



Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Hastalarda Serum Antimüllerian Hormon Seviyeleri ile Tedavi Cevabı ve Fertilite Sonuçları İlişkisi

The Relationship between Serum Antimüllerian Hormone Levels and Treatment Response and Fertility Results in Patients with Unexplained Infertility

Günay BABAYEVA¹, Cihan KAYA², İsmail ALAY², Murat EKİN²

¹İstanbul Aydın Üniversitesi Medikalpark Florya Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

İsmail ALAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr_ismailalay@hotmail.com

Geliş tarihi \ Received : 22.11.2018

Kabul tarihi \ Accepted : 31.01.2019

Elektronik yayın tarihi : 15.04.2019

Online published

Babayeva G, Kaya C, Alay İ, Ekin M. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda serum antimüllerian hormon seviyeleri ile tedavi cevabı ve fertilite sonuçları ilişkisi. Akd Tıp D 2020;2:179-85.

Günay BABAYEVA

ORCID ID: 0000-0002-6956-0669

Cihan KAYA

ORCID ID: 0000-0003-4175-7694

İsmail ALAY

ORCID ID: 0000-0003-1859-4794

Murat EKİN

ORCID ID: 0000-0002-4525-5125

ÖZ

Amaç: Açıklanamayan infertilite nedeniyle Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon (CC+IUI) yapılan hastalarda serum Antimüllerian Hormon (AMH) değerleri ile tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Açıklanamayan infertilite nedeniyle CC+ IUI tedavisi yapılan 60 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. AMH değeri <3,15 ng/mL olan ve AMH değeri >3,15 ng/mL olan hastaların ve β hCG değeri pozitif ya da negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. AMH seviyeleri ile başarılı ovaryan yanıt, gebelik testi pozitifliği, ovulasyon tetikleme günü serum Östradiol (E2) düzeyi ve midluteal serum progesteron düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 30.5±4.7 yaş idi. Receiver Operating Characteristics (ROC)

Analizinde, gebeliğin saptanması için AMH eşik değeri %53 sensitivite ve %34 spesifite ile 3.15 ng/mL olarak saptandı. AMH değeri >3,15 ng/mL olan ve <3,15 ng/mL olan hastalar karşılaştırıldığında ortalama yaş, infertilite süresi, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Luteinizan Hormon (LH), Troid Stimulan Hormon (TSH), ovulasyon tetikleme günü E2, midluteal Progesteron seviyeleri ve β hCG pozitifliği gruplar arasında anlamlı derecede farklı değildi. Multiple lojistik regresyon analizinde midluteal Progesteron düzeyi ile pozitif gebelik testi arasında anlamlı ilişki vardı, fakat AMH düzeyi ile pozitif gebelik testi arasında ilişki yoktu.

Sonuç: AMH, CC + IUI tedavisi olan açıklanamayan infertilite hastalarında gebeliği öngörmede iyi bir belirteç değildi.

Anahtar Sözcükler: Açıklanamayan infertilite, Antimüllerian Hormon, Gebelik öngörüsü, Klomifen sitrat, Ovulasyon indüksiyonu

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the relationship between serum Antimüllerian Hormone (AMH) levels and treatment results in patients who underwent ovulation induction and intrauterine insemination (CC + IUI) with clomiphene citrate due to unexplained infertility.

Material and Methods: The results of 60 patients who underwent CC + IUI treatment due to unexplained infertility were retrospectively evaluated. The clinical and laboratory characteristics of patients with positive or negative β hCG values and patients with AMH <3.15 ng/mL and AMH> 3.15 ng/mL levels were compared. We evaluated the association of AMH levels with a successful ovarian response, positive pregnancy test, ovulation triggering day serum estradiol (E2) levels and mid-luteal serum progesterone levels.

