



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON BAŞARISININ ÖNGÖRÜLMESİNDE
SERUM ANTI-MÜLLERİAN HORMON DÜZEYİNİN ÖNEMİ

Dr. Başak GÖÇER

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON BAŞARISININ ÖNGÖRÜLMESİNDE
SERUM ANTI-MÜLLERİAN HORMON DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

Dr. Başak GÖÇER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA – 2010

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------|-----------|
| Türkçe Özet | ii |
| İngilizce Özet | iv |
| Giriş | 1 |
| Gereç ve Yöntem | 18 |
| Bulgular | 23 |
| Tartışma ve Sonuç | 30 |
| Kaynaklar | 42 |
| Teşekkür | 54 |
| Özgeçmiş | 55 |

ÖZET

Amacımız kontrollü ovaryen hiperstimulasyon eşliğinde intrauterin inseminasyon (KOH/IUI) uygulanan hastalarda intrauterin inseminasyonun başarısının öngörülmesinde serum anti-müllerian hormon (AMH) düzeyinin önemini araştırmaktır.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite polikliniğine Ocak 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında infertilite sorunu ile başvuran ve KOH/IUI programına alınan 78 hasta dahil edildi. İnfertilite tetkikleri tamamlanan hastalarda menstruel siklusun 3.günü serum AMH, FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, serbest ve total testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron düzeyleri ölçüldü. Yine siklusun 3. günü ultrasonografi ile antral folikül sayımı yapıldı. Çalışma grubumuzun %29.5'i (n=23) nedeni açıklanamayan infertilite, %23.1'i (n=18) erkek faktör, %14.1'i (n=11) polikistik over sendromu (PKOS), %11.5'i (n=9) endometriozis, %3.8'i (n=3) unilateral tubal faktör ve %17.9'u (n=14) da diğer nedenlerden oluşuyordu. Son grupta 7 hastada azalmış over rezervi, 4 hastada hiperprolaktinemi ve 3 hastada da hipotiroidiye sekonder anovulasyon mevcuttu. Tüm değerlendirmeler ışığında tanı konularak KOH/IUI kararı alındı. Ovaryen stimülasyon için klomifen sitrat veya gonadotropinler (rekombinant FSH ve insan menopozal gonadotropin-hMG) kullanıldı. KOH/IUI siklusları ultrasonografi ile takip edildi.

Dört hastada foliküler gelişim yetersizliği, üç hastada da ovaryen hiperstimulasyon sendromu nedeniyle siklusları iptal edildi. Kalan 71 hastada siklus başına gebelik oranı %9.86 (n=7) idi.

Tüm hastalarda siklusun 3.günü AMH değerleri ortalaması 3.147 ng/mL idi. AMH değerleri ortalaması, gebe olanlarda (2.568 ng/ml) ve gebe olmayanlarda (3.204 ng/ml) istatistiksel olarak farklı değildi. Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanılı hastalarda AMH düzeyleri daha yüksek bulundu (7.16 ng/ml, p=0.001).

AMH değerleri ile yaş ve FSH değerleri arasında negatif korelasyon (sırayla $r=-0.441$, $p<0.001$ ve $r=-0.237$, $p=0.036$) bulundu. AMH değerleri ile antral folikül sayısı (AFC) arasında ise pozitif korelasyon bulundu ($r=0.827$, $p<0.001$). AMH ile en g¼çlü ilişkisi olan parametre ovaryen folik¼ler durumu en iyi yansıtan AFC idi. Bu nedenle AMH reproduktif fonksiyonu yansıtan bir belirteç olarak kullanılabilir.

AMH değerleri ile androstenedion, total testosteron ve LH değerleri arasında ise pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.466$, $p=0.002$; $r=0.403$, $p=0.004$; $r=0.433$, $p<0.001$). PKOS alt grubunda da AMH değerleri ile androstenedion değerleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.609$, $p=0.047$) bulundu. AMH ile overyan disfonksiyonun belirteçleri olan androstenedion ve testosteron d¼zeyleri arasındaki ilişki, AMH'nın ovaryen disfonksiyona da işaret edebileceğini d¼ř¼nd¼rmektedir.

Bazal USG sırasında 10 hastada antral folikül sayısı ≤ 6 olarak saptandı ve bu grup k¼t¼ over yanıtı verenler olarak tanımlandı. Bu grupta ortalama AMH değeri 0.92 ng/mL idi. AMH k¼t¼ over rezervi için oldukça belirleyiciydi (AUC=0.875). AMH'nın, k¼t¼ over rezervini belirlemede, 0.98 ng/mL'lik cut-off değer ile en y¼ksek sensitivite ve spesifiteye (%93 ve %80) sahip olduğu g¼r¼ld¼.

Çalışmamızda gebelik olan ve olmayan gruplar arasında yaş, AMH, FSH, E2 değerleri, BMI, sperm sayısı ve AFC açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. hCG g¼n¼ ölç¼len endometrium kalınlığı gebe olanlarda anlamlı olarak daha y¼ksek bulundu ($p=0.025$). Benzer olarak IUI'dan 7 g¼n sonra endometrium kalınlığı, korpus luteum sayısı ve progesteron seviyeleri de gebelerde anlamlı olarak y¼ksek bulundu (sırayla $p=0.001$, $p=0.012$, $p=0.015$).

Sonuç olarak, AMH over rezervini ve k¼t¼ over rezervini çok iyi yansıtmakta, ancak KOH/IUI sikluslarında gebelik için belirleyici olamamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kontroll¼ ovaryen hiperstimulasyon/intrauterin inseminasyon, anti-M¼llerian hormon, gebelik.

SUMMARY

The Importance of Serum anti-Mullerian Hormone Levels in Prediction of the Success of Intrauterine Insemination

Our purpose is to investigate the importance of serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in predicting the success of intrauterine insemination in patients who were treated with intrauterine insemination in association with controlled ovarian hyperstimulation (COH/IUI).

Seventy eight patients with infertility who were evaluated at the COH/IUI program of Uludag University Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Endocrinology and Infertility Clinic, between January 2009 and May 2009 were enrolled in the study. In patients who had completed the infertility work-up, serum levels of AMH, FSH, LH, E2, TSH, prolactin, free and total testosterone, androstenedione, and 17-OH progesterone were measured on the 3rd day of menstrual cycle. In addition, on the 3rd day of the cycle, antral follicle count (AFC) was performed by ultrasound. In our study cohort, 29.5% (n=23) of patients had idiopathic infertility, 23.1% (n=18) had male factor infertility, 14.1% (n=11) had polycystic ovary syndrome (PCOS), 11.5% (n=9) had endometriosis, 3.8% (n=3) had unilateral tubal factor and 17.9 % (14) had other reasons for infertility. In the latter group, 7 patients had decreased ovarian reserves, 4 had hyperprolactinemia, and 3 had anovulation secondary to hypothyroidism. The diagnoses and the decision to perform COH/IUI were made based on the results of the overall evaluations. For ovarian stimulation, clomiphene citrate and gonadotrophins (recombinant FSH and human menopausal gonadotrophin-hMG) were used. COH/IUI cycles were monitored by serial transvaginal ultrasonography.

In 4 patients, the cycles had to be cancelled due to insufficiency of the follicular development and in 3 patients due to ovarian hyperstimulation

syndrome. In the remaining 71 patients, pregnancy rate per cycle was 9.86 % (n=7).

The mean AMH level on the 3rd day of the cycle for the whole group was 3.147 ng/mL. The mean AMH level of patients who became pregnant (2.568 ng/ml) was not significantly different from that of those who were not pregnant (3.204 ng/ml). AMH levels were significantly higher (7.16 ng/ml, p=0.001) in patients with PCOS.

A negative correlation was found between the levels of AMH and age and FSH values (r=-0.441, p<0.001 ve r=-0.237, p=0.036, respectively). There was a positive correlation between AMH levels and the antral follicle count (r=0.827, p<0.001). AMH correlated best with AFC, which has been shown to be the best predictor of ovarian follicular status. Therefore, AMH alone, can be used as a predictor of reproductive function.

A positive correlation was detected between the AMH values and androstenedione, total testosterone and LH levels (r=0.466, p=0.002; r=0.403, p=0.004; r=0.433, p<0.001, respectively). A positive correlation between AMH and androstenedione values was detected also in the PCOS subgroup (r=0.609, p=0.047). The relationship between AMH and androstenedione and testosterone that are predictors of ovarian dysfunction, suggests that AMH levels might indicate ovarian dysfunction.

In 10 patients, the baseline ultrasound evaluation showed less than 6 antral follicles and this group was defined as non-responders. Mean AMH level of this group was 0.92 ng/mL. AMH was a good predictor of poor ovarian reserve (AUC=0.875). As a predictor of poor ovarian reserve, AMH had the highest sensitivity (93%) and specificity (80%) with a cut-off value of 0.98 ng/mL.

In our cohort, AMH, FSH, E2 values, BMI, sperm count and AFC were not statistically different between the pregnant and non-pregnant groups. The endometrium thickness on the hCG day was significantly higher in the pregnant group (p=0.025). Similarly, on the 7th day after IUI, endometrium thickness, corpus luteum count, and progesterone levels were

significantly higher in the pregnant group ($p=0.001$, $p=0.012$, $p=0.015$, respectively).

In conclusion, AMH reflects the ovarian reserve and poor ovarian reserve very well, but it is not a predictor for pregnancy during COH/IUI cycles.

Key words: Controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination, anti-Mullerian hormone, pregnancy.

GİRİŞ

İnfertilitenin ovulasyon indüksiyonu (OI) ve intrauterin inseminasyon (IUI) ile tedavisi uygun hasta grubunda oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Tedavi öncesinde over rezervinin değerlendirilmesi hangi hasta grubunda OI/IUI' a az ya da abartılı bir cevap alınacağını belirlemede ve tedaviye en iyi cevabı alabilmek için tedavinin bireyselleştirilmesinde yardımcı olur. Literatürde IUI sonrası gebelik oranlarını etkileyen birçok faktörden bahsedilmektedir. Bunlar kadının yaşı, infertilite süresi, infertilitenin tipi, sperm özellikleri, matür follikül sayısı, hCG uygulandığı gün E2 düzeyi, inseminasyonda kullanılan kateter tipi ve over rezervi gibi faktörlerdir (1). Over rezervini değerlendirmek amaçlı kullanılan testler serum FSH, E2, inhibin-B gibi endokrin belirteçler ve ultrasonografi ile yapılan antral folikül sayımıdır. Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT), over rezervinin belirlenmesinde yeni bir belirteç olan antimüllerian hormon (AMH) kullanımı giderek artmaktadır (2-5). Over rezervini göstermede konvansiyonel testlere üstünlüğüne işaret eden birçok çalışma vardır (6, 7). Ancak literatürdeki AMH çalışmaları invitro fertilizasyon (IVF) gibi YÜT'lerinin başarısını göstermede kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı ise kontrollü ovaryen hiperstimulasyon/intrauterin inseminasyon (KOH/IUI) uygulanan hastalarda AMH'nın önemini araştırmaktır.

I. Intrauterin İnseminasyon (IUI)

Intrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir yöntemdir. Diğer yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) göre daha ucuz, daha basit ve daha az invazif olması özellikleriyle infertilite tedavisinde sıklıkla başvuru yapılan yöntemlerden birisidir (8). IUI'nın esası küçük hacimlerde konsantre edilen motil spermatozoanın serviksinden geçilerek doğrudan intra uterin kaviteye verilmesine dayanır (9). IUI uygulanmasının amacı yüksek oranda normal formda motil sperm dansitesini arttırarak

gebelik oranlarını arttırmak, ovulasyona en yakın dönemde inseminasyon yaparak gametlerin buluşma şansını arttırmak ve servikal mukusla sperm ilişkisini engellemektir.

Yardımcı üreme teknolojisi ilerledikçe, semenden normal morfolojideki motil spermleri ayırmak için modern sperm hazırlama teknikleri geliştirilmiştir. Lökositler, bakteriler ve ölü spermatozoanın ürettikleri serbest oksijen radikalleri, normal spermatozoanın oositi dölleme yeteneğini bozmaktadır (10-12). Üstelik spermlerin hazırlanmadan uterin kaviteye verilmesi uterin kramplara ve pelvik inflamatuvar hastalık, endometrit, servisit, vajinit gibi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (13, 14). Özetle, IUI uygulamasında semen hazırlamanın amacı normal spermi ejakulatin debrisinden ayırmaktır. Günümüzde 3 temel sperm hazırlama metodu vardır. Birincisi “swim-up tekniği” olarak bilinen spermin yüzme yeteneğine bağlı seçildiği yöntemdir. İkincisi, gradient yöntemi olup, spermlerin yoğunluklarına göre ayrıştırıldığı yöntemdir. Üçüncüsü ise konvansiyonel yıkama ve santrifuj metodu olup, tanısal prosedürler için kullanılır. 2009’da Cochrane veri tabanında yayımlanan derlemede üç metod arasında gebelik oranları açısından fark saptanamamıştır (15).

Çeşitli infertilite merkezlerinde IUI uygulaması tek ya da çift olarak ve değişik zamanlarda yapılır. Genellikle hCG enjeksiyonundan 24 ya da 36 saat sonra sonra tek, 12 ve 36. saatlerde çift olarak uygulanır. Tüm farklı uygulamalar arasında gebelik oranları açısından fark bulunamamıştır (16).

IUI endikasyonları hafif ve orta şiddetli erkek faktör, açıklanamayan infertilite, anovulasyona sekonder infertilite, endometriozis, servikal faktör, ve antisperm antikörlerinin varlığı ve ejakulasyon sorunlarıdır (1, 17). IUI için gerekli şartlar; tuba uterinaların açık olması, yeter miktar ve kalitede sperm, ağır erkek faktör infertilitesinin eşlik etmemesi ve orta-ağır endometriozisin olmamasıdır.

I.A. Endikasyonlar

I.A.a. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde standart bir yöntem yoktur. Tedavide genellikle ampirik tedavi metotları uygulanmaktadır. Açıklanamayan

infertilitenin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte folikülogenez, gamet gelişimi, fertilizasyon ya da implantasyon kusurları olası nedenler olarak düşünülmektedir. Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde uygulanan metodlar; folikülogenezi düzelterek, fertilizasyon yerinde artmış gamet konsantrasyonu sağlayarak ya da implantasyon sırasında hormonal çevreyi düzelterek etkili oluyor olabilir. Açıklanamayan infertilitede bugün için önerilen tedaviler; intrauterin inseminasyon (IUI), klomifen sitrat (KS) veya ekzojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH), KOH ile birlikte IUI ve yardımcı üreme teknikleridir.

