

## Subfertil Hastalarda Klomifen Sitrat ile Uygulanan Ovülasyon İndüksiyonunun Over Rezervini Ölçmeye Yarayan Testler Üzerindeki Etkisi

### Effect Of Ovulation Induction With Clomiphene Citrate On Ovarian Reserve Tests In Subfertile Patients

Alper Şişmanoğlu<sup>1</sup>

1. Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
<https://orcid.org/0000-0003-2895-575X>

#### Özet

**Giriş:** Bu çalışmada Bazal FSH, Estradiol, ultrason ile ölçülen antral folikül sayımı (AFS) ve total over volümü (TOV) gibi over rezervi (OR) testlerinin Klomifen sitrat (KS) ile yapılan ovülasyon indüksiyonu sonrası değişkenliği araştırıldı. Bu çalışmada ayrıca KS ile ovülasyon indüksiyonu yapılan ve intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan hastalarda over rezervi testlerin gebelik sonucu açısından öngörme değerinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** İnfertilite şikâyeti ile başvuran üreme çağında subfertil ve IUI toplam 48 hasta çalışmaya alındı. İlk siklusun 3. günü serum FSH, E2 düzeyleri bakıldı. Aynı gün transvajinal ultrasonografi ile antral folikül sayımı yapılarak hastaların 3 boyutlu over ölçümü alınıp sağ ve sol over için toplam over volümü hesaplandı. İkinci siklуста menstruasyonun 3 ile 7 günleri arasında ovülasyon indüksiyonu amaçlı 50 mg/gün Klomifen sitrat başlandı. Klomifen sitrat ile Oİ ve IUI sonrasındaki siklusun 3. günü OR testleri tekrarlandı. Bu çalışmada IUI ile hamile kalamayan 40 hastadan toplam 23 hastada bir spontan, bir KS kullanılan siklуста ve bir KS kullanımı sonrası ölçüm yapılabildi.

**Bulgular:** İlk siklуста ölçülen OR testlerine KS öncesi ölçülen OR testleri denildi. Klomifen sitrat öncesi siklуста ve sonrasındaki siklуста OR testleri ölçülen toplam 23 hastanın değerleri paired t test ile karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde klomifen sitrat tedavisi sonrasında bazal FSH ve E2'nin artışı gözlemlendi, fakat bu artış anlamlı olarak kabul edilmedi ( $p>0.05$ ). Hormonal OR testleri gibi de ultrasonografi ile ölçülen TOV ve TAF değerlerinde de KS tedavisi sonrasında da artış saptandı, fakat bu istatistiksel anlamda kabul edilebilir bir artış olarak bulunmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda KS tedavisi ile ovülasyon indüksiyonu ve IUI sonrasında 48 hastadan 8'i (%16,7) gebe kalmıştır. KS uygulanan ve gebe kalan subfertil hastalar ( $n=8$ ) bir grup, gebe kalamayan subfertil hastalar ( $n=40$ ) da ikinci bir grup olarak ele alınarak OR testleri karşılaştırıldı ve ROC eğrileri oluşturuldu. İki grup arasındaki OR testlerinde anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Klomifen Sitrat ile ovülasyon indüksiyonu sonrası over rezervi testlerinden bazal FSH, bazal E2, TOV ve TAF anlamlı olarak artmamıştır. İlk KS ile Oİ ve IUI sonrasındaki siklуста OR değişmemektedir ve tekrarlanması gerekmemektedir. KS ile elde edilen gebeliklerde OR testlerinin prognostik önemi olmadığı bulunmuş ve yaş, bazal FSH ve E2 değerleri, ultrasonografik parametrelerden de TOV ve TAF sayısının gebelikleri predikte etme açısından prognostik faktör olarak kullanılamayacaklarını sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yumurtalık Rezervi Testleri, Ovülasyon İndüksiyonu, Klomifen Sitrat, İnseminasyon.