Results: The mean age of the patients was 30.5 ± 4.7 years. In the Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis, the cut off value of AMH on detection of pregnancy was found 3.15 ng/mL with 53% sensitivity and 34% specificity. When we compared the patients with AMH levels <3.15 ng/mL and >

DOI: 10.17954/amj.2019.1754

3.15 ng/mL, the mean age, duration of infertility, Body Mass Index (BMI), Luteinizing Hormone (LH), Thyroid Stimulating Hormone (TSH), ovulation triggering day E2, mid-luteal progesterone levels, and β hCG positivity were not significantly different between the two groups. In multiple logistic regression analysis, there was a significant relationship between mid-luteal progesterone levels and positive pregnancy test but there was no relationship between AMH and a positive pregnancy test.

Conclusion: AMH is not a good marker of predicting pregnancy in patients with unexplained infertility treated with CC + IUI.

Key Words: Unexplained infertility, Antimüllerian Hormone, Pregnancy prediction, Clomiphene citrate, Ovulation induction

GİRİŞ

Üreme çağındaki çiftlerin %15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır (1). Semen analizi, ovulasyonun değerlendirilmesi, histerosalpingografi (HSG) içeren standart infertilite testlerinin sonuçları normal olan ve infertilite için gösterilebilir bir nedenin saptanamadığı çiftlere açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre, infertil çiftlerin %15 inde herhangi bir infertilite nedeni saptanamamış ve açıklanamayan infertilite tanısı konulmuştur (3).

Açıklanamayan infertilitede tedavi ampiriktir ve önerilen tedavi yaklaşımları intrauterin inseminasyon (IUI), ovulasyon induksiyonu, ovulasyon induksiyonu ile IUI kombinasyonu ve diğer yardımcı üreme teknikleridir (4). Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyesi azalan over fonksiyonunun erken, güvenilir ve direkt göstergesidir. Ancak eşik değer hakkında tam bir fikir birliği yoktur (5). Bunun yanında, ovulasyon induksiyonu tedavisinde gerek kötü yanıtın gerekse aşırı yanıtın tahmin edilebilmesi önemlidir. Ancak bu konuda tam güvenilir bir belirteç olmamasına rağmen, AMH ölçümleri, bu konuda umut vermektedir.

Literatürde kontrollü ovaryan stimülasyon yapılan hastalarda tedavi yanıtı ve gebelik sonuçlarını öngörmeye AMH, antral follikül sayısı (AFS), follikül stimulan hormon (FSH) gibi over rezerv testlerinin etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmaların çoğu in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarını içermektedir (6-8). Açıklanamayan infertilite hastalarında tedaviye yanıtı ve gebelik sonuçlarını öngörmeye AMH'nin rolünü araştıran çalışmalar nadirdir (9,10). Bu çalışmada hastanemiz infertilite birimine açıklanamayan infertilite tanısı ile başvuran ve klomifen sitrat (CC) ile ovulasyon induksiyonu ve IUI tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi sonuçları ile serum AMH değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada hastanemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra (Etik kurul onay numarası ve tarihi:164-2016/07/06) Haziran 2015- Mart 2017 tarihleri arasında hastanemiz infertilite biriminde açıklanamayan infertilite tanısı konularak CC+ IUI tedavisi yapılan 60 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezinden üretilmiştir. Hastaların yaş,

gravida, parite, boy, kilo, infertilite süresi ve laboratuvar sonuçları hasta dosyasından ve hastane bilgisayar veri tabanından taranarak kaydedildi. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), hastanın kilosunu, boyunun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı. Kliniğimizde, infertilite hastalarının değerlendirilmesinde, rutin jinekolojik muayene sonrasında adetini üçüncü günü serum FSH, luteinizan hormon (LH), östradiol (E_2), prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) ve AMH düzeyleri ölçülmekte, transvajinal ultrasonografi ile antral follikül sayımı yapılmakta, HSG yapılarak tubal açıklık ve uterin kavite değerlendirilmektedir. Bunların yanı sıra eşlere ait semen analizleri de değerlendirilerek erkek faktörü araştırılmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) 18-40 yaş arasında olmak,
- 2) 35 yaş altı bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen, 35 yaş üstü 6 aylık korunmasız ilişkiye rağmen çocuk sahibi olmamak,
- 3) HSG de bilateral tubal açıklığın gösterilmiş olması,
- 4) Düzenli menstrual sikluslar ile birlikte serum FSH düzeyi <12 mIU/ mL olması,
- 5) Eşlerin, Dünya Sağlık Örgütü 2010 Semen Analizi kriterlerine göre normal sperm parametrelerine sahip olması.