I.A.b. Erkek Faktör İnfertilitesi

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde mutlaka erkek faktörü araştırılmalıdır. Çünkü infertilite; %40-50 oranında kadına ait nedenlerle, %30-40 oranında da erkeğe ait nedenlerle ortaya çıkmaktadır. İnfertilite nedenleri arasında erkek faktörü önemli bir yer tutmaktadır ve bunun yanında araştırılması da kolay ve ucuzdur. Erkek faktörünü ortaya koyan ve en sık uygulanan test spermiyogramdır. 2-3 günlük bir ejakülasyon yasağı sonunda uygulanan spermiyogram ile tanısı konur. Erkek faktör infertilitesinde IUI öncesinde semen bir takım kimyasal meddelerle muamele edilerek yıkama işlemine tabi tutulur. Bu işlemin amacı progresif motil ve morfolojik normal sperm konsantrasyonunun artırılması, seminal prostaglandinler, lenfokin, sitokin ve enfeksiyöz ajanların uzaklaştırılması yanı sıra serbest oksijen radikallerinin azaltılması neticesinde elde edilen kaliteli spermle gebelik oranlarını arttırmaktır.

I.A.c. Anovulasyona Sekonder İnfertilite

Menstrüel siklusta, ovulasyonla sonuçlanan folikül gelişimi ve ovulasyonsonrasında gelişen luteal faz birlikte ovulatuar faktörü oluşturur. Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler. Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde göğüslerde şişkinlik ve dismenore gibi belirtileri olan kadınlar genellikle ovulatuardır. Kadında folikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucunda ovulasyon olmamasına anovulasyon denir. Normal ovulatuar siklusa sahip kadınlarda

bazen anovulatuvar sikluslar oluşabilir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen vakalarda testler tekrar edilmeli veya başka bir testle konfirme edilmelidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde anovulasyon tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemisi olanlar ve ya ilerleyen yaşla over rezervi azalan kadınlar dışında anovulatuvar infertil kadınlar iki ana gruba ayrılırlar:

-WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm olan endojen estrojen aktivitesi olmayan primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuvar kadınlar.

-WHO Grup II: Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen estrojen aktivitesi bulunan anovulatuvar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu polikistik over sendromu (PKOS) hastasıdır.

Anovulasyona sekonder infertilitesi olan hastalar Oİ ile ovulatuvar hale getirilmesine rağmen gebelik oluşmuyorsa KOH/İUI uygulanmaktadır.

I.A.d. Endometriozis

Endometriozis pelvik anatomisinin bozulması, peritoneal fonksiyonun bozulması (salınan mediatörler etkisiyle fallop tüpü ve fimbriyaların fonksiyonunu yitirmesi), hormonal ve hücrel fonksiyonların bozulması (antikorlar ve lenfositler), endokrin ve ovulatuvar anormallikler, endometrial reseptivitenin ve hatta embriyonik gelişimin bozulması gibi olası biyolojik mekanizmalarla infertiliteye yol açmaktadır (18). Bu nedenle tedavisi en güç durumlardan birisidir. Erken evre endometrioziste, tek başına cerrahi tedavi veya cerrahi sonrası KOH/İUI ile gebelik oranları artmaktadır. İleri evre endometrioziste ise KOH/İUI'nin etkinliğini gösterilememiştir ve YÜT uygulanmadan önce maksimum 3-4 siklusla sınırlanmalıdır.

I.A.e. Tubal Faktör

Tuba uterinalar sadece ovum, sperm ve fertilize ovuma geçit veren basit bir yol değildir. Tuba epitelinin silioları, epitel hücrelerinin sekresyonları ve enzimatik aktiviteleri, muskuler tabakasının aktivitesi ve tuba içi ortam, ovumun yakalanmasında, sperm transportunda, fertilizasyonda ve zigotun taşınmasında aktif rol oynar. Geçirilmiş pelvik infeksiyon, septik abortus, rahim içi araç kullanımı, perfore apandisit, pelvik operasyonlar, ektopik gebelik gibi hastalıklar tuba uterinalara hasar verebilir. Bu nedenle infertil

hastalarda anemnezde bu konular dikkatli incelenmeli ve histerosalpingografi (HSG) veya laparaskopi gibi uygun yöntemlerle tubal faktör araştırılmalıdır. Tubal faktörün tek taraflı olduğu hastalarda YÜT öncesi KOH/IUI denenmektedir.

I.A.f. İzole Servikal Faktör

Ovulasyona en yakın zamanda yapılan postkoital testte nonprogresif spermelerin görülmesiyle tanısı konan izole servikal infertilitede KOH/IUI'nın başarısı bekleme tedavisine göre oldukça yüksektir (19). Ancak günümüzde infertilite araştırılmasında postkoital testin terk edilmiş olması, yapılsa bile defalarca tekrarlanması gerekliliği, bu endikasyonu ortadan kaldırmıştır.

KOH/IUI'nın tek başına IUI ya da KOH uygulamalarına göre infertilite tedavisinde daha etkili olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (20, 21). Kalu ve ark.'nın (22) açıklanamayan infertil hastalarla yaptığı çalışmasında ≤ 37 yaş kadınlarda doğal siklus-IUI ile siklus başına gebelik oranları %6.5 iken, KOH ile bu oran %13 bulunmuştur. Steures ve ark. (23) açıklanamayan infertilitede sadece IUI ile %5 olan gebelik oranının, Oİ eklenmesiyle %11 olduğunu, erkek faktör infertilitesinde ise Oİ eklenmesiyle gebelik oranının benzer şekilde % 4-8'den % 11'e yükseldiğini ifade etmişlerdir. KOH/IUI ile ovulatuar fonksiyonda konvansiyonel testlerle tespit edemediğimiz küçük defektleri düzeltiyor ve fertilizasyonda kullanılacak oosit sayısını arttırarak gebelik olasılığını arttırıyor olabiliriz. Dolayısıyla günümüzde IUI, başarı şansını arttırmak amaçlı ovulasyon indüksiyonu ile kombine uygulanmaktadır.

II. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu WHO tip I ve tip II anovulatuar hastalarda monofoliküler gelişimi sağlamak, izah edilemeyen infertilite, IUI ve IVF vakalarında ise multifoliküler gelişimi elde etmek amacıyla uygulanır (24). Her olgu için en yüksek başarının elde edilebileceği uygun kontrollü ovaryan hiperstimulasyon protokolü; yaş, endokrinolojik tablo, önceki ovulasyon indüksiyonuna verilen over yanıtı ve USG ile bazal değerlendirme dikkate

alınarak seçilmelidir. İlaç dozunun belirlenmesinde; kadının yaşı, bazal FSH ve E2 düzeyleri, vücut kitle indeksi, geçirilmiş over cerrahisi, antral folikül sayısı (AFC), overlerde kist veya kitle varlığı, daha önceki tedavilere verdiği yanıt gözden geçirilmelidir.

Başarılı bir ovülasyon indüksiyonu siklusun iyi monitörize edilmesini gerekli kılar. Foliküler ve endometrial gelişimin monitörizasyonu ya ultrasonografi ile ya da hem ultrasonografi hem de hormonal takibin birlikte yürütülmesi ile gerçekleştirilir. Monitörizasyonun amacı istenildiğinde monofoliküler istenildiğinde de multifoliküler gelişimi sağlarken aynı zamanda ovulasyon indüksiyonu komplikasyonlarının önüne geçmektir (24).

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar; Bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat, aromataz inhibitörü olan letrozol ve gonadotrop hormonlar, tek başına ve ya kombine olarak kullanılır.

II.A. Klomifen sitrat (KS)

Oral yolla kullanılan nonsteroid trifeniletillen derivesi, östrojen agonist ve antagonist etki gösteren bir ilaçtır (25). Enklomifen ve zuklomifen olmak üzere iki izomerin karışımından oluşmaktadır. Enklomifen daha fazla oranda antiöstrojenik etkiye sahiptir ve preparatlarda zuklomifene göre miktarı 2 kat fazladır. Klomifenin kimyasal olarak östrojenle yapısal benzerliği vardır, zayıf östrojenik aktivite gösterir. İnfertilitedeki etkisini hipotalamus üzerinden gösterir. Hipotalamusun östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösterir, farklı olarak reseptörlere çok uzun süre bağlı kalır. Reseptörler tutulur, hipotalamus ve hipofiz dolaşımdaki östrojene yanıt veremez, östrojenin negatif feed-backi bozulur. GnRH salgılanması aktive olur. GnRH frekansı ve amplitüdü artar. FSH ve LH sekresyonu artar (26). Hayvan çalışmalarında klomifenin hipofizde GnRH'dan bağımsız olarak gonadotropin sekresyonunu arttırdığı da gözlenmiştir. Uterus, serviks ve vaginada ise antiöstrojenik etki gösterir. Bu antiöstrojenik etkinin infertilite tedavisinde anlamlı olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Klomifenin uzun yarılanma ömrü teorik olarak önemlidir. Uygulanan dozun %85'i 6 gün içinde elimine edilir, tamamen atılımı 1 aydan uzun sürebilir (27).

Basit, ucuz ve nisbeten güvenilir bir tedavi yöntemidir. Hayvan çalışmalarında teratojenik olabileceği gösterildiğinden gebelik şüphesi varsa kullanılmamalıdır.

Klomifen anovulatuvar infertil kadınların büyük çoğunluğu için en iyi başlangıç tedavisidir (28-30). Klomifen tedavisinin en uygun olduğu hastalar hipofiz-over aksı intakt olan normogonadotropik, normoprolaktinamik anovulatuvar ve/veya luteal faz yetmezliği olan kadınlardır.

Tedaviye siklusun 3-5. günü 100-150 mg/gün dozunda başlanır, 5 gün kullanılır. Son tablet alımını takiben gün aşırı USG ve serum E2 düzeyleri ile ovulasyon zamanlaması saptanır. USG'de folikül 18-20 mm çapa ve folikül başına E2 en az 200-300 pg/ml düzeyinde iken 5000-10000 IU hCG uygulanır. Serum E2 düzeyi 2000 pg/ml'nin üzerinde, >14 mm 3-5 folikül veya >5mm 10'dan fazla folikül varlığında ovarian hiperstimulasyon sendromu riski nedeniyle HCG yapılmamalıdır. Oİ/UII tedavisinde başlangıç dozu çoğunlukla 100 mg/ gündür ve genellikle 150 mg'ın üzerine çıkılmaz.

Yan etkiler; vazomotor reaksiyon (%10), abdominal gerginlik (%5), göğüslerde gerginlik (%2), bulantı, kusma (%2), görme bozuklukları (%1.5), baş ağrısı (%1), saçlarda kuruma ve dökülmedir (%0.3). Bu semptomlar ilacın kesilmesinden sonra en fazla 1-2 haftada kaybolur (31). Bu tedavinin gonadotropinlere üstünlüğü enjeksiyon problemleri, ovarian hiperstimulasyon sendromu, çoğul gebelik gibi komplikasyonların riskinin az olmasıdır.

II.B. Gonadotropinler

Gonadotrop hormonlar postmenopozal kadın idrarından saflaştırılarak ve ya rekombinan teknoloji ile elde edilen ovulasyon indüksiyonu ajanlarıdır. Gonadotropinler, hipotalamus ve hipofizi devre dışı bırakarak overler üzerine direkt etki ile folikül gelişimini uyarırlar. Gonadotropin kullanmaya başlanmadan önce infertilite nedenleri etraflıca araştırılmalıdır.

Endikasyonları:

- Anovulasyon-WHO grup I-II (hipogonadotropik ve normogonadotropik)
- Klomifen sitrata yanıtızsızlık

- -Polikistik over sendromu
- -Luteal faz defekti
- -Açıklanamayan infertilitedir.

Günümüzde kullanılan gonadotropin çeşitleri şunlardır:

II.B.a. İnsan Menopozal Gonadotropin (Menotropin)

Postmenopozal kadınların idrarından elde edilir (32). 75 IU FSH (folikül stimüle eden hormon) ve 75 IU LH'a (luteinizan hormon) tekabül eden ampülleri vardır. İntramuskuler olarak kullanılır. Tedavi siklusun 2. günü genellikle 75-150 IU'lık dozla başlar. 7. gün hasta tekrar değerlendirilerek doz ayarlaması yapılır. En iyi sonuçlar tedavi ~10 gün sürdüğünde alınır. Yeterli folikül olgunlaşması olduğunda hCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlanır. hMG sikluslarında folikül çapı 16-18 mm'e ulaştığında hCG uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

hMG uygulamasının yan etkileri çoğul gebelik, artmış abortus ve erken doğum olasılığı, göğüslerde hassasiyet, enjeksiyon bölgesinde hiperemi ve ödem, depresif değişiklikler, hiperstimulasyon sendromudur (31).

II.B.b. Saf FSH (u-FSH)

Ürofollitropin olarak da bilinir. 75 IU FSH ve <1 IU LH içerir (32). LH dozunun sınırlandırılması, over cevabının androjenik komponentinin stimülasyonunun azaltılmasını sağlar. Polikistik over sendromlu hastalarda, saf FSH kullanımının HMG kullanımına göre koruyucu olmadığı gözlenmiştir. Önemli olan uygun dozların dikkatli kullanımınıdır.

Yan etkiler, çoğul gebelik, artmış abortus ve erken doğum olasılığı, göğüslerde hassasiyet, enjeksiyon bölgesinde hiperemi ve ödem, depresif değişiklikler, hiperstimulasyon sendromudur (32).

II.B.c. İleri Derecede Saflaştırılmış FSH (u-FSH HP)

Postmenopozal idrarın diğer tüm kontaminant proteinlerden arındırılmış halidir. Yalnızca 75 IU FSH aktivesine sahiptir. < 0,001 IU LH içerir (33).

II.B.d. Rekombinant FSH (r-FSH)

Çin hamsterinin over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilir. Hiçbir yabancı protein içermediği için subkutan olarak uygulanabilmektedir. LH aktivitesi yoktur (33).

III. KOH/UI Başarı Oranları

III.A. Endikasyonlara Göre KOH/UI Başarısı

III.A.a. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilitede KOH/UI ile gebelik oranları artmaktadır. Hughes EG.'nin (34) 1997'de yaptığı, 22 çalışma ve 5214 siklustan oluşan metaanalizde, siklus başına gebelik oranları gonadotropin stimülasyonu ile %15, klomifen sitrat ile %7, doğal siklularda ise %6 olarak bildirilmiştir. Ardından 1998'de RCOG (Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists) açıklanamayan infertil çiftlerde KOH/UI'nin etkili bir tedavi olduğunu yayınlamıştır. Guzik ve ark.'nın (35) metaanalizinde, 45 çalışma ve 1806 siklusun verilerine göre siklus başına gebelik oranları sadece IUI ile %3.8, sadece KS ile %5.6, KS-IUI ile %8.3, sadece hMG ile %7.7, hMG-IUI ile %17.1 olarak bildirilmiştir. Günümüzde kabul edilen, nedeni açıklanamayan infertilite olgularında 3 kez OI/UI uygulaması ile başarının %35-40 oranında sağlanması ve gebelik olmadığı durumda IVF uygulamasına geçilmesidir (36).