#### Abstract

**Objective:** In this study, the variability of ovarian reserve (OR) tests such as basal FSH, estradiol, ultrasound-measured antral follicle count (AFC), and total ovarian volume (TOV) after ovulation induction with clomiphene

Sorumlu Yazar: Alper Şişmanoğlu, e-mail: [alper.sismanoglu@altinbas.edu.tr](mailto:alper.sismanoglu@altinbas.edu.tr)

Geliş Tarihi: 23.08.2023, Kabul Tarihi: 20.11.2023, Çevrimiçi Yayın Tarihi: 20.12.2023

Atf: Şişmanoğlu A. Subfertil Hastalarda Klomifen Sitrat ile Uygulanan Ovülasyon İndüksiyonunun Over Rezervini Ölçmeye Yarayan Testler Üzerindeki Etkisi. Acta Medica Ruha. 2023;1(4):566-572.  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.10159636>



citrate (CC) was investigated. We also aimed to elucidate the predictive value of ovarian reserve tests regarding pregnancy outcomes in patients who underwent ovulation induction with CC for intrauterine insemination (IUI).

**Methods:** This retrospective cohort study included 48 subfertile patients receiving IUI indications. Basal FSH and E2 levels, AFC and TOV were measured on the third day of the first cycle, in the second cycle when 50 mg/day of clomiphene citrate was started for ovulation induction, and in the third cycle in 23 patients out of 40 who could not get pregnant with IUI.

**Results:** OR tests between the cycles were compared with the paired t-test. In the statistical analysis, an increase in basal FSH, E2, TOV, and TAF was observed after clomiphene citrate treatment, but this increase was not considered significant ( $p>0.05$ ). There was no significant difference in OR tests between the group that become pregnant and the ones that did not have pregnancy after CC and IUI.

**Conclusion:** According to the data obtained, OR tests do not change in the cycle after the first CC and do not need to be repeated. We concluded that age, basal FSH and E2 values from OR tests, and TOV and TAF numbers from ultrasonographic parameters could not be used as prognostic factors in predicting pregnancies in pregnancies obtained with CC.

**Keywords:** Ovarian Reserve Tests, Ovulation induction, Clomiphene Citrate, Insemination.

## GİRİŞ

İnfertil hastalarda yumurtalık rezervinin ölçülmesi sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Yaşla birlikte doğurganlık azalır ve bunun nedeni yumurtalıktaki foliküllerin kaybı ve oosit kalitesinin bozulmasıdır. Yumurtalık rezervini ölçmek için kullanılan testler doğrudan yumurtalıkta kalan folikül sayısını ve kalitesini göstermez. Bu testlerin sonuçlarına göre infertil hastalarda ovülasyon indüksiyonuna yanıt vereceği düşünülen hastalar seçilmeye çalışılır (1).

Erken foliküler fazda bazal FSH ölçümü ilerleyen yaşla birlikte artar ve bu artış inhibine bağımlı hipofiz geribildirim mekanizmasının azalmasıyla açıklanır. FSH yaşla birlikte doğrusal bir artış gösterir. Ancak doğurganlık azalıyor. Bu nedenle doğurganlığın azaldığının göstergesi olarak FSH kullanılır (2). Bu bilgiler ışığında artmış FSH, düzenli adet gören genç kadınlarda doğurganlık potansiyelinin azaldığını gösterebilir. Menopoz öncesi yaştaki yüksek FSH değerleri, ilerleyen yaştan farklı olarak başka birçok patofizyolojik mekanizma ile açıklanabilir ve FSH değerleri birçok faktöre bağılı olarak değişir. Saatlik, döngü günü, döngüler arası ve yaşam boyu varyasyonları vardır ve ölçümler arası, içi ve farklı ölçüm varyasyonları vardır (3).

Çalışmalar, FSH değerlerinin döngüden döngüye önemli ölçüde farklılık gösterdiğini göstermiştir. Sikluslar arası bazal FSH değerlerindeki farklılıklar, gonadotropin stimülasyonuna yumurtalık tepkisindeki değişiklikleri yansıtmaz ve stimülasyon için kullanılacak en uygun siklusun seçilmesi için uygun değildir. Ek olarak, sikluslar arası büyük varyasyonu olan infertil hastalar, bazal FSH'den bağımsız olarak gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt verirler (4).