Adetini üçüncü günü 15 mm'den büyük over kisti olan, endometriozis öyküsü olan, ovulasyon induksiyonu ajanları için kontrendikasyonu olan, anormal sperm parametreleri olan ve HSG de tek ya da bilateral tubal oklüzyonu ve uterin anomalisi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. AMH seviyelerini değerlendirmek için, hastaların antekubital veninden serum örneği alınıp ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi (AMH ELISA, Eastbiopharm, Hangzhou, Çin) ile çalışıldı. Adetini üçüncü günü AFS, deneyimli uzman tarafından transvajinal ultrasonografi ile her iki overdeki 2-9 mm arasındaki antral folliküllerin toplam sayısı ölçülerek kaydedildi.

CC ile Ovülasyon İndüksiyonu + IUI

Polikliniğe başvuran açıklanamayan infertilitesi olan kadınlara siklusun beşinci günü, günde 50 mg CC (Klomen 50 mg 10 tb, Koçak Farma, Türkiye) ovulasyon induksiyonu amacıyla başlanmakta ve beş gün kullanılmaktadır. Siklusun 12. günü hastalar ultrason kontrolüne çağırılarak

follikül kontrolü yapılmaktadır. Follikül takibi 18-20 mm tek follikül elde edilene kadar devam etmektedir. Yeterli follikül gelişimi izlenmeyen hastaların siklusu iptal edilmektedir. 18-20 mm ve üzeri follikül gelişimi olan hastalara 250 mcg korigonadotropin alfa (Ovitrelle 250 mcg/ 0,5 ml, Merck Serono Farma) ile ovulasyon tetikleme işlemi uygulanmaktadır. Ovulasyon tetikleme işleminin yapıldığı gün serum E₂ düzeyi bakılmakta ve tetikleme işleminden 36 saat sonra IUI uygulanmaktadır. IUI işleminden bir hafta sonra midluteal serum progesteron düzeyi bakılmaktadır. IUI sonrası 12. Günde hastalar β hCG kontrolüne çağırılmakta ve β hCG testi pozitif olan hastalar rutin gebelik takibine alınmaktadır. Çalışma için hastalar tek siklusta değerlendirildi. CC tedavisi ile yeterli büyüklükte (18-20 mm) follikül elde edilen hastalar CC yanıt veren hastalar olarak tanımlanırken, follikül elde edilemeyen hastalar CC yanıtız hastalar olarak tanımlandı. Çalışma için AMH seviyeleri ile yeterli büyüklükte follikül eldesi, gebelik testi pozitifliği, ovulasyon günü serum E₂ düzeyi, midluteal serum progesteron düzeyi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Veri analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (version 20,0; Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Hastalara ait verilerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama-medyan, standart sapma, min-max değerler) yapıldı. AMH seviyesinin gebelik eldesindeki eşik değerininin saptanması için Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapıldı. ROC analizinde AMH değerinin 3,15 ng/mL eşik değer kabul edildiğinde gebeliğin saptanmasında %53 sensitivite ve %34 spesifiteye sahip olduğu saptandı (Şekil 1). (Eğri altında kalan alan: 0,53, SE:0,09, %95 güven aralığı 0,34-0,71). AMH değeri <3,15 ng/mL olan olgular ile AMH değeri >3,15 ng/mL olan olgular ve β hCG değeri pozitif ya da negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Gruplara ait ortalamalar kıyaslanırken parametrik veriler için Student t test, non parametrik veriler için Mann Whitney U testi ve nominal verilerin analizi için Ki-kare testi kullanıldı. Gebelik eldesine etki edebilecek parametrelere ait olası etkileşimleri ortadan kaldırmak için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışmaya alınan veriler arasında ilişki incelenirken parametrik veriler için Pearson, non- parametrik veriler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde p değeri için <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

