 22 (9): 2414- 21. doi: 10.1093/humrep/dem204

186. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJM, et. al. Hormones and reproductive aging. Maturitas 2001; 38: 83- 94

187. Sharara FI, McClamrock D. The effect of aging on ovarian volume measurement in infertile women. Obstet Gynecol 1999; 94: 57- 60

188. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et. al. Anti Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod 2004; 10: 77– 83

189. 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

190. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril 2009; 91(3): 705- 14. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2007.12.013.

191. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. PLoS One 2013; 23: 8(4): e61095. doi: 10.1371/journal.pone.0061095. Print 2013

192. Nahum R, Shifren JL, Chang Y, Leykin L, Isaacson K, Toth TL. Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in İVF- is it a better predictor than age and FSH? J Assist Reprod Genet 2001; 18 (3): 151- 5

193. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(10): 4057– 63. doi: 10.1210/jc.2006-0331

194. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod. 2006; 21 (12): 3103– 7 doi:10.1093/humrep/del291

195. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo ovulatory women. Hum Reprod 2007; 22 (7): 1837– 40. doi:10.1093/humrep/dem101

196. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, Volpe A. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 163 (2): 180– 4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.04.013

197. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A,Muttukrishna S, Blazar A, Hackett R, Nelson SM, Cunha-Filho JS,Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K,McIlveenM,Wunder D, Freour T, Nardo LG, Balasch J, Pen˜ arrubiaJ, Smeenk J, Gnoth C, Godehardt E, Lee TH, Lee MS, Levin I,Gamzu R, Tulandi T. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. Fertil Steril 2011; 95: 2359– 63. 2363.e1.doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.057

198. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, CleemannL, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT, PetersenJH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A. Serum levels of anti-Mullerian 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: 5003- 10

199. KelseyTW,Wright P, Nelson SM, Anderson RA, WallaceWH. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. PLoSOne 2011; 6: e22024

200. Lee JY, Jee BC, Lee JR, Kim CH, Park T, Yeon BR, Seo SY, Lee WD,Suh CS, Kim SH. Age-related distributions of anti-Mullerian hormone level and anti-Mullerian hormone models. Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91: 970–5

201. 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

202. Dólleman M, Faddy MJ, van Disseldorp J, van der Schouw YT, Messow CM, Leader B, Peeters PH, McConnachie A, Nelson SM, Broekmans FJ. The relationship between anti-Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98 (5): 1946-53. doi: 10.1210/jc.2012-4228. 199

8. ÖZET

SERUM ANTİ MÜLLERİAN HORMON VE FSH DÜZEYLERİNİN VE ANTRAL FOLİKÜL SAYISININ FERTİL VE İNFERTİL POPÜLASYONDA KARŞILAŞTIRILMASI

Ovaryen yaşlanmanın sonucu olan menapoz yaşı kişiden kişiye değişiklik gösterir. Biyolojik yaşa göre kritik olan over yaşlanma düzeyinin belirlenmesi bazı durumlarda klinik olarak önemlidir. Son yıllarda gelişen kontraseptif yöntemler, sosyoekomonik düzeyin yükselmesi ve özellikle kariyer planlaması nedeniyle evlenme yaşının ertelenmesi pek çok kadını üreme periyodunun sonlarında gebelik beklentisi ile karşı karşıya bırakmaktadır. YÜT uygulanacak hastalarda ise ovaryen stimulasyon tedavisine alınacak yanıtı ön görmede hastanın biyolojik yaşı ve overdeki antral foliküllerin göstergesi olan rezerv testleri kullanılmaktadır.

Çalışmamıza Kasım 2008 –Nisan 2010 tarihleri arasında kliniğimizde IVF tedavisi başlanan, toplam 177 primer infertil olgu ve Haziran 2012- Mart 2013 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran sağlıklı 162 fertil olgu prospektif olarak dahil edildi. Üniversitemiz etik komitesi tarafından çalışmaya onay alındı. İnfertil populasyonu oluşturan hastalar ayrıca IVF tedavisinde KOH'a verilen yanıta göre normal ovaryen yanıt ve kötü ovaryen yanıtlı gruplar olarak ve; gebe kalan ve gebe kalamayanlar olarak gruplandırıldılar. Fertil ve infertil olgular hormonal (bazal FSH ve AMH), sonografik (AFS) ve demografik özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda fertil ve infertil grup arasında sadece bazal FSH'nın farklı olduğu, AMH ve AFS'nin benzer olduğu saptandı. Yaşlarına göre