Bazal estradiol (E2) değeri, yaşla birlikte bazal FSH ve doğurganlık kapasitesini ölçmek için de kullanılmıştır. Bazı araştırmalar, siklusun üçüncü gününde ölçülen estradiol konsantrasyonu ile gebelik oranı arasında ilişki bulamamıştır. Bu sonuçlarla estradiol konsantrasyonunun over rezervi tahmininde kullanılamayacağı ancak spontan sikluslarda ve subfertil popülasyonlarda estradiol konsantrasyonları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (5).

Klomifen sitrat, infertil hastalarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılan oral olarak aktif, zayıf östrojenik bir ajandır. Ovülasyonu azalmış veya anovülasyonu olan hastalarda klomifen sitrat ile süperovülasyon yapılır. Östrojenik etkisi nedeniyle klomifen nükleer reseptörlere bağlanır, ancak östrojenden farklı olarak bu reseptörlere uzun süre bağılı kalır. Hücre içi reseptörlerin konsantrasyonunu değiştirerek hipotalamik aktiviteyi etkiler (6).

Bu retrospektif kohort çalışması, klomifen siklusu sonrası over rezerv testlerinin nasıl değiştiği ve hastaların tedavisinin nasıl planlanması gerektiği konusunda klinik olarak yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada ayrıca klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda over rezerv testlerinin prediktif değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **YÖNTEM**

Hastanenin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine infertilite şikâyeti ile başvuran üreme çağındaki 48 subfertil hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınmadan önce hastalar infertilite polikliniğinde değerlendirildi, ön görüşme yapıldı, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verildi ve onamları alındı. Hastaların anamnezinde yaş, gravida, parite, D/C, düşük sayısı, sigara kullanımı, boy ve kilo bilgileri alındı.

İlk uygulama sırasında, ikinci olarak klomifen sitrat ile OI siklusunda ve klomifen sitrat ile OI sonrasında siklusun üçüncü gününde aşağıdaki parametreler ölçüldü: Serum FSH, LH, E2, PRL, TSH, FBS ve insülin seviyeleri. Aynı gün transvajinal ultrasonografi ile 3 boyutlu over ölçümü yapılarak sağ ve sol over için total over hacmi (TOV) hesaplandı. 2-10 mm arasındaki antral foliküller sayılarak sağ ve sol yumurtalıklardaki toplam antral folikül (TAF) sayıları hesaplandı. Follikülogenezis TV USG ile takip edildi ve CC kullanımı sonrası siklusta ovulasyon doğrulandı.

Over hacmi hesaplaması ile eş zamanlı olarak overin antral folikül sayımı yapıldı. Antral foliküller, 2-10 mm boyutlarında, ekosuz, yuvarlak veya oval foliküller olarak tanımlandı. Bu ölçümler, klomifen kullanımından sonra 2 spontan ve 1 kez olmak üzere toplam 23 hastada ve 25 hastada 2 siklus spontan olarak yapıldı. Siklusun üçüncü gününde hormon ve USG ölçümleri yapıldı. İlk ölçümde 12 saatlik açlık sonrası FSH, LH, E2, prolaktin, TSH, serbest T3 ve T4, total testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S, glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. İkinci ve üçüncü ölçümlerde FSH, LH ve E2 çalışma protokolü izlenerek ölçüldü. Hastaların ovulatuvar olması istendiğinden 1. siklusun 21. gününde progesteron tayini yapıldı ve 6.5 ng/mL ve üzeri değerler luteal faz ile uyumlu kabul edilerek hastalar normal kabul edildi.

Çalışmaya uygun olan 48 hastanın birinci ayda rutin infertilite testlerini (HSG, Spermogram vb.) tamamlaması beklendi ve ikinci menstrüasyonla birlikte klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyon protokolüne dahil edildi. Klomifen tedavisi sonrası adet gören ve takibi devam eden hastalar tekrar ultrasonografi ölçümü ve hormonal değerlendirme için alındı. Bu çalışmada endikasyon dışı tetkikler için hasta bekletilmedi ve standart ovulasyon indüksiyon protokolü dışında herhangi bir işlem uygulanmadı.