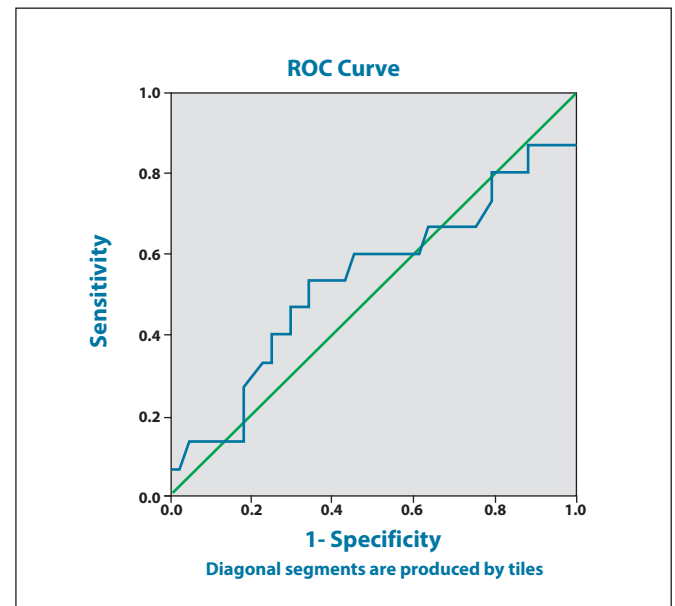
BULGULAR

Olguların ortalama yaşı 30,5±4,7 (aralık, 18-38 yaş) idi. Ortalama VKİ 26,4±2,7 kg/m² idi. Ortalama infertilite süresi 4,1±3,3 yıldır (aralık, 1-19 yıl). 31 hasta primer infertilite grubuna dahil iken, 29 hasta sekonder infertilite grubuna dahildi. Ortalama bazal FSH düzeyleri 6,8±1,8 mIU/ml, ortalama AMH değerleri 3,2±2,8 ng/ml,

ortalama AFS 10,2±2,1 olarak tespit edildi. Beş (%8,3) hastada CC yanıt izlenmez iken, 55 (%91,7) hastada CC yanıt izlendi. ROC analizinde AMH değerinin gebeliğin saptanması üzerine etkisi 3,15 ng/mL eşik değer kabul edildiğinde %53 sensitivite ve %34 spesifite değerleri elde edildi (Şekil 1). (Eğri altında kalan alan: 0,53, SE:0,09, %95 güven aralığı 0,34-0,71). AMH değeri 3,15 ve üstü ve 3,15 altı olacak şekilde iki gruba ayrılarak diğer parametreler açısından anlamlılık araştırıldı. AMH değeri >3,15 olan olguların ortalama FSH değeri (5,6±1,1 mIU/ml) ile Prolaktin değeri (13,5±6,6 mIU/ml), AMH değeri <3,15 ng/ml olguların ortalama FSH (7,5±1,8 mIU/ml) ve Prolaktin değerinden (18,5±9 mIU/ml) anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0,001 ve p=0,01). AFS, AMH değeri >3,15 olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (11±2,1 ye karşı 9,6±1,9, p=0,02). Her iki grubun yaş, infertilite süresi, VKİ, LH, TSH, ovulasyon tetikleme günü E₂, midluteal Progesteron ortalamaları ve β hCG pozitiflikleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo I).