III.A.b. Erkek Faktör İnfertilitesi

Sperm analizi parametrelerinin IUI sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Badawy ve ark. (37), 393 infertil çift ve 714 siklusla yaptıkları çalışmada, siklus başına gebelik oranının, motil sperm sayısı <5 milyon olan hastalarda %5.55 iken, motil sperm sayısı >5 milyon olan hastalarda %24.28'e çıktığını saptamışlardır. Van Weert ve ark.'nın (38), 290 çift ve 722 IUI siklusla yaptıkları çalışmada, erkek faktör infertilitede sperm analizi ve antisperm antikörlerinin bazal değerlendirmelerle beraber kullanımının gebelik oranını %9'dan % 14'e çıkardığını saptamışlardır.

Sperm motilitesi $\geq\%30$ ve total motil sperm ≥ 5 milyon olduğunda IUI'nin erkek faktör nedeniyle infertilite tedavisinde etkili olduğunu saptayan Dickey ve ark., başarılı IUI için gerekli sperm kalitesinin WHO kriterlerinden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (39). Başka bir çalışmada, oligospermi (<20 milyon/ml) ve astenospermi (motilite $<\%25$) tespit edilenlerde çift başına gebelik oranının $\%37.6$ 'dan $\%13.4$ 'e düştüğü gösterilmiştir (1). Sakhel ve ark. (40), >5 milyon/ml sperm sayısı ile $\%30.3$ oranında siklus başına gebelik elde ederken, <5 milyon sperm sayısı ile $\%18.8$ oranında siklus başına gebelik elde etmişlerdir. 26 makalenin incelendiği bir derlemede, IUI sonuçlarını en iyi belirleyen iki parametrenin insemine edilen motil sperm sayısı ve sperm morfolojisi olduğu görülmüştür (41). Bir çok çalışmada insemine edilen motil sperm sayısının 2 milyon ya da 1 milyonun altına inmesiyle gebelik oranlarının dramatik olarak düştüğü gösterilmiştir (40, 42, 43). Kabul edilebilir gebelik oranları ile sonuçlanacak IUI için uluslararası bir eşik değer henüz belirlenmemiştir. Ancak normal spermatozoa sayısı 5 milyonun ve insemine edilen motil sperm sayısı da 1 milyonun altında olduğunda IUI başarı oranları belirgin olarak düşmektedir (41).

III.A.c. Anovulasyona Sekonder İnfertilite

Merviel ve ark.'nın (1) 1038 IUI siklusundan oluşan çalışmasında çift başına gebelik oranları anovulasyon vakalarında $\%47.4$ olarak bildirilmiştir. Vlahos ve ark. (44), 691 IUI siklusundan oluşan çalışmasında siklus başına gebelik oranlarını anovulasyon için $\%19.1$ bulurken, endometriozis için bu oran $\% 9.1$ olarak bulunmuştur. Sahakyan ve ark.'nın (45) çalışmasında, anovulatuvar infertilitede IUI siklusu başına gebelik oranını $\%13$ olarak bildirilmiştir. Ertunç ve ark. (46), 2009'da yayınlanan PCOS'lu hastalarla yaptıkları KOH/IUI çalışmasında devam eden gebelik oranlarını $\%10.7$ ile $\%14.3$ arasında bulmuşlardır.

III.A.d. Endometriozis

Merviel ve ark. (1), endometrioziste IUI ile çift başına gebelik oranları diğer endikasyonlara göre daha düşük ($\%10.7$) bulmuşlardır. Jansen ve ark. (47) ve benzer olarak Toma ve Hammond (48) da, evre I ve II

endometriozisde, IUI ile siklus başına %2 ve %6.5 gibi düşük gebelik oranları elde etmişlerdir.

Özellikle evre III ve IV endometriozisde gebelik oranları belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (49). Endometriozisli hastalarda IVF ile IUI'ı kıyaslayan Dmowski ve ark.'nın çalışmasında, IVF ile ilk siklusta %47'lik siklus fekunditesine karşılık, KOH/IUI ile ancak 6 siklusda kümülatif fekunditesinin %41'e ulaşması üzerine, evre III ve IV endometriozisli 38 yaş üstü hastalara IVF önerilmesi gerektiği, yine de IUI uygulanacaksa dört siklusu geçmemesi gerektiği sonucuna varmışlardır (50).

III.A.e. Tubal Faktör

Tubal faktör nedenli (tek taraflı ve proksimal ise) infertilitede KOH/IUI başlangıç tedavisi olarak önerilmelidir. Bu endikasyonla gebelik oranları açıklanamayan infertilitedeki sonuçlara benzerdir. Ancak tubal okluzyon orta ve distal kesimdeyse sonuçlar oldukça kötüdür, bu hastalar laparoskopik olarak değerlendirilmeli ya da IVF'e referans edilmelidir (51).

III.B. Kullanılan Ajanlara Göre KOH/IUI Başarısı

III.B.a. Klomifen Sitrat

Literatüre genel olarak bakıldığında KS/IUI etkinliği çok fazla değişkenlik göstermektedir. Ovulatuar infertil popülasyonda siklus başına gebelik oranları %12 ile %35 arasında değişmektedir (52-55). Ovulatuar ve anovulatuar hastalar beraber bakıldığında ise oranlar %4-27 arasında değişmektedir (42, 56-58). Hem ovulatuar hem de anovulatuar kadınlarla yapılmış KS/IUI çalışmalarının toplandığı bir seride ise gebelik oranları siklus başına % 9.2 olarak saptanmıştır (52).

Açıklanamayan infertilitede ise hem matür folikül sayısını arttırarak hem de gizli ovulatuar defektlerin üstesinden gelerek gebelik şansını arttırır (28, 29, 59-63). Açıklanamayan infertil hastalarla yapılmış 45 KS/IUI çalışmasının toplandığı bir analizde siklus başına gebelik oranı %8.3 olarak bulunmuştur (35).

KS/IUI ile gebelik oranlarını inceleyen geniş kapsamlı bir çalışmada (4199 siklus, 1738 infertil hasta) 35 yaşın altında gebelik oranları siklus başına %11.5, çift başına %24.2, 35-37 yaş arası gebelik oranları siklus

başına %9.2 ve çift başına %18.5, 38-40 yaş arası gebelik oranları siklus başına %7.3 ve çift başına %15.1, 41-42 yaş arası gebelik oranları siklus başına %4.3 ve çift başına %7.4, 42 yaşın üzerinde ise siklus başına %1 ve hasta başına %1.8 olarak bulunmuştur (64).

III.B.b. Gonadotropinler

İnfertilitenin gonadotropinlerle Oİ/UII tedavisi klomifen sitratla Oİ/UII'a göre daha invaziv ve daha pahalı, ancak daha etkili bulunmuştur (65). Gonadotropinlerle Oİ/UII uygulanan çalışmalardan oluşan bir derlemede siklus başına gebelik oranları %17.1 olarak bildirilmiştir (35). 2003 yılında yayınlanan, 13 çalışma, 881 anovulatuvar kadın ve 1269 sikludan oluşan bir derlemede, gonadotropinlerle gebelik oranı siklus başına %15 olarak bulunmuştur (66). Başka bir çalışmada rFSH/UII ile siklus başına gebelik oranları %33 olarak bulunmuştur (67). hMG ile 6 aylık tedaviden sonra kümülatif gebelik oranı %40, çoğul gebelik oranı iyi monitorizasyonla %10, abortus ise %25 oranında görülmektedir. Gonadotropinin FSH veya hMG olmasının ise gebelik oranına etkisi olmadığı gösterilmiştir (68). Cochrane veri tabanında 2007'de yayınlanmış, 3957 kadın ve 43 çalışmadan oluşan derlemede ovarian hiperstimulasyon için antiöstrojenler ve gonadotropinler karşılaştırılmış, gonadotropinler ile daha yüksek gebelik oranları elde edildiği görülmüştür (69). Tüm enjektabl formların da birbiri ile karşılaştırıldığı bu derlemede gebelik oranları açısından birbirine üstünlükleri olmadığı anlaşılmıştır (69). Ancak FSH veya hMG'nin KS'a üstünlüğü pekçok çalışmada gösterilmiştir (34, 35, 57, 70).

IV. KOH/UII Başarısını Etkileyen Faktörler

KOH/UII uygulaması ile ilgili çoğu yayında hasta popülasyonu çok heterojendir ve az sayılarda hastaya dayalı olarak sonuçlar verilmektedir. Hasta seçim kriterleri, kadın infertilite faktörlerinin çeşitliliği, ovulasyon indüksiyonu protokollerinin ve monitorizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklar IUI başarısını etkileyen faktörler olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle IUI başarı oranları literatürde

oldukça farklılık göstermektedir. İnfertilitenin tüm nedenleri için KOH/IUI ile siklus başına klinik gebelik oranları %10-20 arasında değişmektedir (21).

IUI sonrası gebelik oranlarını etkileyen birçok faktörden bahsedilmektedir. Genel olarak; en yüksek gebelik oranlarının 30 yaşın altında olup, servikal ya da anovulatuvar infertilitesi olan kadınlar, partnerin total motil sperm sayısı ≥ 5 milyon olan, 16 mm çapında en az iki folikül oluşan ve hCG günü E2 düzeyi >500 pg/ml olan hastalarda olacağı öne sürülmüştür (1).

Badawy ve ark. (37), insemine edilen motil sperm <5 milyon veya normal sperm morfolojisi $<30\%$ ise gebelik şansının çok düşük olduğunu saptamıştır. Sahakyan ve ark. (45), ovulatuvar bozukluklar ve açıklanamayan infertilitede, tubal faktör ve erkek faktör infertiliteye göre daha yüksek gebelik oranları elde etmişlerdir. Ovulatuvar durum ve foliküler cevabı konu alan bir KS/IUI çalışmasında, anovulatuvar kadınlarda KS/IUI ile tedavinin ovulatuvar kadınlara nisbeten daha başarılı olduğu ve her iki durumda da multifoliküler gelişimin gebelik oranlarını arttırdığı sonucuna varılmıştır (71). Farklı bir çalışmada ise IUI siklus sayısı en etkili olmak üzere, infertilite süresi, dominant folikül sayısı ve çapı, folikül maturasyon süresi ve endometrium kalınlığının gebelik sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (72). Görüldüğü gibi farklı araştırmacılar kriterlerin sıralaması ve içeriği üzerinde henüz uzlaşmamıştır. Ancak sıkça üzerinde durulan prognostik faktörler, kadının yaşı ve paralel olarak over rezervidir. Klinikte kullanılan over rezervi belirteçleri ise FSH, E2, inhibin ve antral folikül sayısıdır. Son yıllarda ise yine overlerde üretilen ve over rezervinin potansiyel bir belirteci olan AMH çalışmalara konu olmaktadır (3-5, 73, 74).

V. Antimüllerian Hormon (AMH)

Antimüllerian Hormon (Müllerian İnhibiting Faktor), 140 kDa ağırlığında, disulfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan homodimerik bir glikoproteindir. (75). AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu

Transforming Growth Faktor-B ailesindedir (76). Bu hormonlar doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (77).

AMH ilk olarak erkek fetusta müllerian kanalların gerilemesine yol açan fetal testis faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak AMH overde de üretilmektedir. AMH erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetusun gelişiminde müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (78). Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (76).

AMH'nın sinyal transdüksiyonu yapan tip I ve ligand bağlayan tip II olmak üzere iki reseptörü vardır. Farklı hücre tiplerinde farklı reseptörler kullanır (79). AMH geni 19.kromozom üzerindedir (80). AMH tip II reseptörü kodlayan gen ise 12.kromozom üzerindedir ve primer folikül oluşumu üzerinde rol oynar (80).

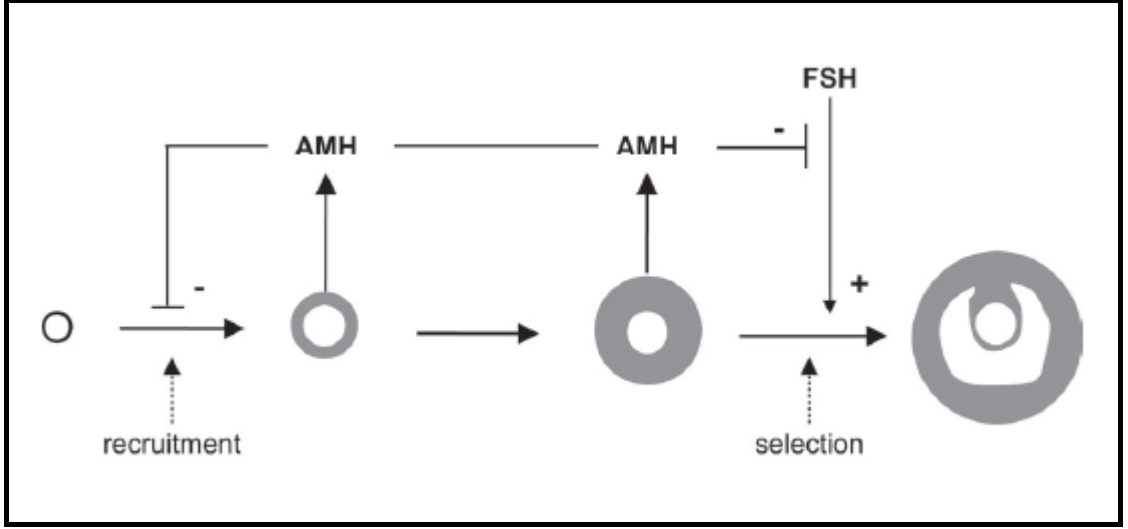
Kadınlarda serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Kadınlarda AMH'nın granuloza hücrelerinden üretimi doğduğu anda saptanabilir (81, 82) sonrasında puberteye kadar serumda saptanamaz (83) ve en yüksek seviyelere puberte ile ulaşır (84). Yetişkinlerde de serumda saptanmaya devam eder. AMH'nın granuloza hücrelerinden üretimi foliküler gelişim ile başlar ki bu da preantral ve erken antral foliküler evreye rastlamaktadır (82). AMH'un preantral ve erken antral foliküllerden -FSH'dan bağımsız olarak- salındığı gösterilmiştir (85). Pubertenin başlaması ile primordial folikülde foliküler gelişim başlar. İlk sıra kolumnar granuloza hücresi oluşmasıyla AMH üretimi başlar (86). AMH üretimin bu geçiş evresinde hemen başlaması, AMH'nın foliküler gelişimde özel bir rolü olduğunu gösterir (86). Bir çalışmada AMH'nın en yüksek düzeylerinin sekonder, preantral ve ≤ 4 mm antral foliküllerde olduğu gösterilmiştir. Daha büyük antral foliküllerde (4-8mm) ise AMH ekspresyonunun yavaş yavaş azaldığı saptanmıştır (87). Folikül ovulasyon için seçildiğinde ise AMH sekresyonu son bulur. Diğer hormonların aksine AMH üretimi gonadotropinler tarafından kontrol edilmez (4, 88). Puberte sonrası menstruel siklus

başladığında sirkulasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda ise artık tesbit edilemez (76).