## **İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada verileri SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile analiz edilmiştir. İki döngü arasındaki değerlerin karşılaştırılması için eşleştirilmiş t-testi kullanıldı: OR testlerinin klomifen sitrat ile OI indüksiyonunun başarısını belirlemedeki öngörücü etkinliği, ROC eğrisi ile değerlendirildi. Tanısal duyarlılık ve özgüllük hesaplandı ve gebelik açısından anlamlı parametreler için duyarlılığın grafikteki yanlış pozitif oranıyla (1-özgüllük) karşılaştırılarak optimal eşik değerlerinin belirlenmesi planlandı. Parametrelerin öngörü gücünü tahmin etmek için kullanılan her bir ROC eğrisinin altındaki alanın (AUCROC) hesaplanması amaçlandı. P<0,05 tüm karşılaştırmalarda anlamlı kabul edildi.

Güç analizi, 23 hastadan oluşan örneklem büyüklüğünün antral folikül sayısında 2 puanlık bir değişikliği %5 anlamlılık düzeyinde %75 güçle saptayabileceğini hesapladı. Güç analizi, StatMate sürüm 1.01 (Graphpad Software, San Diego, CA) kullanılarak yapıldı.

## **BULGULAR**

Çalışmada infertilite polikliniğine başvuran toplam 69 subfertil hastadan 48'i çalışma kriterlerine uygun bulundu. Çalışmaya alınan hastalarda ortalama infertilite yaşı  $28.30 \pm 5.68$  yıl (18-42 yaş arası) ve  $3.6 \pm 3.1$  yıl olarak hesaplandı. Ortalama VKİ  $23.48 \pm 3.97$  kg/m<sup>2</sup> idi. Tedavi endikasyonları tubo-peritoneal faktör (n=10), erkek faktörü (n=14) ve açıklanamayan (n=24) idi. Hastaların 14'ünde sekonder infertilite vardı.

48 hastanın tamamı bir sonraki siklusa spontan menstrüasyon gördü, siklusun üçüncü gününde bazal OR testleri tekrarlandı ve üçüncü ile yedinci günler arasında CC ile ovulasyon indüksiyonu başlandı. Bu döngüde ölçülen OR testleri, klomifenden önce ölçülen OR testleri olarak adlandırıldı. OR testleri klomifen sitrat öncesi ve sonrası döngüde ölçülen 23 hastanın değerleri eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırıldı. Bu testlerde bazal FSH  $7.6 \pm 3.3$  mIU/mL, LH:  $5.4 \pm 2.7$  mIU/mL, E2:  $37.0 \pm 22.2$  pg/mL, aynı hormonal parametrelere sahip toplam 23 hastada belirlendi. Klomifen sitrat tedavisi sonrası gebe kalmayan, rezidüel kisti olmayan ve takip edilen hastalarda bazal FSH  $7.7 \pm 2.1$  mIU/mL, LH:  $4.9 \pm 2.3$  pg/mL ve E2:  $46.3 \pm 47.0$  pg/mL olarak belirlendi. Klomifen sitratın bazal hormonal parametreleri etkileyip etkilemediği bu iki kürde değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde klomifen sitrat tedavisi sonrası bazal FSH ve E2'de artış gözlemlendi ancak bu artış anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Klomifen sitrat öncesi siklusa ve klomifen sitrat sonrası takip siklusunda ultrasonografi ile ölçülen over hacmi ve antral folikül sayıları değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı. Klomifen sitrat tedavisi öncesi siklusa total over hacmi (TOV)  $12.8 \pm 4.3$  cm<sup>3</sup>, total antral folikül (TAF) sayısı  $9.1 \pm 4.2$  olarak hesaplandı. Klomifen sitrat siklusu sonrası TOV ve TAF sırasıyla  $13.8 \pm 3.8$  cm<sup>3</sup> ve  $10.0 \pm 3.8$  olarak bulundu. Hormonal OR testlerinde olduğu gibi ultrasonografi ile ölçülen TOV ve TAF değerleri de klomifen sitrat tedavisinden sonra yükseldi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastalarda klomifen sitrat kullanımı öncesi ve sonrası siklusa over rezerv testlerinin karşılaştırılması