Tedavi sonucunda 15 (%25) hastada β hCG sonucu pozitif saptanırken, 45(%75) hastada biyokimyasal olarak gebelik saptanmamıştır. Tablo II'de β hCG sonucu pozitif ve negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. β hCG sonucu pozitif olan grupta FSH düzeyi β hCG sonucu negatif olan gruptan anlamlı olarak düşük saptanırken (p=0,04), midluteal progesteron düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Olguların CC yanıtı ve β hCG sonucu ile AMH değerleri, yaş, FSH, Prolaktin, AFS, midluteal Progesteron düzeyi, infertilite süresi ve VKİ arasındaki korelasyon analizi Tablo III'de görülmektedir. β hCG sonucu ile midluteal



Şekil 1: AMH'nın gebeliği öngörmeye kestirim değeri.

Tablo I: AMH değeri <3.15 olan olgular ile AMH>3.15 olan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	AMH < 3,15 n=36 Mean±St.d	AMH >3,15 n=24 Mean±St.d	p değeri
Yaş (yıl)	31,3±4,7	29,3±4,6	0,08
Gravida	0,7±0,8	0,5±0,8	0,33
Parite	0,2±0,4	0,3±0,5	0,96
İnfertilite süresi (yıl)	4±3,1	4,3±3,6	0,58
FSH (mIU/mL)	7,5±1,8	5,6±1,1	0,00*
LH (mIU/mL)	6,2±2,5	5,7±2,8	0,60
Ovulasyon Tetikleme Günü E ₂ (pg/mL)	49±35,5	43±39,9	0,43
TSH(µIU/mL)	1,9±0,9	4,1±0,3	0,52
Prolaktin (ng/mL)	18,5±9	13,5±6,6	0,01*
Midluteal Progesteron (ng/mL)	16,5±10,4	16,5±11	0,64
AFS	9,6±1,9	11±2,1	0,02*
Hb (g/dL)	11,5±0,9	11,7±3,6	0,38
VKİ (kg/m ²)	26,5±2,6	26,1±3	0,38
β hCG pozitifliği (n/%)	7 (%19)	8 (%34)	0,18

AMH: Anti müllerian hormon, FSH: Follikül Stimülasyon Hormonu, LH: Luteinize Hormon, E₂: Östradiol, TSH: Troid Stimülasyon Hormonu, AFS: Antral Follikül Sayımı, Hb: Hemogloblin, VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo II: Gebelik sonucu pozitif olan ve negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	β hCG (+) (n=15, %25) Mean±SD	β hCG (-) (n=45, %75) Mean±SD	p değeri
AMH (ng/mL)	3,6±0,4	3,1±2,6	0,70
Yaş (yıl)	32,8±0,4	29±0,4	0,46
İnfertilite süresi (yıl)	3,53±3,6	4,39±1,6	0,93
Ovulasyon tetikleme günü E ₂ (pg/mL)	48,3±51,7	46,1±31,3	0,20
Prolaktin (ng/mL)	17,8±7,1	16,1±8,9	0,37
FSH(mIU/mL)	5,9±0,8	7±2	0,04
Midluteal Progesteron (ng/mL)	22±8,5	14,6±10,6	0,00
AFS	10,6±2,4	10±2	0,53
VKİ (kg/m ²)	26,6±1,5	26,3±3	0,57

AMH: Anti müllerian hormon, E₂: Östradiol, AFS: Antral Follikül Sayımı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo III: β hCG pozitifliği ve Klomifen Sitrata yanıt ile muhtemel etki edebilecek değişkenlere ait korelasyon analizi.

	β hCG (+)		CC yanıt	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,096	0,468	-0,036	0,787
AFS	0,082	0,536	-0,02	0,83
FSH (mIU/mL)	-0,261*	0,045	0,18	0,17
Midluteal Progesteron (ng/mL)	0,502**	<0,01	-0,04	0,72
Prolaktin (ng/mL)	0,116	0,383	0,23	0,07
AMH (ng/mL)	0,04	0,71	-0,21	0,11

** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı, * Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı, AMH: Anti müllerian hormon, FSH: Follikül Stimülasyon Hormonu, AFS: Antral Follikül Sayımı, CC: Klomifen Sitrata.

Tablo IV: Gebelik sonuçları üzerine muhtemel etki eden değişkenlere ait lojistik regresyon analizi.