Temel çalışmalar AMH'nun foliküler steroidogenezde ve folikülogenezde etkili olduğunu göstermiştir. AMH'nın primordial folikülden FSH'a duyarlı evreye kadar folikülogenezin bir çok fazında direkt ya da indirekt rolü vardır (89-91). Bu etkilerini AMH tip II reseptör üzerinden yaptığı düşünülmektedir. AMH, FSH'nın yaptığı aşırı foliküler gelişimi inhibe ederek folikülogenezde önemli rol oynar (87, 93).

AMH geni olmayan dişi farelerin fertil olduklarının gösterilmesi AMH'nın overdeki rolünü gizemli kılmaktadır (94). Aynı çalışmada overlerde daha az primordial folikül olduğu ancak daha çok sayıda büyüme aşamasında folikül olduğu saptanmıştır. AMH negatif 4 aylık farenin overinde, 3 kat daha fazla sayıda büyüyen folikül ve primordial folikül sayısında ise azalma görülmüştür (95, 96). Artan foliküler gelişim ise primordial folikül havuzunun 13 ayda tükenmesine neden olmuştur. Bu sonuçlar AMH'nın foliküler gelişim üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir. Gerçekten de in vitro yenidoğan over kültürlerinde de foliküler gelişimi inhibe ettiği gösterilmiştir (90). Aynı zamanda granuloza hücre kültürlerinde AMH'nın, FSH bağımlı aromataz aktivitesini ve LH reseptör ekspresyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (97). AMH aromataz ve LH reseptör genlerinin negatif regulasyonunda etkilidir (98). Böylece teka hücrelerinden androjen üretimini arttırmaktadır (99).

Bu çalışmalar AMH'nın erken foliküler gelişim ve FSH'a cevapta önemli rolü olduğunu göstermektedir (89). Sonuç olarak, şekil 1'de görüldüğü gibi, AMH folikül havuzunun büyüklüğünü hem gelişim (recruitment), hem de zamanla küçülmesini (seçilme) önleyerek kontrol eder (86).



Şekil-1: AMH'nun folikülogenez üzerindeki etkisi görülmektedir.

Klinik çalışmalar siklusun 3.günü ölçülen serum AMH düzeyinin yaşla giderek azaldığını ve menopozdan sonra ise saptanamadığını göstermiştir (100). Bu ise ovarian yaşlanmaya bağlı folikül tüketimini monitorize etmede AMH'ı değerli bir parametre yapmaktadır. Diğer bir çalışmada siklusun 3. günü serum AMH düzeyinin KOH sonrası toplanan oosit sayısı ile pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (101). Bu sonuçlar, AMH düzeylerinin erken foliküler fazdaki seçilebilir folikül sayısını yansıttığını göstermektedir. Erken antral folikül sayısı ise kadının fertilité potansiyelini ve kontrollü ovaryen stimülasyona cevabını öngörmeye yardımcıdır (102-104).

AMH rutin infertilite testlerine halen girmemiştir (105), ancak polikistik over sendromu (74, 106-108), prematür over yetmezliği (100, 107) gibi durumlarda sıkça kullanılmıştır. AMH, over rezervinin değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi, granuloza hücreli tümörlerin saptanması ve takibinde, puberte prekoks ve gecikmiş pubertenin tanısında, kriptoorşidizm ve anorşidizm tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (76, 109).

AMH seviyelerinin menstrual siklus boyunca değişmeden kalması AMH ölçümünün FSH'a üstünlüğüdür (110, 111) ve serum örneğinin siklusun herhangi bir gününde alınmasına olanak tanır (112, 113).

Over rezervinin konvansiyonel belirteçleri ile karşılaştırıldığında AMH'nin avantajları (114):

1. İlerleyen yaşla birlikte en erken değişen parametre olması,
2. Sikluslar arası en az değişkenlik gösteren parametre olması,
3. Aynı siklus içinde de stabil denecek kadar az değişken olmasıdır.

Literatürde AMH ile yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. IVF/ICSI ile gebelik elde edilen hastalarda, hem serum hem de foliküler sıvıda, gebe olmayan hastalara göre daha yüksek miktarda bulunmuştur (115). Yine ICSI uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada midluteal ve erken foliküler faz AMH düzeylerinin toplanan oosit sayısı ve klinik gebelik sayısı ile güçlü korelasyon gösterdiği, klinik gebelik için iyi bir prognostik belirteç olduğu bulunmuştur (116). Başka bir çalışmada ise AMH'nun IVF/ICSI hastalarında ovaryen cevabı yansıttığı, ancak embryo kalitesi ve gebeliği yansıtmadığı gösterilmiştir (117). Benzer olarak, Barad ve ark.'nın çalışmasında AMH çok düşük olduğunda gebelik için prediktif değerini yitirdiği gösterilmiş ve hatta ölçümlerde serumda AMH saptanamayan hastalarda bile gebelik elde edilmiştir (118). Biz de, çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak, kontrollü ovaryen hiperstimulasyon/intrauterin inseminasyon (KOH/UII) uygulanan hastalarda AMH'nun önemini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite polikliniğine Ocak 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında infertilite sorunu ile başvuran ve KOH/IUI programına alınan 78 hasta dahil edildi.

Bu çalışma, prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmamızda polikliniğimize başvuran infertil hastalarla detaylı görüşme yapılarak önceki tedavilerine ait bilgiler öğrenildi. Hastaların fizik muayenelerini takiben kilo ve boy ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (BMI) belirlendi. Hastaların jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra, bazal değerlendirme için gerekli olan tetkikleri istendi. Bu tetkikler; erkek faktör açısından sperm analizi, kadın infertilitesine yönelik bazal hormonal değerlendirmeleri, tuboperitoneal faktör açısından histerosalpingografiden (son bir yıl içinde yapılmamışsa tekrarlandı) oluşuyordu. Bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstruel siklusun 3. günü serum örneklerinden kemiluminesans yöntemiyle FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, serbest ve total testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron düzeyleri ölçüldü. Ovulasyonu değerlendirmek amaçlı tedavi öncesi siklusun 21.günü kemiluminesans yöntemiyle serum progesteron düzeyleri ölçüldü. Progesteron düzeyi <5 ng/ml olan hastalar anovulatuvar olarak değerlendirildi. Anovulatuvar ve PCOS tanılı hastalar daha önceki sikluslarında ovulasyon indüksiyonu ile ovulasyon sağlanmasına rağmen gebe kalamadıkları için IUI programına alındılar. Erkek faktör için yapılan sperm analizinde (SA) sperm sayısı 1 cc'deki hızlı ve yavaş progresif spermlerin toplamı olarak alındı.

Yukarıda anlatılan bazal değerlendirmeler sonrasında tanı konuldu. Saptanan infertilite etyolojileri açıklanamayan infertilite, erkek faktör,

anovulasyon, polikistik over sendromu, endometriozis ve tuboperitoneal faktör şeklinde belirlendi. Sonrasında hastalar KOH/IUI programına alındı.

Menstruasyonun 3. günü çağrılan hastaların transvajinal ultrasonografi (TV USG) ile antral folikül sayıları ve endometrial kalınlık ölçümleri yapıldı (Toshiba Sonolayer SSH-140 A/HG Ultrason probu). Bu hastalardan aynı gün AMH düzeyleri için 5ml kan örneği alınarak, 3500 devir hızında 10 dakika santrifuj edildi. Serum örnekleri polipropilen tüplerde buzdolabında -18°C'de saklandı. Saklanan tüm serumlar, ELİSA yöntemiyle Diagnostic System Laboratories (USA) firmasına ait, ACTIVE MIS/AMH ELİSA adlı kit kullanılarak çalışıldı ve AMH düzeylerinin ölçümü yapıldı.

Siklusun 3.günü tüm değerlendirmeler ışığında tedavi protokolüne karar verildi. Ovaryen stimülasyon için klomifen sitrat (Klomen, Koçak Farma,Türkiye) ve ya gonadotropinler; rekombinant FSH (Gonal F, Serono, İsviçre, subkutan) ve insan menopozal gonadotropin-hMG (Menogon, Erkim, Türkiye, intramuskuler) kullanıldı. Tedavi infertilite etyolojilerine, bazal USG'e ve yaşa göre bireysel olarak ayarlandı. Ovulasyon indüksiyonuna siklusun 2-3. günlerinde başlandı.

Klomifen sitrat siklusun 2-3. günü 100-150 mg dozunda başlanarak 5 günlük tedavi uygulandı. Tedavi bitiminden 2 gün sonra TVUSG ile kontrollere başlandı. Matür folikül izlenene dek USG takiplerine devam edildi. 18 mm ve üzeri en az bir dominant folikül saptandığında ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG (Pregnyl 5000 IU/amp.1x2, Organon, Türkiye, intramuskuler, IM) ya da 250 µcg rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg, Serono, İsviçre, subkutan, SC) yapıldı. hCG gününden önceki kontrolde hastalara cinsel ilişki yasağı konuldu. hCG injeksiyonu sonrası 18. ve 44. saatte olmak üzere çift intrauterin inseminasyon uygulandı. Bu dozdaki KS ile son dozdan sonraki 10 gün içerisinde matür folikül geliştiremeyen hastalar KS' ye dirençli kabul edildi. Siklus iptal edildi. hCG günü endometrium <5 mm olan hastalarda da hCG uygulanmayarak siklus iptal edildi ve bir sonraki siklus gonadotropine geçildi.

Gonadotropinlerle indüksiyonda antral folikül sayısına göre 75 ile 150 IU/gün arası değişen dozlarda rekombinant FSH veya menopozal

gonadotropin ilaç ve dozu bireysel olarak ayarlanarak uygulandı. Ardından üçer günlük aralarla TVUSG ile follikül ölçümü yapıldı. En az bir önde giden folikül 18 mm'e ulaştığında ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG (Pregnyl 5000 IU/amp. 1x2, IM, Organon, Türkiye) ya da 250 µcg rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg, SC, Serono, İsviçre) yapıldı. hCG injeksiyonu sonrası 18. ve 44. saatte olmak üzere çift intrauterin inseminasyon uygulandı. hCG gününden önceki kontrolde hastalara cinsel ilişki yasağı konuldu. Siklusun 10-12. günleri arasında 75 IU'ye foliküler yanıt alınmayan hastalarda doz bireysel olarak 37.5-75 IU artırıldı. 14 mm ve üzeri dört ve daha fazla follikül varlığında veya çok sayıda (>11 adet) küçük folikül varlığında OHSS riskinden dolayı hCG yapılmadı, siklus iptal edildi. Ayrıca midluteal döneme kadar her iki overdeki folikül boyutları 14 mm ve altında olanlarda da hCG yapılmadı, siklus iptal edildi.

HCG günü tüm hastaların 16 mm ve üzeri folikül sayısı ile endometrium kalınlıkları ve ekojeniteleri kaydedildi. hCG uygulamasından 7-8 gün sonra serum progesteron seviyesine bakılarak ovulasyon dokümente edildi. Progesteron düzeyi >5 ng/ml ise ovulasyon lehine yorumlandı. Eş zamanlı olarak TVUSG ile ovulasyonun indirekt bulguları olan pelvik sıvı ve korpus luteum varlığı ve sayısı değerlendirildi.

Çalışmamızda hastalara luteal faz desteği verilmedi. hCG uygulama gününü takiben 14.günde beklenen menstruel kanama olmadığında serum β hCG değeri ölçüldü. İkinci IUI'dan 12 gün sonra β-hCG değeri yüksek olanlar klinik gebelik saptanması amaçlı bir hafta sonra USG kontrolüne çağrıldı. İntrauterin gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan vakalar klinik gebelik olarak değerlendirildi.

İntrauterin İnseminasyon İçin Sperm Hazırlama Tekniği

İnseminasyon için semen örneği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniğinde hazırlandı. Semen örnekleri likefiye olduktan sonra mikroskopik olarak incelenip, ardından swim-up tekniği ile yıkama işlemi uygulandı.

Swim-Up Tekniği

Progresif motiliteye sahip spermlerin medyum içerisinde yzdzrlmesi yöntemi olan swim-up tekniğinde semen rneği falkon konik tüpe alınarak işleme başlandı. Öncelikle 3000 devirde 10 dakika santrifuj edildi. Plastik pipet yardımıyla süpernatant atıldı. Tp içerisinde kalan kısma 2 ml. inseminasyon solusyonu eklendi. 2000 devirde 5 dakika santrifuj edildi. Süpernatant plastik pipet yardımıyla atıldı. Tp içerisine 1 ml. daha inseminasyon solusyonu eklendi. 1 saat 37°C'de inkübe edildi. Supernatanttan bir miktar alınarak, sperm sayı ve motilitesi tekrar incelendi ve kaydedildi.