OR Testleri	Siklus Sonrası KS (n=23)	Siklus öncesi KS (n=23)	P-değeri
FSH (mIU/mL)	$7,6 \pm 3,3$	$7,7 \pm 2,1$	>0.05
LH (mIU/mL)	$5,4 \pm 2,7$	$4,9 \pm 2,5$	>0.05
E2 (pg/mL)	$37,0 \pm 22,$	$46,3 \pm 47,0$	>0.05
Total over hacmi (cm <sup>3</sup> )	$12,8 \pm 4,3$	$13,8 \pm 3,8$	>0.05
Total antral folikül sayısı	$9,1 \pm 4,2$	$10,0 \pm 3,8$	>0.05

Çalışmamızda 48 hastanın 8'i (%16.7) klomifen sitrat tedavisi ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon sonrası gebe kalmıştır. Bu sonuçlar ışığında over rezerv testlerinin gebeliği öngörmedeki rolünün araştırılması ikincil bir sonuç olarak ortaya çıkmıştır.

Gebe grubundaki hastaların ortalama bazal FSH ve E2 düzeyleri sırasıyla  $6.7 \pm 14$  mIU/mL ve  $38.9 \pm 14.8$  pg/mL iken, gebe olmayan grupta ortalama FSH ve E2 düzeyi  $7.8 \pm 3.9$  pg/mL  $3,0$  mIU/mL ve  $35.3 \pm 17.0$  pg/mL idi. İki grup arasında bazal FSH ve E2 ortalamaları arasında

anlamli farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Çalışmaya alınan hastaların bazal hormon düzeylerinin ortalama, standart sapma, istatistiksel farklılıkları ve anlamlılıkları Tablo 2'te özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Klomifen sitrat tedavisi ile gebe kalan ve gebe kalamayan hastaların yumurtalık rezerv testlerinin karşılaştırılması

	PLANLI (n=8)	PLANLANMAMIŞ (n=40)	P- değeri
Yaş (yıl)	29,3 (±8,3)	27,1 (±5,0)	>0,05
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 (±5,9)	24,7 (±5,2)	>0,05
KS Öncesi OV (cm <sup>3</sup> )	10,9 (±4,3)	13,8 (±5,1)	>0,05
KS Öncesi AF sayısı	8,6 (±5,3)	9,1 (±5,4)	>0,05
KS Öncesi bazal FSH (mIU/mL)	6,7 (±1,4)	7,8 (±3,0)	>0,05
KS Öncesi bazal E2 (pg/mL)	38,9 (±14,8)	35,3 (±17,0)	>0,05

İki grup arasında adetın 3-5. gününde ultrason ile yapılan over rezerv testlerinden ölçülen toplam over hacmi ve toplam antral folikül sayısı karşılaştırıldı. Bu iki parametre gebe olmayan grupta gebe gruba göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

İnfertilite, günümüzde değişen yaşam tarzına bağlı olarak önemi artan alanlardan biridir. Doğurgan yaş grubundaki nüfusun %15'ini ilgilendiren, duygusal ve sosyal sorunlar yaratan bir durumdur (1). Bu nedenle hasta hakkında doğru bilgilerin edinilmesi, en uygun tedavi protokolünün belirlenmesi ve karşılaşılabilecek problemlere hazır olunması gerekmektedir.

Hipotalamo-hipofiz aksı normal ve erkek faktörü yoksa değerlendirme sonrası infertilite şikâyeti olan hastalarda, anovuluar veya ovulasyon sıklığı azalmış uygun hastalarda ovulasyon indüksiyonunda ilk basamak olarak klomifen sitrat seçilir. Over yetmezliği olan hastalarda ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat seçilmemelidir (7). Anovulasyonun yanı sıra oligoovulatör hastalarda ovulasyon zamanını belirlemek ve sıklığını arttırmak için de kullanılmaktadır. İnseminasyon programına alınan hastalarda yumurtlama zamanını belirlemek için klomifen sitrat da kullanılır. KS kullanıldığı siklusu etkiler ve tedavi sonunda sıklık ovulasyonun devam etmesi beklenmez (1).