	β coefficient	SE (%95 CI)	p değeri
Yaş (yıl)	0,130	0,109 (0,920-1,408)	0,232
İnfertilite süresi (yıl)	-0,347	0,200 (0,478-1,046)	0,083
FSH (mIU/mL)	-0,709	0,369 (0,239-1,014)	0,054
Ovulasyon tetikleme günü E₂ (pg/mL)	0,003	0,010 (0,985-1,022)	0,733
AMH (ng/mL)	0,02	0,150 (0,764-1,374)	0,871
Midluteal Progesteron (ng/mL)	0,081	0,037 (1,008-1,167)	0,029*
AFS	0,186	0,200 (0,814-1,781)	0,352
TSH (μIU/mL)	-0,043	0,107 (0,776-1,182)	0,687
Prolaktin (ng/mL)	0,056	0,047 (0,965-1,160)	0,231
VKİ (kg/m²)	0,179	0,189 (0,826-1,730)	0,344

AMH: Anti müllerian hormon, **FSH:** Follikül Stimülant Hormon, **E₂:** Östradiol, **TSH:** Troid Stimülant Hormon, **AFS:** Antral Follikül Sayımı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi.

Progesteron değeri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,0001$), β hCG sonucu ile yaş, AMH, AFS, VKİ, Prolaktin ve infertilite süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Aynı zamanda CC'a yanıt ile yaş, AMH, Progesteron, Prolaktin, VKİ ve infertilite süresi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. FSH değerleri ile β hCG sonuçları arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,261$, $p=0,04$), Progesteron ve β hCG sonuçları arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptandı ($r=0,502$, $p<0,01$).

Multiple lojistik regresyon analizinde midluteal Progesteron düzeyi ile pozitif gebelik testi arasında anlamlı ilişki saptanırken AMH düzeyi ile gebelik eldesi arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo IV).

TARTIŞMA

AFS ve AMH değerinin over rezervinin en iyi belirteçlerinden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (11,12). Ancak, AMH'nın açıklanamayan infertil hastalarda tedavi yanıtını ve gebelik sonuçlarını öngörmedeki etkisi hakkında fikir birliği yoktur. Hansen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ovulasyon induksiyonu ve IUI yapılan hastalarda gebelik elde edilenlerde AMH değeri anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (13). Coşkun ve ark.nın açıklanamayan infertilite hastalarında CC + IUI tedavisine yanıt veren ve vermeyenleri karşılaştırdıkları çalışmada tedaviye yanıtız hastalarda AMH değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (9). Casadei ve ark.nın açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda, 6 aylık tedavisiz takip sonucunda gebelik olanlar ile olmayanları karşılaştırdıkları çalışmada, AMH açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Bizim çalışmamızda da her ne kadar AMH düzeyi gebelik pozitif hasta grubunda daha yüksek gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Gebelik eldesini etkileyen oosit ve sperm kalitesi, uterin ve immünolojik

faktörlere bağlı implantasyon kusurları göz önünde bulundurulduğunda tek başına AMH'nın etkisi olmayacağı düşünülebilir.

IVF sikluslarında gebelik başarısını öngörmede AMH için bir kestirim değeri belirlemeyi amaçlayan çalışmalar mevcuttur. Kini ve ark. IVF uygulanan kadınlarda AMH değeri için 5,0 pmol/l kestirim değer olarak alındığında, gebeliğin öngörülmesinde %86 sensitivite %28 spesifitesinin olduğunu saptamışlardır, ancak bu değer gebelik devamının öngörüsünde spesifik bir prediktör olmadığını belirtmişlerdir (14). Fıciioğlu ve ark. IVF uygulanan kadınlarda serum AMH değerinin over rezervini göstermede en duyarlı ve spesifik belirteç olduğunu, ancak 0,25 pg/ml kestirim değerinde gebelik başarısını göstermediğini belirtmişlerdir (15). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda AMH değeri için 3,15 ng/ml kestirim değeri alındığında gebeliğin öngörüsünde %53 sensitivite ve %34 spesifite gibi düşük oranların olduğu ve ne gebeliği ne de tedaviye cevabı öngörmediği saptandı.