İntrauterin İseminasyon Tekniği

İntrauterin inseminasyon sırasında hastalar jinekolojik muayene masasında dorsolitotomi pozisyonuna alınarak vajene steril spekulum yerleştirildi. İşlem sırasında aşırı servikal mukusu olan hastalarda bu mukus serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez ile temizlendi. İseminasyon kateteri olarak Morton IUI kateteri (Marietta GA 30062, USA) kullanıldı. Yıkamış semen rneği katetere insülin enjektörü yardımı ile çekildi. Ardından kateter yavaşça servikal kanalden uterin kaviteye ilerletildi. Bir dakikalık süre içinde kateter içindeki semen rneği uterin kaviteye verildi. Kaviteye semen rneği verilirken mümkün olduğunca kateter ucunun fundusa temas etmemesine zen gösterildi. İşlem sonrası hastalar yaklaşık 15 dakika yatarak istirahat etti.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistics Package for Social Sciences programı (SPSS, Version 13.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanıldı. Gebe olanlar ve olmayan gruplar arası endokrin profili ve diğer

parametreleri karşılaştırmada Student's t test, ki kare, Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis test kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza KOH/IUI programına alınan 78 infertil hasta dahil edildi. Hastaların birinci IUI uygulamaları çalışmaya alındı ve bu nedenle çalışma 78 siklusla yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 29.76 ± 5.68 , infertilite süreleri ise 4.84 ± 3.09 yıl idi. Hastaların %82'si (n=64) primer infertil, %18'si (n=14) sekonder infertildi. Çiftlerin infertilite nedenleri incelendiğinde %29.5 (n=23) nedeni açıklanamayan infertilite, %23.1(n=18) erkek faktör, %14.1(n=11) polikistik over sendromu (PKOS), %11.5 (n=9) endometriozis, %3.8 (n=3) unilateral tubal faktör ve %17.9 (n=14) diğer nedenlerden oluşuyordu. Diğer nedenler arasında 7 hastada azalmış over rezervi, 4 hastada hiperprolaktinemi ve 3 hastada da hipotiroidiye sekonder anovulasyon mevcuttu.

Ovulasyon indüksiyonu ajanı olarak hastaların % 50'sinde (n=39) kломifen sitrat, %25.6'sında (n=20) rFSH ve %24.36'sında (n=19) hMG kullanıldı.

Çalışma grubundaki 78 hastanın karakteristik özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

Tablo-1: Çalışma grubunun özellikleri.

| Özellikler | Ort ± SD (minimum – maksimum) |
|------------------------------|-------------------------------|
| Yaş | 29.76 ± 5.68 (21-49) |
| İnfertilite süresi (yıl) | 4.84 ± 3.09 (1-16) |
| BMI (kg/m ²) | 25.4 ± 4.76 (17.21-41.78) |
| FSH (mIU/mL)* | 6.31 ± 2.50 (1.92-16.9) |
| LH (mIU/mL)* | 5.10 ± 3.55 (0.07-21.75) |
| E2 (pg/mL)* | 43.62 ± 20.5 (10.00-116) |
| AMH (ng/mL)* | 3.147 ± 2.58 (0.05-13) |
| Total testosteron (ng/ml)* | 0.64 ± 0.34 (0.08-1.80) |
| Serbest testosteron (pg/ml)* | 1.39 ± 1.43 (0.02-7.78) |
| Androstenedion (ng/ml)* | 2.63 ± 1.61 (0.3-9.56) |
| Progesteron (ng/ml) **** | 20.49 ± 10.30 (1-64.4) |
| AFC** | 15.04 ± 9.92 (2.00-50.00) |
| Dominant folikül sayısı *** | 2.28 ± 1.56 (1-9) |
| Endometrium(mm) *** | 9.38 ± 2.28 (5-14.4) |
| Korpus luteum sayısı **** | 0.7 ± 0.64 (0-2) |
| Endometrium(mm) **** | 10.76 ± 2.43 (5.04-17.8) |

* Serum hormon düzeyleri siklusun 3.günü ölçülmüştür.

** AFC, siklusun 3.günü bilateral olarak ölçülmüştür.

*** hCG günü ölçülmüştür.

**** IUI'dan sonra 7.gün ölçülmüştür.

Çalışma grubumuzdaki 78 hastanın üçünde ovaryen hiperstimulasyon riski (rFSH kullanılan 1 hasta, hMG kullanılan 2 hasta) ve dördünde de foliküler gelişimin yetersizliği (klomifen sitrat kullanılan 2 hasta, hMG kullanılan 1 hasta, rFSH kullanılan 1 hasta) nedeni ile olmak üzere toplam 7 hastanın siklusu iptal edildi. Kalan 71 hastada tedavi sonucunda 7 olguda tekiz gebelik elde edildi. Siklus başına gebelik oranı %9.86 idi.

Tüm hastalarda siklusun 3.günü AMH değerleri ortalaması 3.147 ng/mL olarak hesaplandı. AMH değerleri ortalaması gebe olanlarda (n=7) 2.568 ng/ml, gebe olmayanlarda (n=71) 3.204 ng/ml olarak ölçüldü. Gebe

olanlarda ve olmayanlarda AMH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.854).

İnfertilite nedenlerine göre AMH düzeyleri tablo-2'de görülmektedir. En yüksek AMH düzeyleri PKOS grubunda saptandı.

Tablo-2: İnfertilite nedenlerine göre AMH değerleri.

| İnfertilite nedenleri | AMH (ng/mL) |
|-----------------------|-------------------------------|
| | Ort ± SD (minimum – maksimum) |
| Nedeni açıklanamayan | 2.39 ± 1.76 (0.05-7.07) |
| Endometriozis | 2.42 ± 1.32 (0.98-5.39) |
| PKOS | 7.16 ± 3.55 (3.18-13.0) |
| Erkek faktör | 3.29 ± 1.63 (0.74-5.52) |
| Tubal faktör | 3.68 ± 2.31 (1.54-6.13) |
| Diğerleri | 1.40 ± 0.98 (0.07-2.73) |

Gebelik ile infertilite etyolojileri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Çalışma grubumuzdaki 7 gebeliğin dağılımı tablo 3'de görülmektedir. Gebeliklerin %43'nün (n=3) endometriozis grubunda olmasına rağmen gebe sayısının az olması nedeniyle istatistik yapılamadı. Nedeni açıklanamayan, diğer nedenler, erkek faktör ve PKOS grubunda birer gebelik izlendi. Tubal faktör nedenli infertil grupta ise hiç gebelik oluşmadı.

Tablo-3: Gebeliklerin infertilite etyolojilerine göre dağılımı.

| | Gebelik(+) (n) | Gebelik(-) (n) |
|---------------------------|----------------|----------------|
| Açıklanamayan infertilite | 1 | 22 |
| Erkek faktör | 1 | 17 |
| Anovulasyon | 1 | 13 |
| PKOS | 1 | 10 |
| Endometriozis | 3 | 6 |
| Tubal faktör | 0 | 3 |

Tüm çalışma grubumuzda serum AMH değerleri ile diğer parametrelerin ilişkisi incelendiğinde; AMH değerleri ile yaş ve FSH değerleri arasında negatif korelasyon (sırayla $r=-0.441$, $p<0.001$ ve $r=-0.237$, $p=0.036$) bulundu. AMH değerleri ile antral folikül sayısı arasında ise pozitif korelasyon bulundu ($r=0.827$, $p<0.001$). AMH değerleri ile androstenedion, total testosteron ve LH değerleri arasında ise pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.466$, $p=0.002$; $r=0.403$, $p=0.004$; $r=0.433$, $p<0.001$). AMH değerleri ile E2, PRL ve TSH değerleri arasında ise korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde AMH; dominant folikül sayısı, korpus luteum sayısı ve progesteron değerleri ile de ilişkili değildi (Tablo-4).

Tablo-4: AMH ile diğer parametreler arası korelasyon

| AMH (ng/mL) | R | P* |
|------------------------------|--------|--------|
| Yaş | -0.441 | <0.001 |
| AFC | 0.827 | <0.001 |
| FSH (mIU/ml)** | -0.237 | 0.036 |
| E2 (pg/ml)** | 0.023 | 0.841 |
| PRL (ng/mL)** | 0.036 | 0.757 |
| LH (mIU/mL)** | 0.433 | <0.001 |
| TSH (μ IU/ml)** | -0.038 | 0.739 |
| Total testosteron (ng/mL)** | 0.403 | 0.004 |
| Serbest testosteron(pg/ml)** | 0.068 | 0.712 |
| Androstenedion (ng/mL)** | 0.466 | 0.002 |
| Progesteron (ng/ml)**** | 0.048 | 0.692 |
| Dominant folikül sayısı*** | 0.022 | 0.853 |
| Korpus luteum sayısı**** | -0.106 | 0.379 |

* Pearson korelasyonu

** Serum hormon düzeyleri siklusun 3. günü ölçülmüştür.

*** hCG günü

**** IU'dan sonra 7. gün

Çalışmamızda AFC ile AMH ve total testosteron arasında pozitif korelasyon bulduk. AFC ile en çok ilişkili ve pozitif korelasyonu olan parametre AMH idi ($r=0.82$, $p<0.001$). AFC ile yaş arasında ise ilerleyen

yaşla foliküler kohortun azaldığını gösteren negatif korelasyon saptadık ($r=-0.38$, $p=0.001$). AFC ile total testosteron değerleri arasında ise pozitif korelasyon saptadık ($r=0.30$, $p=0.03$).

AFC ile FSH ve E2 değerleri arasında ise bir ilişki saptanmazken (sırayla $r=-0.19$, $p=0.08$, $r=-0.02$, $p=0.87$), AFC ve LH değerleri arasında da pozitif korelasyon saptandı ($r=0.393$, $p<0.001$).

11 hastadan oluşan PCOS alt grubunda AMH değerleri ile androstenedion değerleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.609$, $p=0.047$) bulundu. Menstruel siklusun 3.günü ölçülen AMH düzeyleri PCOS tanılı hastalarda ($n=11$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo-5).

Tablo-5: AMH ve PCOS ilişkisi.

| | PCOS(+) | PCOS(-) | P* |
|-------------------|----------------|----------------|-----------|
| N | n=11 | n=67 | |
| AMH(ng/mL) | 7.16±3.55 | 2.48±1.66 | 0.001 |

* Independent t-test

Çalışmamızda gebelik olan ve olmayan gruplar arasında yaş, AMH, FSH, E2 değerleri, BMI, sperm sayısı ve AFC açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

hCG günü ölçülen endometrium kalınlığı gebe olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.025$). Benzer olarak IUI'dan 7 gün sonra endometrium kalınlığı, korpus luteum sayısı ve progesteron seviyeleri de gebelerde anlamlı olarak yüksek bulundu (sırayla $p=0.001$, $p=0.012$, $p=0.015$) (Tablo-6).

Tablo-6: Gebelikle ilişkili parametreler.

| | Gebelik (-) | Gebelik (+) | P* |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Yaş | 29.78 ± 5.44 | 29.43 ± 4.43 | 0.916 |
| BMI (kg/m²) | 25.26 ± 4.30 | 25.55 ± 7.29 | 0.582 |
| AMH (ng/ml)** | 3.05 ± 2.66 | 2.57 ± 0.75 | 0.854 |
| FSH (mIU/ml)** | 6.21 ± 2.42 | 5.47 ± 1.63 | 0.368 |
| E2 (pg/ml)** | 45.05 ± 21.11 | 35.74 ± 11.6 | 0.298 |
| progesteron(ng/ml) (b) | 19.69 ± 10.4 | 27.58 ± 6.07 | 0.015 |
| Sperm sayısı (milyon/mL) | 32.61 ± 24.42 | 28.03 ± 21.26 | 0.649 |
| AFC | 14.58 ± 9.99 | 16.43 ± 8.58 | 0.367 |
| endometrium(mm)*** | 9.18 ± 2.26 | 11.16 ± 1.83 | 0.025 |
| dominant folikül*** | 2.23 ± 1.55 | 2.71 ± 1.70 | 0.367 |
| endometrium(mm)**** | 10.38 ± 2.14 | 14.11 ± 2.49 | 0.001 |
| korpus luteum sayısı**** | 0.64 ± 0.63 | 1.28 ± 0.49 | 0.012 |

* Mann-Whitney Test

** Serum hormon düzeyleri siklusun 3.günü ölçülmüştür.

*** hCG günü

**** İUİ'dan 7 gün sonra

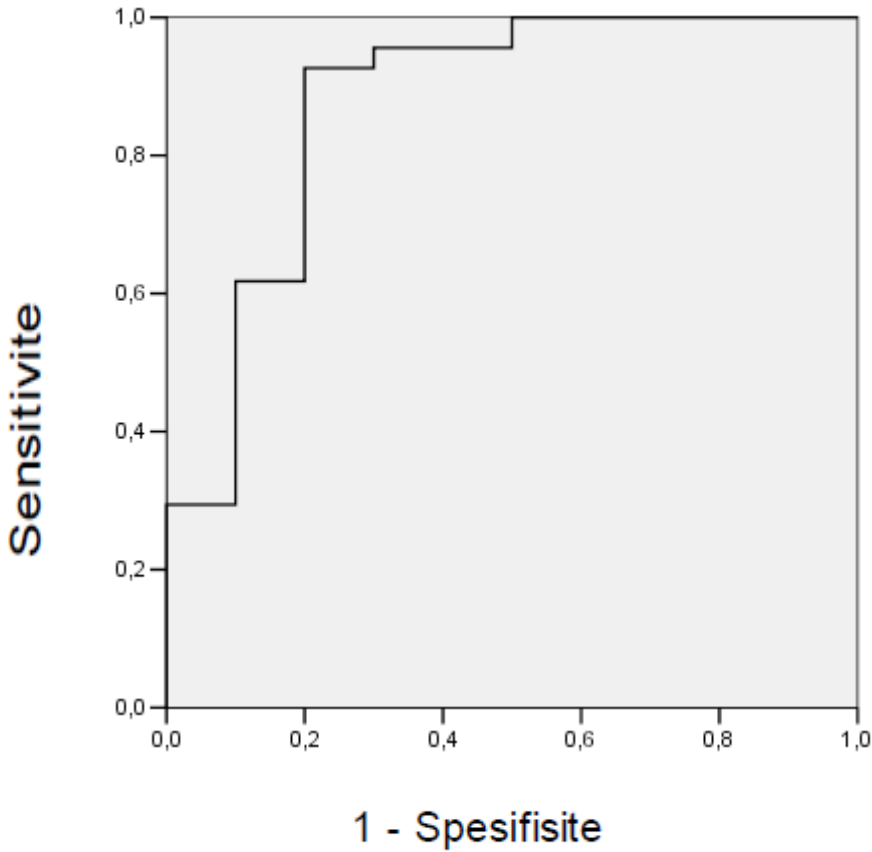
Ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat kullanan hastalar grup I, rFSH kullanan hastalar grup II, hMG kullanan hastalar ise grup III olarak ayrıldı. Tedavi gruplarına göre hCG günü dominant folikül sayısı tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Tedavi gruplarında hCG günü dominant folikül sayısı.

| TEDAVİ | Ort. ± SD (Minimum-maksimum) | N |
|-----------------|-------------------------------------|----------|
| CC(I) | 1,7838 ± 1.05 (1.0-5.0) | 37 |
| FSH(II) | 2,7222 ± 1.23 (1.0-5.0) | 18 |
| HMG(III) | 2,9375 ± 2.38 (1-9) | 16 |
| Total | 2,2817 ± 1.56 (1-9) | 71 |

hCG günü dominant folikül sayıları açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.061$). Üç ayrı tedavi grubunda hCG günü dominant folikül sayısı ile AMH, FSH, E2 ve AFC ilişkisi incelendiğinde dominant folikül sayıları ile bu parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışma grubumuzdaki 10 hastada bazal USG sırasında ≤ 6 adet antral folikül saptandı ve bu grup kötü over yanıtı verenler olarak tanımlandı. Bu grupta AMH'un ortalama değeri 0.92 ± 1.23 ng/mL idi. ROC Curve kullanılarak AMH için antral folikül sayısının ≤ 6 ve >6 olmasına göre sensitivite ve spesifite hesabı yapılarak grafik çizildi ($AUC=0.875$). AMH için cut-off değeri 0.98 ng/mL alındığı zaman sensitivitesi %93 ve spesifitesi %80 olarak saptandı (Şekil-2).