< 30, 30- 39 ve ≥ 40 yaş olarak 3 gruba ayrıldığı zaman AMH ve AFS'nin fertil ve infertil grup arasında farklı olmadığı; FSH'nın ≥ 40 yaşında iki grup arasında fark yok iken, < 39 yaş gruplarında infertillerde belirgin yüksek olduğu saptandı. Normal ovaryen yanıt veren infertil olgularda AMH ve AFS'nin kötü ovaryen yanıt veren infertillere göre daha yüksek ancak fertil gruptan farklı olmadığı saptandı. Gebe kalan infertillerin gebe kalamayan infertillere göre daha yüksek AFS ve AMH değerleri var iken, fertil gruptan farklı olmadığı saptandı. Tüm gruplarda, fertil ve infertil gruplarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde yaş ile en kuvvetli korelasyon gösteren parametre AFS iken, en zayıf korelasyon gösteren ise bazal FSH olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak AMH yaşla AFS'daki azalmayı gösteren kuvvetli bir parametredir. Ortalama AMH ve AFS düzeyleri karşılaştırıldığında, infertil populasyonda fertil populasyona göre belirgin bir fark yoktur. Yani infertil populasyonda over rezervi azalması tamamen yaşla ilişkilidir. AFS ve AMH over rezervi değerlendirilmesinde yararlı testlerdir.

Anahtar kelimeler: Ovaryen rezerv, Anti-müllerian hormon, Antral folikül sayısı.

9. SUMMARY

SERUM ANTI-MULLERİAN HORMONE, BASAL ANTRAL FOLLİCLE COUNTS AND BASAL FSH İN FERTİLE AND FERTİLE PROSPECTIVE COMPARISON OF POPULATIONS

The variability of ovarian ageing among women is evident from the large variation in age at menopause. The identification of women who have severely decreased ovarian reserve for age group is clinically relevant. The availability of contraceptive methods, together with a growing economical wealth, provided women the opportunity to increase their level of education and to participate in the labor force. As a result, first childbearing has been postponed considerably by many women. Ovarian reserve tests have appeared to be fairly accurate in predicting the patient's biological age and antral follicles in the ovary and response to ovarian stimulation in the ART setting.

Our study included 177 primarily infertile patients who applied to our infertility clinic and initiated IVF treatment between October 2008- April 2010 and 162 healthy fertile patients admitted to our clinic between June 2012- March 2013 were included prospectively. The study was approved by our university ethics committee. Infertile women who had IVF treatment were grouped as normal and poor responder with regard to their response to gonadotropin stimulation. Pregnant and nonpregnant infertile patients were also grouped and analyzed. Hormonal (basal FSH and AMH), ultrasound (AFC) and demographic characteristics were compared between fertile and infertile patients and other subgroups.

As a result only basal FSH was different between fertile and infertile patients and AMH and AFS was found to be similar between groups. According to age categories of < 30, 30- 39, and ≥ 40, AFC, AMH was not different between the in fertile and infertile groups. However, FSH was significantly higher in infertile patients aged between 30 to 39. Infertile patients with normal ovarian response had higher AFS and AMH as compared to poor ovarian responders, but the differences were not significant as compared to the fertile group. Infertile women who become pregnant had high AFC and AMH values as compared to nonpregnant infertile women. AFC was the parameter that correlated strongly with age as compared to AMH; FSH was slightly correlated with age in the population and in fertile and infertile groups separately.

As a result, we may conclude that AMH is strong parameter which shows the age related decline in AFS. There is no significant difference in fertile population infertile population with regard to mean AMH and AFS. We may also conclude that decrease in the ovarian reserve in infertile patients was directly related to age not the infertility. AFC and AMH are useful indicators of ovarian reserve.

Key words: Ovarian reserve, Anti-Mullerian hormone, antral follicle count.

10. EKLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	**Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara**
TELEFON	**0312 202 69 58**
FAKS	**0312 202 46 73**
E-POSTA	**tipetikkurul@gazi.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Antimüllerian Hormon (AMH) ve diğer over rezerv markerleri olan bazal Follikül Stimulan Hormon (FSH) ve Antral Follikül Saymının (AFS) fertil ve infertil populasyonda karşılaştırılması**		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr.Mehmet ERDEM**		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER	☐	
		İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN 4-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	SİGORTA	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 272 **Toplantı tarihi: 27.06.2012** Üniversitemiz Tıp Fakültesinde **Prof.Dr.Mehmet Erdem**'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, *Uzmanlık Tezi olan* klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğuna dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Füsun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı **:** Şeyma Banu

Soyadı **:** BOZKURT

Dogum Yeri ve Tarihi: Aksaray/ 16.06.1983

Egitimi:

1- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (2001- 2007)

2- İçel 75. Yıl Anadolu Öğretmen Lisesi (1998- 2001)

3- Mersin 24 Kasım İlköğretim Okulu (1990-1998)

Yabancı Dili:

İngilizce, Almanca

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluslar:

TJOD (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

ASRM (American Society for Reproductive Medicine)

Bilimsel Etkinlikleri:

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem Birinciliği (2007)

Berlin Charite Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde Observer (Ağustos 2011)