Kadın yaşı fertilitte üzerinde bağımsız bir risk faktörüdür. Hansen ve ark.nın çalışmasında açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon induksiyonu + IUI uygulanan kadınlarda klinik gebelik elde edilenlerin yaşı gebelik elde edilmeyenlerin yaşından anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (13). AFS de iyi bir ovaryan rezerv belirteci olmasının yanında, tedavi yanıtını ve gebeliği öngörmedeki etkisi araştırma konusu olmuştur. Lee ve ark. IVF sikluslarında klinik gebeliğin saptanmasında yaş ve AFS'nin AMH'dan daha üstün olduğunu saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda gebelik sonucu pozitif ve negatif olan hastalar karşılaştırıldığında, yaş ve AFS açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca olguların yaşı ve CC'ye yanıt arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon induksiyonu + IUI yapılan hastalarda başarıyı etkileyen faktörlerden

birisi de infertilite süresidir. İnfertilite süresi uzadıkça başarı oranları düşmektedir ve siklus başına gebelik oranları da azalmaktadır (16). Kamath ve ark. kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ve IUI yapılan hastalarda gebelik elde edilenlerde infertilite süresini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (17). Her ne kadar bizim çalışmamızda da gebelik sonucu pozitif olan grupta ortalama infertilite süresi 3,53 yıl ve negatif grupta ortalama süre 4,39 yıl olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

IUI sikluslarında midluteal progesteron düzeyinin gebeliği öngörmedeki önemi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Costello ve ark. kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ve IUI yaptıkları 188 siklusta, gebelik elde edilen ve edilmeyen sikluslar arasında midluteal progesteron düzeyi açısından anlamlı fark saptamamışlardır (18). Hansen ve ark.nın yaptıkları çalışmada açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan hastalarda midluteal progesteron düzeyi ile tedavi sonuçlarını değerlendirmişler ve yüksek midluteal progesteron değerlerinin canlı doğum oranlarını arttırdığı sonucuna varmışlardır (19). Bizim çalışmamızda da gebelik elde edilen sikluslarda midluteal progesteron düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve regresyon analizinde gebelik eldesi ile midluteal progesteron düzeyi anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. Bu yüksek midluteal progesteron düzeyi hastaların ovüle olabildiğinin belirtisi olup, gebelik için uygun endometrial ortam ile alakalı olabileceğini söyleyebiliriz.

Serum FSH düzeyi en çok araştırma yapılan ve ovaryan rezerv belirteci olarak en çok kullanılan belirteçtir (20). Açıklanamayan infertilite hastalarında ovülasyon indüksi-