Yumurtalık rezerv testleri genellikle IVF döngülerinde incelenir. Over rezerv testleri ile ART siklusları arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ancak klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunun bu testlere etkisi konusunda yeterli çalışma yapılmamıştır. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaların olmaması bizi subfertil hasta popülasyonunda over rezervini araştırmaya yöneltmiştir (8). Elde edilen veriler özetlendiğinde 48 subfertil hastaya CC ile Oİ uygulandı ve aynı siklusta OR testleri ölçüldü. KS sonrası siklusta OR testleri tekrarlandı ve siklus sonunda gebe kalamayan, rezidüel kisti olmayan 23 hastada iki siklus arasındaki OR testlerinin ortalamaları karşılaştırıldı ve takibe alındı. Sonuç olarak, OR testlerinin hiçbirisi KS'den sonra önemli ölçüde değişmedi. Bir çalışmada ilk dört siklusta gebelik oranları sabit kalırken, ovuluar disfonksiyon dışındaki KS ile OI endikasyonlarında gebelik oranları anlamlı olarak azalmıştır (9). Dört döngüden sonra OR testlerindeki değişiklikleri tespit etmek gerekir.



Bir çalışmada daha önce bir veya daha fazla SK ile OI + IUI yapılan hastalarda bir sonraki basamakta kullanılan gonadotropinler ile OI+IUI uygulamasında KS'nin gebelik oranlarına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre KS siklusu başarısız olan hastalarda gonadotropinlerle OI sonrası gebelik oranları daha önce SK kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak azalmıştır (10). Çalışmamızda KK ile OI + IUI sonrası %16.7 gebelik oranına ulaşıldı. Klasik literatüre göre ovulasyon siklusu başına gebelik oranları yaklaşık %20-25 olarak bildirilmektedir (1). Kapsamlı bir seri çalışmada anovulatuvar hastalarda CC ile OI sonrası gebelik oranı %7,8 olarak bildirilmiştir (7). CC'li OI ile ilgili çalışmalar genellikle anovulatuvar hastalarda yapılmıştır. Bu hasta grubunda başka bir infertilite nedeni yokluğunda kümülatif 6 aylık gebelik oranı %60-75'e ulaşmaktadır. Çalışmamızda elde edilen gebelik oranı, seçilen hasta popülasyonu ve OI siklusunda uygulanan tohumlama programı ile ilişkilidir. Bir çalışmada CC ile OI sonrası IUI uygulanan 38 ovulatuvar infertil hastada gebeliğin devam etme oranı %17 olarak saptanmıştır (8).

Bu nedenle IVF sikluslarında uygulanan suprafizyolojik dozlarda gonadotropinlere yanıt veren foliküller, overdeki toplam oosit sayısı hakkında bilgi vermektedir (11). Tüp bebek uygulanan olgularda foliküler yanıtın bir göstergesi olarak OV ölçümü ve total antral folikül sayısının yüksek iptal oranları, azalmış oosit sayısı ve düşük gebelik oranları ile azalmış OV ve AFC ile ilişkili olduğu açıklanmıştır. Aynı çalışmada hipofiz desensitizasyonu sonrası over hacmi ve antral folikül sayısındaki değişimler incelenmiş ve IVF öncesi uygulanan hipofiz desensitizasyonunun over hacmi ve antral folikül sayısı ölçümlerinde değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (12).

Başka bir çalışmada OV ve AFC, IVF döngülerinde GnRH ile aşağı regülasyondan önce ve sonra ölçüldü. OV en yüksek seviyede luteal fazda ölçülürken, en düşük over hacmi downregülasyon sonrası belirlendi. AFC aşağı regülasyondan etkilenmez. AFC korele bulundu, OV ise toplanan oosit sayısı ile korele değildi. İki biyofiziksel ölçüm, AFC'nin over rezervini OV ölçümünden daha iyi öngördüğünü bildirmiştir (13). Çalışmamızda farklı olarak KS ile OI öncesi ve sonrası OV ve AFC ölçümleri yapıldı. AFC'deki 2 puanlık değişim için, birinci siklusta CC ile OI sonrası ultrasonografik olarak ölçülen TAF sayısında anlamlı bir değişiklik olmadığını %75 güce söyleyebiliriz. Başarısız bir KS'den sonra, sadece rezidüel kistleri saptamak için döngünün başında ultrason kullanmak gerekir. Yumurtalık rezerv testlerinde OV ve AFC ölçümünün, KC ile OI'nin ilk başarısız döngüsünden sonra tekrarlanmasına gerek yoktur. Bu özellikle over rezervi testinin maliyetinin düşürülmesi açısından önemlidir (14, 15).