Şekil-2: AMH ROC eğrisi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon eşliğinde intrauterin inseminasyon infertilitenin tedavisinde yıllardır kullanılan güvenli, basit ve maliyeti yüksek olmayan bir yöntemdir. Günümüzde en çok nedeni açıklanamayan infertilite, hafif-orta şiddette erkek faktör, servikal faktör, anovulasyon, endometriozis ve tuboperitoneal faktörlerin varlığında uygulanmaktadır (119-121).

KOH/IUI tedavilerinde en öne çıkan şey, tüm yardımcı üreme yöntemlerinde olduğu gibi, başarılı olmak ve bu başarının öngörülmesidir. Başarının öngörülmesinde kullanılan kriterlerden birisi ve en öne çıkanı ise over rezervi ve over rezervinin belirleyicisi olduğu folikül sayısı ve kalitesidir. Over rezervini ve başarıya yansımaları değerlendirilmede kullanılan belirteçlerin birisi serum AMH düzeyi olabilir mi? Bu sorunun yanıtını bulmak için yaptığımız çalışmada, hastaların yaş ortalaması 29.76 ± 5.68 (21-49), serum AMH değerleri ortalaması ise 3.147 ± 2.58 ng/mL (0.05-13) olarak bulundu. Fanchin ve ark.'nın (6) yaş ortalaması 34 (25-40) olan 75 infertil kadın ile yaptığı çalışmada ortalama serum AMH değerleri 1.39 ng/mL (0.24-6.40) bulunmuştur. Jayaprakasan ve ark.'nın (122) çalışmasında over yanıtı normal olan hastalarda ortalama serum AMH değeri 1.48 ± 0.75 ng/mL, Hazout ve ark.'nın (123) IVF çalışmasında ise ortalama serum AMH değeri gebe kalamayanlarda 1.1 ng/mL, gebe kalanlarda ise 2.4 ng/mL olarak saptanmıştır.

Serum AMH düzeylerinin tam olarak standardize edilememesi ve değişik çalışmalarda farklı değerlerin saptanmasının iki nedeni olabilir. Nedenlerden birisi laboratuvar farklılıkları, diğeri ve bize göre daha önemlisi hasta popülasyonundaki farklılıklardır. Bizim çalışmamızda serum AMH değeri ortalamasını PKOS olan 11 hastanın yükselttiğini düşünüyoruz. Çünkü PKOS olmayan 67 hastanın AMH ortalaması 2.48 ± 1.66 ng/mL iken PKOS'lu hastaların AMH ortalaması ise 7.16 ± 3.55 ng/mL bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Benzer olarak Laven ve ark.'nın

(106) yaptığı çalışmada, normogonadotropik anovulatuvar kadınlarda serum AMH seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu, normoovulatuvar grupta AMH düzeyinin 2.1 µg/L (0.1-7.1) iken, PKOS-anovulatuvar grupta 9.3 µg/L(1.8-40), PKOS olmayan-anovulatuvar grupta ise 6.4 µg/L (0.1-22.1) olduğu gösterilmiştir.

Histolojik incelemede normoovulatuvar kontrollerle karşılaştırıldığında polikistik overlerde primordial folikül sayılarının farklı olmadığı, ancak gelişim aşamasında olan folikül ve atretik folikül sayılarının 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (124). Gelişen folikül sayısının artmasına rağmen, inhibin B düzeyleri (küçük, gelişen foliküller için bir belirteç) normal seviyelerde kalmaktadır. Bunun atretik folikül sayısının artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (125). PKOS'da dominant folikül seçileceği aşamada folikül gelişimi durmaktadır (126-129). Oluşan çok sayıdaki immatür folikülden AMH salınmakta ve bu da PKOS'daki AMH yüksekliğini açıklamaktadır. Bunu destekleyen önemli bulgulardan birisi de serum AMH düzeyleri ile overlerdeki antral follikül sayısı arasındaki ilişkidir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu 11 hastada ortalama AFC 33.6 ± 10.37 idi ve AMH düzeyleriyle AFC arasında da pozitif korelasyon vardı ($r=0.64$, $p=0.03$). En yüksek AMH düzeyleri belirgin polikistik overleri olan hastalarda saptansa da Laven ve ark.'nın (106) çalışmasında, overleri polikistik olmayan anovulatuvar kadınlarda da yüksek AMH düzeyleri bulunmuştur. Bu nedenle USG ile görülemeyen preantral ve küçük antral foliküllerde üretilen AMH, WHO klas 2 (normogonadotropik normoöstrojenik anovulatuvar infertilite) hastalarda ovaryen disfonksiyon için USG'deki polikistik overlerden daha sensitif bir belirteç olabilir. Gerçekten bizim çalışmamızda da AMH ile overyan disfonksiyonun diğer belirteçlerinden olan androstenedion ve testosteron değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. (AS için $r=0.47$, $p= 0.002$; T için $r=0.40$, $p=0.004$). Eldar-Geva ve ark.'nın (130) AMH, folikülogenez, hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlı, polikistik overli hastalar, hiperandrojenizmi olmayan polikistik overli hastalar ve normal over morfolojisi olan ovulatuvar hastalarda yaptıkları çalışmada; her 3 grupta da siklus ilerledikçe gonadotropin tedavisine bağlı olarak AMH düzeylerinin azaldığını, ancak polikistik overli

hastalarda AMH düzeylerinin, normal overleri olan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seyrettiğini, hatta AMH düzeylerinin hiperandrojenizmi olan polikistik overli hastalarda hiperandrojenizmi olmayan polikistik overli hastalardan daha yüksek seyrettiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastalarda androstenedion ve testosteron değerlerinin daha yüksek olması ve AMH değerleri ile pozitif korelasyonu olması, hiperandrojenizmin AMH değerindeki ekstra artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Zaten AMH'nın FSH bağımlı aromataz aktivitesini ve LH reseptör ekspresyonunu da inhibe ettiği (97), böylece teka hücrelerinden androjen üretimini arttırdığı bilinmektedir (99). Pigny ve ark. (131) ile Laven ve ark. (132), PKOS'lu hastalarda serum AMH değeri ile androjen değerleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Fakat Cook ve ark. (133) ile La Marca ve ark. (134), gerek PCOS'da gerekse normal overli hastalarda böyle bir ilişki saptamamışlardır. Farklı sonuçların nedeni, kesin olmamakla birlikte, çalışma gruplarının sayı, yaş, FSH düzeyleri, BMI, önceki hormonal tedavilerinin farklılığı olabilir.

Çalışmamızda AMH değerleri ile yaş arasında negatif korelasyon ($r=-0.441$, $p<0.001$) bulundu. AFC ile yaş arasında ise ilerleyen yaş ile foliküler kohortun azaldığını gösteren negatif korelasyon saptandı ($r=-0.38$, $p=0.001$). Yaşın AMH ve AFC ile negatif korelasyonu gösteren çalışmalar vardır (100).

Çalışmamızda AMH değerleri ile FSH değerleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.237$, $p=0.036$) bulundu. Singer ve ark. (135), siklusun herhangi bir gününde ölçülen serum AMH değerinin son 6 haftadaki FSH değeri hakkında fikir verdiğini ve 0.5 ng/mL'deki AMH düzeyinin 12 mIU/mL FSH düzeyini öngördüğünü rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 0.29 ng/mL'lik AMH düzeyi 6 adet antral folikül varlığını öngörmektedir. Bu bulgu FSH ile AMH arasında direkt bir feedback mekanizması olduğu anlamına gelmemektedir, aksine ikisi de over rezervinin bağımsız belirteçleri gibi durmaktadır.

Çalışmamızda AMH değerleri ile AFC arasında ise pozitif korelasyon bulundu ($r=0.827$, $p<0.001$). Smeenk ve ark. (117), 112 infertil hasta ile yaptıkları IVF çalışmasında AMH ile FSH arasında negatif ($r=-0.42$, $p<0.01$),

AMH ile AFC arasında pozitif ($r=0.52$, $p<0.01$) korelasyon saptamışlardır. Benzer şekilde Fanchin ve ark. (136), 47 infertil hastanın 3 ardışık siklusları ile yaptıkları çalışmada, AMH ile AFC arasında pozitif korelasyon ($r=0.80$, $p<0.0001$), AMH ile FSH arasında da negatif korelasyon ($r=-0.28$, $p<0.05$) bulmuşlardır.

AFC ile FSH ve E2 değerleri arasında ise ilişki bulamadık (sırayla $r=-0.19$, $p=0.08$, $r=-0.02$, $p=0.87$). Bulgularımıza paralel olarak, Fanchin ve ark.'nın (6) diğer bir çalışmasında serum AMH değerinin, E2, FSH ve inhibin B'e kıyasla AFC ile daha güçlü ilişkide olduğu gösterildi. Tüm bunlar AMH'nin ovaryen foliküler durumu konvansiyonel hormonal testlerden daha iyi yansıttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda AMH ile en güçlü ilişkisi olan parametre, ovaryan foliküler durumu en iyi yansıtan AFC idi (korelasyon katsayısı, $r=0.827$). Dolayısıyla AMH reproduktif fonksiyondaki azalmayı gösteren ideal bir belirteç olup, FSH'nin bu alandaki yerini almaya aday olabilir. Bazal FSH düzeyleri yıllardır ovulasyon indüksiyonuna cevabı ve IVF başarısını öngörmede kullanılmaktadır. Ancak siklusun sadece 2-3.günleri alınabilmesi, E2'nin yaptığı negatif feedback nedeniyle sikluslar arası farklı seyretmesi gibi dezavantajları mevcuttur (113). AMH düzeylerinin ölçümü ise bu zorlukları taşımamaktadır. Menstruel siklus süresince göreceli olarak stabildir ve herhangi bir gün içinde serum örneği alınabilir (112, 113, 137). Oral kontraseptifler gibi ekzojen hormonlardan da etkilenmemektedir (111, 138). Fanchin ve ark. (136) ardışık 3 siklusla yaptıkları çalışmada, siklusun 3.gününde ölçülen AMH düzeylerinin, FSH, E2 ve inhibin B düzeylerine kıyasla ardışık sikluslarda daha az değişkenlik gösterdiğini bulmuşlardır. AMH'un folliküler gelişimin birçok evresinde üretiliyor olması (85, 90, 139), erken antral follikül gelişirken AMH ekspresyonunun yavaş yavaş azalması (85, 140) ve FSH'dan bağımsız olması (140) AMH ölçümünün FSH, E2, inhibin B ve AFC ölçümlerine göre sikluslar arası daha az değişkenlik göstermesini açıklayan nedenler olabilir. FSH, E2, inhibin B ölçümleri ise luteofoliküler geçişteki kompleks düzenlemelerden dolayı sikluslar arası değişkenlik göstermektedir. FSH, yine de günümüzde over rezervinin

değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testtir. Böyle olmakla birlikte, FSH'nin IVF başarısını öngörmeye yararı olmadığını gösteren çalışmalar vardır (92). AMH, over rezervinin yeni bir belirteci olarak aynı grup tarafından öne sürülmüştür (4). Sonrasında pek çok çalışmada AMH'nin over rezervini ve ovaryen yanıtı diğer hormonal parametrelerden daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (3, 6, 7, 117, 141).

Tremellen ve ark. (3), IVF uygulanan 87 kadınla yaptıkları çalışmada over rezervi azalan hastaları belirlemede AMH'nin FSH'a üstün olduğunu göstermişlerdir. 18-46 yaş arası 87 hasta ile yapılan bu çalışmada, hastaların FSH değerlerinin <10 IU/L olması over rezervlerinin normal olduğunu düşündürmekteydi. Ancak 29-37 yaşları arasında AMH düzeylerinde %50'lik düşüş olmasına rağmen FSH düzeylerinin çok az değişmesi azalan over rezervini AMH'nin daha iyi yansıttığını göstermiştir. Tedavi sonucunda ≤ 4 oosit toplanmasının kötü over rezervi olarak tanımlandığı çalışmada, AMH için eşik değer 8.1 pmol/L olarak alındığında, kötü over rezervini %80 sensitivite ve %85 spesifite ile öngördüğünü bulmuşlardır.

Hazout ve ark. (123) bazal AMH düzeyleri ile matür oosit, embryo sayısı ve klinik gebelik oranları arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. 42 yaşın altında olan 109 IVF hastası ile yaptıkları çalışmada, klinik gebelik için (38 hasta) ortalama serum AMH düzeyi 2.4 ng/mL iken, gebe olmayanlarda (71 hasta) bu değer 1.1 ng/mL olarak ölçülmüştür. Bu gruplar arasında FSH, E2 ve inhibin B düzeyleri açısından fark bulunamaması ve daha yüksek serum AMH düzeylerinin daha fazla sayıda matür oosit, embryo ve klinik gebelik ile ilişkili bulunması nedeniyle, AMH'nin IVF sonuçları için günümüzde kullanılan serum belirteçlerinden daha fazla prognostik değer taşıdığı sonucuna varmışlardır.