yonuna yanıtın ve gebeliğin öngörülmesinde FSH ile ilgili net bir fikir birliği yoktur. Oner ve ark.nın çalışmasında IUI yapılan açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda FSH'nın ovaryan cevabı ve gebeliği öngörmede kullanılmayacağı ancak FSH seviyesi 7 IU/l nin üzerinde olduğunda gebelik oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (21). Casadei ve ark. açıklanamayan infertilitesi olan hastaların spontan takibinde gebelik olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıklarında serum FSH düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (10). Coşkun ve ark.nın çalışmasında CC+IUI yapılan açıklanamayan infertilite hastalarında FSH düzeyi ovülasyon indüksiyonuna yanıt veren hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $6,1 \pm 1,2$ ve $6,8 \pm 1,4$ IU/l, $p=0,005$). Çalışmamızda CC + IUI yapılan açıklanamayan infertilite hastalarından gebelik elde edilenlerde, FSH düzeyi gebelik elde edilmeyenlerden anlamlı olarak daha düşük saptansa da, lojistik regresyon analizinde tek başına anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Çalışmanın retrospektif dizaynı, toplam olgu sayısının ve gebelik elde edilen hasta sayısı az olması çalışmanın zayıf taraflarıdır. Çalışmamızda her ne kadar AMH'nın CC + IUI yapılan açıklanamayan infertilite hastalarında gebelik öngörüsünde etkili olmadığı saptansa da daha fazla olgu sayısının olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda AMH'nın CC+IUI uygulanan açıklanamayan infertil hasta grubunda gebelik sonuçları ile ilişkisi olmadığını gördük. Her ne kadar, AMH iyi bir ovaryan rezerv belirteci olsa da, gebelik öngörüsü için tek başına iyi bir prediktör değil gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56(2):192-3.
2. Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70(2):207-13.
3. Comhaire FH, World Health Organization. Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. Towards More Objectivity in Diagnosis and Management of Male-Infertility. *International Journal of Andrology* 1987; R3-53.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006; 5 Suppl 1:111-4.
5. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, Muttukrishna S, Blazar A, Hackett R, Nelson SM, Cunha-Filho JS, Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, McIlveen M, Wunder D, Freour T, Nardo LG, Balasch J, Peñarrubia J, Smeenk J, Gnoth C, Godehardt E, Lee TH, Lee MS, Levin I, Gamzu R, Tulandi T. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: A multicenter study. *Fertil Steril* 2011; 95(7):2359-63.

6. Zheng H, Chen S, Du H, Ling J, Wu Y, Liu H, Liu J. Ovarian response prediction in controlled ovarian stimulation for IVF using anti-Müllerian hormone in Chinese women. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(13):6495.
7. Zebitay AG, Cetin O, Verit FF, Keskin S, Sakar MN, Karahuseyinoglu S, Ilhan G, Sahmay S. The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37(4):492-7.
8. Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Salman Yazdi R, Bahman-Abadi A, Cheraghi R. Predictive values of anti-mullerian hormone, antral follicle count and ovarian response prediction index (ORPI) for assisted reproductive technology outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37(1):82-8.
9. Coskun B, Dilbaz B, Karadag B, Coskun B, Tohma YA, Dur R, Akkurt MO. The role of anti-Mullerian hormone in predicting the response to clomiphene citrate in unexplained infertility. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57(5):713-7.
10. Casadei L, Manicuti C, Puca F, Madrigale A, Emidi E, Piccione E. Can anti-Müllerian hormone be predictive of spontaneous onset of pregnancy in women with unexplained infertility? *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(8):857-61.
11. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2009; 92:1586-93.
12. 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. *Fertility and Sterility* 2010; 93:855-64.
13. Hansen KR, He AL, Styer AK, Wild RA, Butts S, Engmann L, Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Huang H, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2016; 105(6):1575-83.
14. Kini S, Li HW, Morrell D, Pickering S, Joo Thong KJ. Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2010; 27:449-56.
15. Ficiocioğlu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertility and Sterility* 2006; 85:592-6.
16. Lee Y, Kim TH, Park JK, Eum JH, Lee HJ, Kim J, Lyu SW, Kim YS, Lee WS, Yoon TK. Predictive value of antral follicle count and serum anti-Müllerian hormone: Which is better for live birth prediction in patients aged over 40 with their first IVF treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 221:151-5.
17. Kamath MS, Bhavne P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, Muthukumar K, George K. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3(3):129-34.
18. Costello MF, Emerson S, Lukic J, Sjoblom P, Garrett D, Hughes G, Steigrad S. Predictive value of midluteal progesterone concentration before luteal support in controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(1):51-6.
19. Hansen KR, Eisenberg E, Baker V, Hill MJ, Chen S, Talken S, Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Santoro N, Zhang H, Wild RA, NICHD Reproductive Medicine Network. Midluteal progesterone: A marker of treatment outcomes in couples with unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(7):2743-51.
20. 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.
21. Oner G, Ulug P, Elmali F. Ovarian reserve markers in unexplained infertility patients treated with clomiphene citrate during intrauterine insemination. *Arch Med Sci* 2015; 11(6):1250-4.