## **SONUÇ**

Çalışmamızda elde edilen verilere göre OR testleri ilk KS'den sonraki döngüde değişmemektedir. Bu, her IUI döngüsünden önce yumurtalık rezervi testlerinin tekrarlanmasına gerek olmadığı bilinerek CC ile sonraki IUI döngülerinde kullanılabilir. İntrauterin inseminasyon (IUI) için CC ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda yaş, bazal FSH ve E2 değeri ve ultrasonografik parametrelerden TOV ve TAF sayıları, CC ile elde edilen gebeliklerde gebelikleri öngörmede prognostik faktör olarak faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Not:** Bu çalışma başlıca yazarın 2004 teki ihtisas bitirme tezidir ve Antalya Türkiye 2021 Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği Kongresi'nde online sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

**Note:** This is the comprehensive author's 2004 residency thesis and was presented as an online oral report at the 2021 Society of Reproductive Medicine and Surgery Congress, Antalya Turkey

**Finansman:** Herhangi bir finansal destek yoktur.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## **KAYNAKLAR**

1. Sang Q, Ray PF, Wang L. Understanding the genetics of human infertility. *Science*. 2023;380(6641):158-163. doi: 10.1126/science.adf7760.
2. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28723025.
3. Aguree S, Murray-Kolb LE, Diaz F, Gernand AD. Menstrual Cycle-Associated Changes in Micronutrient Biomarkers Concentration: A Prospective Cohort Study. *J Am Nutr Assoc*. 2023;42(4):339-348. doi:10.1080/07315724.2022.2040399
4. George JS, Keefe KW, Lanes A, Yanushpolsky E. Premature progesterone elevation during the early and mid-follicular phases in fresh in vitro fertilization (IVF) cycles is associated with lower live birth, clinical pregnancy, and implantation rates. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(5):1029-1035. doi: 10.1007/s10815-023-02786-z
5. Retraction notice to "Clomiphene citrate or anastrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome? A prospective controlled trial". *Fertil Steril*. 2023;120(2):397. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.06.017
6. Mbi Feh MK, Wadhwa R. Clomiphene. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644718.
7. Lawrenz B, Melado L, Fatemi HM. Ovulation induction in anovulatory infertility is obsolete. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(2):221-224. doi:10.1016/j.rbmo.2022.08.102
8. Sharma M, Balasundaram P. Ovulation Induction Techniques. 2023 Mar 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 34662078.
9. Al Wattar BH, Talaulikar V. In praise of ovulation induction for the management of anovulatory subfertility. *Reprod Biomed Online*. 2023;19:S1472-6483(23)00220-1. doi:10.1016/j.rbmo.2023.04.010
10. Abdelazim IA, Makhlof HH. Retraction Note: Sequential clomiphene citrate/hMG versus hMG for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(5):1833. doi:10.1007/s00404-022-06767-y
11. Erden M, Mumusoglu S, Polat M, et al. The LH surge and ovulation re-visited: a systematic review and meta-analysis and implications for true natural cycle frozen thawed embryo transfer. *Hum Reprod Update*. 2022;28(5):717-732. doi:10.1093/humupd/dmac012
12. Grynberg M, Cedrin-Durnerin I, Raguideau F, et al. Comparative effectiveness of gonadotropins used for ovarian stimulation during assisted reproductive technologies (ART) in France: A real-world observational study from the French nationwide claims database (SNDS). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;88:102308. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.102308
13. Alward KJ, Cockrum RR, Ealy AD. Associations of antral follicle count with fertility in cattle: A review. *JDS Commun*. 2023;4(2):132-137. doi:10.3168/jdsc.2022-0283
14. Peralta S, Solernou R, Barral Y, et al. Antral follicle count measured at down-regulation as predictor of ovarian response and cumulative live birth: single center analysis including 2731 long agonist IVF cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(12):1079-1086. doi:10.1080/09513590.2022.2154339
15. Harris BS, Jukic AM, Truong T, Nagle CT, Erkanli A, Steiner AZ. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril*. 2023;119(1):99-106. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.10.014