Muttukrishna ve ark. (142), 69 hastayla yaptıkları IVF çalışmasında bazal AMH'nin kötü over rezervini en iyi şekilde yansıttığını bildirmişlerdir. Fertilize olan yumurta sayısının bazal AMH düzeyleriyle anlamlı ilişkide olduğunu saptamışlardır. AMH'nin 0.2 ng/mL'lik cut-off değeri ile en iyi sensitivite (%87) ve spesifitede (%64) kötü over yanıtını gösterdiğini rapor etmişlerdir. AMH'nin tek parametre olarak kötü over rezervini en iyi şekilde

öngörmesinin yanısıra; FSH, E2, inhibin B ve AFC de hesaplamaya eklendiğinde sensitivite ve spesifitenin daha da arttığını göstermişlerdir. Riggs ve ark.'nın (141) IVF çalışmasında ise toplanan oosit sayısı ile en güçlü ilişkisi olan parametre bazal AMH olarak bulunmuştur. Diğer incelenen parametrelerin bazal FSH, E2, yaş, inhibin B ve LH olduğu çalışmada, inhibin B ve LH hariç diğerleri de toplanan oosit sayısı ile AMH'a göre daha zayıf da olsa anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. ≤ 4 oosit toplanan hastaların kötü over yanıtı verenler olarak tanımlandığı çalışmada, kötü over yanıtı için ROC eğrisi analizi yapıldığında, diğer parametrelere kıyasla AMH'nın eğri altında kalan alanının en büyük olduğunu görmüşlerdir. ≥ 15 oosit toplanan hastalar aşırı yanıt verenler olarak tanımlanmış ve yine diğer parametrelere kıyasla AMH'nın eğri altında kalan alanının en büyük olduğunu görmüşlerdir. AMH'nın kötü over cevabını ve IVF tedavisiyle gebelik oluşumunu öngörmede değerini araştıran ve AFC ile karşılaştıran Broer ve ark.'nın (143) derlemesinde, kötü over yanıtı tahmini için ROC eğrileri kullanılmış ve AMH ile AFC arasında bu anlamda fark saptanamamıştır. Gebelik olmamasının tahmininde ise hem AMH hem de AFC düşük performans göstermişlerdir. Bu metaanalizde kötü over yanıtını göstermede zaten kullanılan AFC'ye AMH da eklenmiştir. Üstelik AMH'nın siklusun herhangi bir gününde alınabilmesi, USG gibi uzmanlık gerektirecek bir yöntem ihtiyacı duymaması gibi avantajları da mevcuttur. Gebelik oluşmamasının tahmininde ise AMH ve AFC'nin çok da yeterli olmaması, her ikisinin de FSH duyarlı folikül havuzunu yansıtması, bu havuzun da ovaryen hiperstimulasyona cevap ile direkt ilişkili olması, ancak sayı ile oosit ve embryo kalitesinin bağlantısının açık ve net olmaması nedeniyle şaşırtıcı değildir. Gerçekten de IVF sonrası gebelik tek başına havuzun büyüklüğünden çok, embryo kalitesi, transfer tekniği, endometrial reseptivite gibi faktörlere bağlıdır. Smeenk ve ark. (117), 112 IVF hastasıyla yaptıkları çalışmada AMH'nın over cevabıyla ilişkili olduğunu ancak embryo kalitesi ya da gebelik ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Benzer olarak Jayaprakasan ve ark. (122), 145 hastayla yaptıkları IVF çalışmasında, AMH, inhibin B ve diğer konvansiyonel klinik ve endokrin belirteçlerin prediktif değerini, 3 boyutlu USG ile ölçülen ovaryen

parametrelerle karşılaştırmışlar ve AMH ve AFC'nin toplanan oosit sayısı ve kötü over cevabını en iyi şekilde öngören iki parametre olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak her ikisi de gebe kalmayan hastalar için prediktif değer taşımamıştır. Fıçıcıoğlu ve ark. (7), AMH'nın over rezervi için bir belirteç olarak prediktif değerini belirlemek ve diğer belirteçlerle kıyaslamak amaçlı yaptığı çalışmada, over rezervi için en sensitif ve spesifik belirtecin AMH düzeyi olduğunu, ancak aynı eşik değerinde gebelik için belirleyici olmadığını saptamışlardır. Elgindy ve ark (116), siklusun farklı evrelerinde AMH düzeylerini ölçerek, ICSI sikluslarındaki ovaryen cevap ve klinik gebelik oranları ile ilişkilendirmişlerdir. Midluteal, erken foliküler, ovulatuar AMH düzeyleri ile toplanan oosit sayısı arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. Hatta midluteal ve erken foliküler AMH düzeylerinin klinik gebelik için yüksek prognostik değer taşıdığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 78 hastanın 7'sinde OHSS ve foliküler gelişim yetersizliği nedeniyle IUI uygulanamadı ve siklusları iptal edildi. 71 hasta ile yapılan KOH/IUI uygulaması sonucunda klomifen sitrat ile 4 hastada, rFSH ile 3 hastada olmak üzere toplam 7 gebelik oldu. hMG/IUI sikluslarında ise hiç gebelik elde edilemedi. Siklus başına gebelik oranımız literatür ile uyumlu olup, %9.86 olarak bulundu. Literatürdeki gebelik oranları ise stimülasyon protokolleri, infertilite etyolojileri farklılığı nedeniyle siklus başına %3-12 arasında değişmektedir (144-153).

Gebeliğin öngörülmesinde kullanılabilecek parametreler olan yaş, AMH, FSH, E2, AFC ve sperm konsantrasyonu ile gebelik arasında ise anlamlı bir ilişki saptayamadık. Gebelik, hCG günü ve IUI'dan 7 gün sonraki endometrium kalınlığı, IUI'dan 7 gün sonraki korpus luteum sayısı ve IUI'dan 7 gün sonraki serum progesteron değerleri ile ilişkiliydi (sırayla $p=0.025$, $p=0.001$, $p=0.012$, $p=0.015$). Klomifen sitrat ile KOH/IUI yapılmış 4199 siklustan oluşan bir çalışmada siklus başına gebelik oranları <35 yaş kadınlarda %10.1, 35-37 yaş arası %8.2, 38-40 yaş arası %6.5, 41-42 yaş arası %3.6, >42 yaş kadınlarda ise %0.8 olarak bulunmuştur (64). Görüldüğü gibi gebelik oranları ilerleyen yaşla azalmaktadır. Özellikle 42 yaş üzerindeki oranlar bu yaşlardaki tedavide KS/IUI'nın yeri olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da 42 yaş üzerinde sadece 2 hastamız olup, hiç gebelik oluşmamıştır ve birinde de foliküler gelişim yetersizliği nedeniyle siklus iptal edilmiştir.

Merviel ve ark. (1), 353 çift ve 1038 siklusla yaptıkları KOH/IUI çalışmasında, IUI ile gebelik için prediktif faktörleri araştırmışlardır. Ovaryen stimülasyon için FSH veya hMG kullanılan çalışmada, kadının yaşı en güçlü prediktör olarak ortaya çıkmıştır. Ancak bazal FSH'nin 9.4 IU/L'den az veya fazla olması ya da E2'nin 80 pg/mL'den az veya fazla olmasına göre gebeliklerde anlamlı fark saptanamamıştır. İnfertilite etyolojilerine göre değerlendirildiğinde ise en yüksek gebelik oranları servikal faktör grubunda, en az ise endometriozis grubunda saptanmıştır. Özetle Merviel ve ark.'nın bu çalışmasında gebelik oluşumunda anlamlı fark saptanan faktörler, servikal veya anovulatuvar infertilite olması, kadının yaşının <40 olması, yumuşak IUI kateteri kullanımı, teratospermi $\leq 70\%$ olması, hCG günü E2'nin >500 pg/mL ve hCG günü birden fazla >16 mm folikül elde edilmesi ve total motil sperm sayısının ≥ 5 milyon olması şeklinde bildirilmiştir.

Park ve ark. (71) ise çalışmalarında anovulatuvar hastaların KS/IUI ile tedavisinin ovulatuvar hastalara göre daha başarılı olduğunu saptamışlardır. Esmailzadeh ve ark. (72), 249 hastada 62 siklus ile yaptıkları KS/IUI çalışmasında, siklus başına %15 gebelik oranı elde etmişlerdir. Endometrial kalınlığın gebe olanlarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlardır. Yaptıkları analize göre kadının yaşı, infertilite süresi, IUI sikluslarının sayısı, dominant folikül sayısı, dominant folikülün çapı, folikül maturasyon süresi, sperm sayı, motilite ve morfolojisinin gebelik oranlarını etkilediğini bulmuşlardır. Ancak farklı bir analiz ile IUI başarısının en güçlü prediktörünün IUI siklus sayısı olduğunu tespit etmişlerdir. Badaway ve ark. (37) da 393 çift ve 714 siklusla yaptıkları KS+hMG/IUI çalışmasında, erkek faktör infertilitede 35 yaş üzeri kadınlarda, insemine edilen motil sperm sayısı <5 milyon ve normal sperm morfolojisi <%30 olduğunda gebelik şansının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hCG günü endometrium kalınlığı dışındaki faktörlerde gebelik oranları açısından anlamlı farklılık bulunmasının nedeni ise siklus sayımızın az olmasıdır.

Klomifen sitrat ile 4 hasta, rFSH ile 3 hastada olmak üzere toplam 7 gebelik elde ettik. Ancak gebe sayımız az olduğu için KS, FSH ve hMG hasta gruplarındaki farklı gebelik oranları için istatistik yapılamadı. Önceleri Manganiello ve ark.'nın (57) yaptığı çalışmada olduğu gibi, KOH/IUI tedavisinde hMG ile gebelik oranlarının KS ile gebelik oranlarından daha fazla olduğu düşünülmekteydi. 2006 yılında Cantineau ve ark.'nın (154) 43 randomize kontrollü çalışmadan oluşan derlemesinde, IUI için en iyi stimülasyon protokolünün gonadotropinler olduğu ve yüksek doz gonadotropinlerin ise gebelik oranını etkilemediği, sadece yan etkileri arttırdığı sonucuna varmışlardır. Son olarak Dankert ve ark. (65), nedeni açıklanamayan infertilitesi ve erkek faktörü olan hastalarla yaptıkları KOH/IUI çalışmasında, KS ve FSH ile benzer gebelik ve canlı doğum oranları elde etmişlerdir.

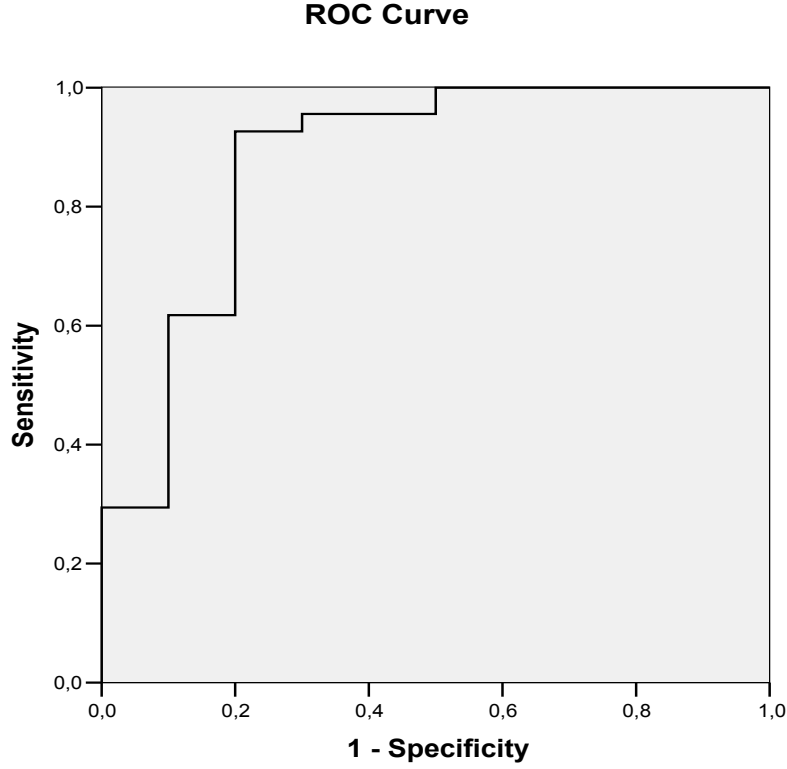
Bu prospektif çalışmada infertilite etyolojileri ile gebelik oranları arasında gebe sayımız az olduğu için istatistik yapılamadı. Literatürden farklı olarak, en fazla sayıda gebelik endometriozis grubunda idi. Mansour ve ark. (155) yaptıkları IUI çalışmasında endometriozisli hastalarda diğer endikasyonlara göre gebelik oranlarının azaldığını (%22'e karşı %10.2) ve gonadotropin ihtiyacının arttığını göstermişlerdir. De Hondt ve ark. (156) yaptıkları derlemede endometriozisin Oİ ve IUI sonrası gebelik oranlarını azalttığını saptamışlardır. Dmowski ve ark. (50) endometrioziste, özellikle de evre 4 endometriozis ve 38 yaş üstü kadınlarda IVF sonrası gebelik oranlarının KOH/IUI'a göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu saptayarak, bu hastalarda IVF'in birinci tedavi olduğunu, KOH/IUI yapılacaksa da endometrioziste uzamış Oİ'nun yan etkileri bilindiği için 3-4 siklus sonrası IVF'e geçilmesini gerektiğini bildirmişlerdir.

Over rezervini değerlendirmek için kullanılan tüm testler overyan foliküler kohortu gösterir. Gonadotropin bağımlı seçilebilir folikülleri USG ile AFC ölçümü direkt olarak değerlendirirken, endokrin belirteçler (AMH, inhibin B, FSH, E2) ise henüz FSH'dan bağımsız olan erken evre preantral folikülleri indirekt olarak gösterir (157). Bu testlerin çoğu kötü over rezervini gösterebilir

ancak prediktif değeri en yüksek olanların AMH ve AFC olduğu literatürde birçok defa gösterilmiştir (4, 142, 158).

Kötü over yanıtının net bir tanımı olmamakla birlikte alışmalar KOH uygulanan kadınların %2-30'da kötü over yanıtı ile karşılaşıldığını göstermektedir (158). Ovaryen stimulasýona yetersiz cevap alındığında ya da IVF sikluslarında ≤ 3 yumurta toplandığında kötü over yanıtından bahsedilmektedir.

Bizim alışmamızda ise siklusu iptal edilen 7 hastanın drnde foliküler gelişim yetersizdi ve siklusları iptal edildi (%5.12). Bu hastaların serum AMH değerleri 0.073 ng/mL (yaş: 49, AFC: 2), 1.965 ng/mL (yaş: 32, AFC:9), 5.28 ng/mL (yaş: 24, AFC: 24) , 6.133 ng/mL (yaş: 28, AFC:12) idi. Hasta sayımız az olduğu ve AMH değerleri heterojen olduğu için, biz bazal USG'de AFC ≤ 6 olan hastaları kötü over yanıtı olarak nitelendirdik. Bu grupta serum AMH ortalama değeri 0.92 ± 1.23 ng/mL idi. Kötü over yanıtını diğer hastalardan ayırmada AMH'nın oldukça etkili olduğunu gösterdik (AUC=0.875). AMH için cut-off değeri 0.98 ng/mL alındığı zaman kötü over yanıtını saptamadaki sensitivitesi %93 ve spesifitesi %80 olarak saptandı (şekil-3).



Şekil-3: AMH ROC eğrisi (AUC: 0.875).

Lekamge ve ark. (159), serum AMH düzeyleri düşük olan hastalarda daha az oosit oluştuğunu, fertilizasyon oranlarının daha düşük olduğunu, daha az embryo sayısı ve daha düşük gebelik oranları olduğunu saptamışlardır. Muttukrishna ve ark.'nın çalışmasında kötü over rezervini tek başına belirlemede AMH'nin 0.2 ng/mL cut-off değeri ile en iyi sensitivite (%87) ve spesifisiteye (%64) sahip olduğu bulunmuştur (142).

Sonuç olarak AMH over rezervini çok iyi yansıtsa da, prediktif kapasitesi klinik değer taşımayacak kadar düşüktür. Sadece toplanan oosit sayısı, embryo sayısını öngörebilmekte ancak gebelik şansını belirleyememektedir. KOH tedavisinde stimülasyon fazının aksine, implantasyon fazı soru işaretleriyle doludur. Bu fazın mekanizmaları net olmadığı için klinisyenler implantasyon fazındaki sonuçları etkileyememektedirler. Burada embryo kalitesi ve endometrium gibi faktörler devreye girmektedir. Literatürde AMH ve gebelik oranları ile ilgili çalışmalar

çalışmamızdan farklı olarak hep IVF siklusları ile yapılmıştır. Biz ise IUI sikluslarında AMH'un önemini araştırdık. Ancak çalışmamızda gebe olan ve olmayanlarda AMH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşamadı ($p=0.854$). Benzer olarak, Smeenk ve ark., AMH'nin oosit ve embryo sayısı için belirleyici olduğu, ancak embryo kalitesi ve gebelik şansı için belirleyici olmadığı sonucuna varmışlardır (117). Aksine Dorothea M. ve ark. (115) ise serum ve foliküler sıvıdaki AMH ve inhibin B düzeylerinin IVF ile gebelik elde edilenlerde çok daha yüksek düzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Hazout ve ark. (123), daha yüksek bazal AMH düzeylerinin daha fazla sayıda matür oosit, embryo ve daha yüksek oranda gebelikle ilişkili olduğunu, gebeliği diğer bazal hormonlardan daha iyi öngördüğünü göstermişlerdir.

İnfertilite tedavisinin sabır isteyen, yüksek maliyetli bir süreç olması nedeniyle gebeliğin en kısa sürede elde edilmesine ışık tutacak isabetli testlerin yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda hasta sayısı ve gebelik sayısının az olması nedeniyle serum AMH düzeylerinin gebelik için belirleyici olduğunu gösteremedik ancak geleneksel hormonal testlere üstünlüğü ve USG ile görülemeyen foliküler kohortu da yansıtması nedeni ile AMH'nın IUI sikluslarındaki başarı oranını değerlendirirken gebelik oranları üzerinden değil, over rezervi üzerinden yorum yapmaya imkan veren bir test olduğuna inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010;93:79-88.
2. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718.
3. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005;45:20–4.
4. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065–71.
5. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131:1-9.
6. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323-7.
7. Fiçıcıoğlu C, Kutlu T, Bağlam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006; 85:592-6.
8. Goverde AJ, Mc Donnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13–8.
9. Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM, et al. Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. *Hum Reprod* 1991;6:1241-6.
10. Aitken J, Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. *Bioessays* 1994;16:259–67.
11. De Jonge C. The clinical value of sperm nuclear DNA assessment. *Hum Fertil* 2002;5:51–3.
12. Parinaud J, Le Lannou D, Vieitez G, Griveau JF, Milhet P, Richoille G. Enhancement of motility by treating spermatozoa with an antioxidant solution (Sperm-Fit) following ejaculation. *Hum Reprod* 1997;12:2434–6.
13. Wang FN. *Assisted Human Reproductive Technology*. Washington DC: Hemisphere Publishing Co; 1991.
14. Yan RY. *Practical eugenics*. 2nd edition. Beijing: People Health Publishing House; 1998.

15. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD004507.
16. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2004;82:17-24.
17. Keck C, Gerber-Schafer C, Breckwoldt M. Intrauterine insemination as first line treatment of unexplained and male factor infertility. *Eur Jour Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79,193–7.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-6.
19. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007;88:1692–6.
20. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotrophin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;69:486–91.
21. Duran H, Mahmood M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002;8:373–84.
22. Kalu E, Thum MY, Abdalla H. Intrauterine insemination in natural cycle may give better results in older women. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:83-6.
23. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, van der Veen F, Mol BW. Intrauterine insemination in The Netherlands. *Reprod BioMed Online* 2007;14:110-116.
24. Demirel LC. Ovülasyon induksiyonu ve monitörizasyonu. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:1-5.
25. Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Dittert LW, Chungi V, Manberg PJ. Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. *Fertil Steril* 1986;46:392–6.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2006;86:187-93.
27. Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril* 1999;71:639-44.
28. Palomba S, Orio F, Zullo F. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:S26–7.
29. Kousta E, White DM, Frank S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359–65.
30. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral antiestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD002249.

31. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 7th edition. Lippincott, Williams&Wilkins; 2005. 1189-99.
32. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Gonadotropins in anovulatory women. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 3):7-12.
33. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Gonadotropin preparations. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 3):13-20.
34. Hughes E.G. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
35. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
36. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001;75:88-91.
37. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2009;91:777-81.
38. van Weert JM, Repping S, van der Steeg JW, Steures P, van der Veen F, Mol BW. IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? *Reprod Biomed Online* 2005;11:624-31.
39. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999;71:684-9.
40. Sakhel K, Schwarck S, Ashraf M, Abuzeid M. Semen parameters as determinants of success in 1662 cycles of intrauterine insemination after controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2005;84:248-9.
41. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E et al. Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2003;7:485-92.
42. Bronte A, Stone PD, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Obstet Gynecol* 1999;180:1522-64.
43. Campan A, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D. Intrauterine insemination evaluation of results according to woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996;11:732-6.
44. Vlahos NF, Coker L, Lawler C, Zhao Y, Bankowski B, Wallach EE. Women with ovulatory dysfunction undergoing ovarian stimulation with clomiphene citrate for intrauterine insemination may benefit from administration of human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2005;83:1510-6.
45. Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD. Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1999;72:500-4.

46. Ertunc D, Tok EC, Savas A, Ozturk I, Dilek S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.11.030.
47. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986;46:141–3.
48. Toma SK, Hammond MG. The effect of laparoscopic ablation or danocrine on pregnancy rates in patients with stage I or II endometriosis undergoing donor insemination. *Obstet Gynecol* 1992;80:253–6.
49. Prado-Perez J, Perez-Rivadeneira E, Sanon-Julien F. The impact of endometriosis on the rate of pregnancy of patients submitted to intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;77:S51.
50. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78:750-6.
51. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2007;88:396-400.
52. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate—intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088–95.
53. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006;85:1045–8.
54. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561–3.
55. Badawy A, El Nashar BA, El Totongy M. Clomiphene citrate plus Nacetyl cysteine versus clomiphene citrate for augmenting ovulation in the management of unexplained infertility: a randomized double-blind controlled trial. *Fertil Steril* 2006;86:647–50.
56. Yilmaz B, Kelekci S, Savan K, Oral H, Mollamahmutoglu L. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function. *Fertil Steril* 2006;85:783–6.
57. Manganiello PD, Stern JE, Stukel TA, Crow H, Brinck-Johnsen T, Weiss JE. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:405–12.
58. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing

- hormone- timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999;71:1070–4.
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2004;82: S90–6.
 60. Clark JH, Mardaverich BM. The agonist–antagonist properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther* 1982;15:467–519.
 61. Kousta E, White DM, Frank S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359–65.
 62. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196–202.
 63. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:2043–51.
 64. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril* 2008; 90:2281-86.
 65. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod* 2007;22:792–7.
 66. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2003;9:429-49.
 67. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340:177– 83.
 68. Nugent D, Vanderkerchove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;(4):CD000410.
 69. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:123-43.
 70. Dickey R, Taylor S, Curole D, Rye P. Sequential clomifene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Hum Reprod* 1993;8:56–9.
 71. Park SJ, Alvarez JR, Weiss G, Von Hagen S, Smith D, McGovern PG. Ovulatory status and follicular response predict success of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007;87:1102-7.
 72. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007;88:432-7.
 73. 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 natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72:845–51.
74. Pigny P, Merlen E, Robert Y et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957–62.
 75. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-Mullerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984;34:23-29
 76. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001;22:657-74.
 77. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-mullerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5464-8.
 78. Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Mullerian ducts in the rat. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1969;58:1-19.
 79. Josso N. Jost's hormone inhibitor comes of age. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:412–3.
 80. Cohen-Haguenaer O, Picard JY, Mattei MG, et al. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1987;44:2–6.
 81. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3836-44.
 82. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Mullerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology* 1984;114,1315-20.
 83. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:571–6.
 84. Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK, et al. An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70,16-22.
 85. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P et al. Antimullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136,4951-62.
 86. Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;18-21.
 87. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, 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.

88. Vontilainen R, Miller WL. Human Mullerian inhibitory factor Messenger ribonucleic acid is hormonally regulated in the fetal testis and in adult granulosa cells. *Mol Endocrinol* 1987;1:604-8.
89. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P et al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891-9.
90. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P et al. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076-84.
91. McGee EA, Smith R, Spears N, Nachtigal MW, Ingraham H, Hsueh AJ. Mullerian inhibitory substance induces growth of rat preantral ovarian follicles. *Biol Reprod* 2001;64:293-8.
92. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;79:1091-100.
93. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction* 2002;124:601-9.
94. Lyet L, Louis F, Forest MG, Josso N, Behringer RR, Vigier B. Ontogeny of reproductive abnormalities induced by deregulation of antimullerian hormone expression in transgenic mice. *Biol Reprod* 1995;52:444-54.
95. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789-96.
96. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25.
97. di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, 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.
98. Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-Mullerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:3-7.
99. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, et al. Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:53-67.
100. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-62
101. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468-71.
102. Reuss ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:624-7.

103. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril* 1998;69:505-10.
104. LaÅszloÅ FJMM, Bancsi LF, Broekmans FJ et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328-6.
105. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86:S264–7.
106. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318–23.
107. La Marca A, Pati M, Orvieto R, et al. Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85:1547–9.
108. Pellatt L, Hanna L, Brincat M et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:240–5.
109. Gruijters M.J, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:85-90.
110. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837-40.
111. Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril*. 2008;90:395-400.
112. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21:3103–7.
113. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4057–63.
114. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:27-30.
115. Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA. Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008;90:2203-10.
116. Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 2008;89:1670-6.

117. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007;87:223-6.
118. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. How predictive of basic pregnancy potential are extremely low levels of anti-müllerian hormone (AMH)? *Fertil Steril* 2009;91:325.
119. Chaffkin L, Nulsen J, Luciano A, Metzger D. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991;55:252-7.
120. Hurst B, Wallach E. Superovulation with intrauterine insemination: empiric therapy for infertile couples. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology* 1990;10:1-6.
121. Dodson W, Whitesides D, Hughes C, Easley A, Haney A. Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987;48:441-5.
122. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010;93:855-64.
123. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004;82:1323-9.
124. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called hyperthecosis. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37:59-77.
125. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1359-64.
126. Pache TD, Hop WC, de Jong FH, et al. Oestradiol, androstenedione and inhibin levels in fluid from individual follicles of normal and polycystic ovaries, and in ovaries from androgen treated female to male transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:565-71.
127. Schoot DC, Hop WC, Pache TD, de Jong FH, Fauser BC. Growth of the dominant follicle is similar to normal in patients with gonadotrophin-stimulated polycystic ovary syndrome exhibiting monofollicular development during a decremental dose regimen. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:126-9.
128. Chandrasekher YA, van Dessel HJ, Fauser BC, Giudice LC. Estrogen- but not androgen-dominant human ovarian follicular fluid contains an

- insulin-like growth factor binding protein-4 protease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2734-9.
129. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, Giudice LC. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-5.
 130. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814-9.
 131. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S and Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88,5957-62.
 132. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89,318-23.
 133. Cook CL, Siow Y, Brenner AG and Fallat ME. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002;77:141-6.
 134. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004;82:970-2.
 135. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2009;91:2616-9.
 136. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, et al. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20:923-7.
 137. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007;22:766-71.
 138. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:196-201.
 139. Van Rooij IA, de Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD and te Velde ER. High follicle-stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil Steril* 2004;81,1478-85.
 140. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003;18:328-32.

141. Riggs RM, Duran EH, Baker MW et al. Assessment of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:202.e1-8.
142. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, et al. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384-90.
143. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705-14.
144. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination program. *Hum Reprod* 1994;9:2014-21.
145. Hannoun A, Abu-Musa A, Kaspar H, Khalil A. Intrauterine insemination IUI: the effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:144–6.
146. Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, Beardsley L. Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987;48:916–20.
147. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Durole DN, Rye PH. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in CC-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992;57:613-9.
148. Van Der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:359-64.
149. Berg UB, Brucker CB, Berg FD. Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;67:747-50.
150. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JPW, Schoemaker J. Intrauterine insemination does and CC does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 1990;53:847–53.
151. Melis GB, Paoletti AM, Strigini F, Fabris FM, Canale D, Fioretti P. Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1987;47:441–5.
152. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1522–34.
153. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, et al. A randomized, controlled trial of CC and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083–8.

154. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman M. The search for an optimal stimulation protocol for intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2006;86:S422.
155. Sharma R, Agawal A, Falcone T, Mansour G, Goldberg J. Stage of endometriosis does not affect intrauterine insemination outcome. *Fertil Steril* 2008; 90: P-85 S-138.
156. De Hondt A, Peeraer K, Meuleman C, Meeuwis L, De Loecker P, D'Hooghe TM. Endometriosis and subfertility treatment: a review. *Minerva Ginecol* 2005 ;57:257-67.
157. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:58–65.
158. 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.
159. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:602-10.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gürkan Uncu olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Candan Cengiz, Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Tufan Bilgin, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Osman Haldun Develioğlu, Prof. Dr. Hakan Ozan, Uzm. Dr. Kemal Özerkan, Uzm. Dr. M. Aral Atalay, Uzm. Dr. Bilge Demir'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, gösterdikleri büyük fedakarlıklar için annem, babam, eşim ve ailesine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Ankara'da doğdum. İlkokul eğitimimi Özel İnal Ertekin İlkokulunda, ortaokul ve lise eğitimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında Osmangazi Üniversitesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. Tıpta uzmanlık sınavı ile 2004 Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım.

