



İNFERTİL HASTANIN HORMON DEĞERLENDİRMESİ NASIL YAPILMALIDIR?

DOÇ. DR. ERCAN BAŞTU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı



GİRİŞ

Hormonal Değerlendirmeler

1. Over Rezerv Testleri:
 - FSH-E₂
 - AMH
2. Ovulasyon Fonksiyon Testleri:
 - Progesteron
 - LH
3. Diğer Testler:
 - TSH
 - Prolaktin

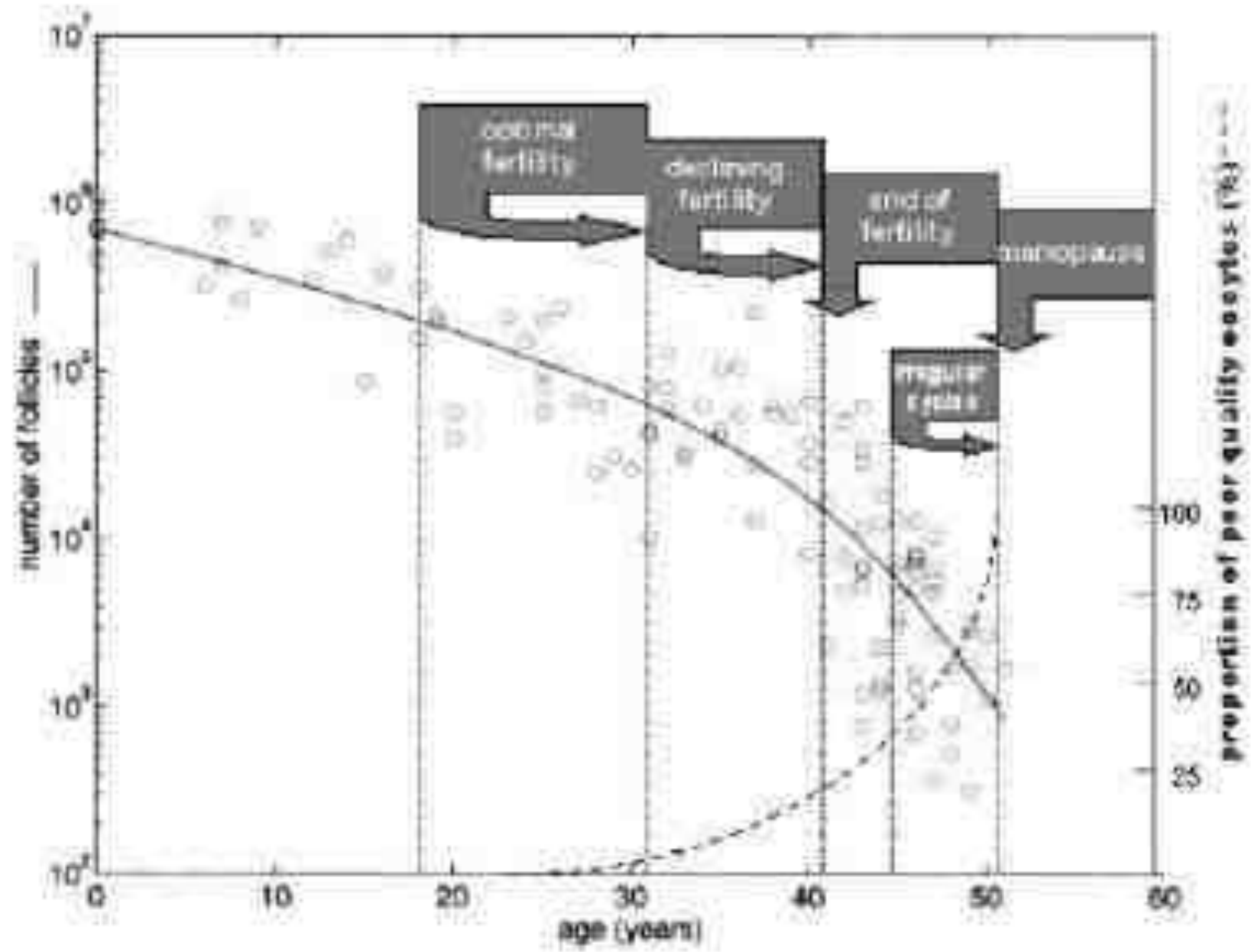
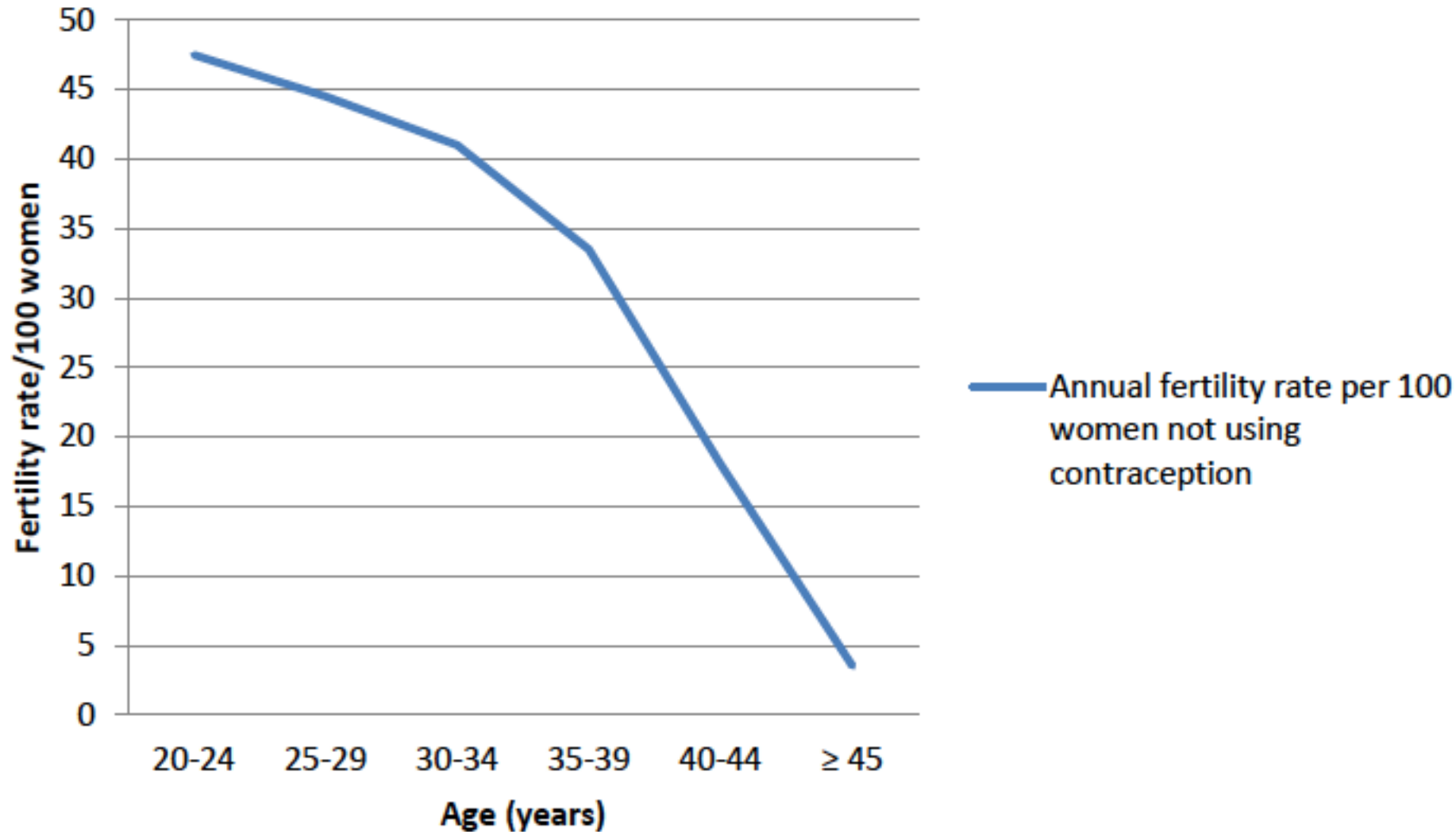


Figure 5.1 The effect of maternal age on the average rate of pregnancy, calculated on the basis of studies in 10 different populations that did not use contraceptives (adapted from Heffner, 2004, based on two reviews by Menken et al, 1986, and Anderson et al, 2000)



OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



Bu testler ile over rezervinde azalma riski olan kadınların prognostik faktörlerini belirlenmesini sağlar. Bu riske sahip olan kadınlar:

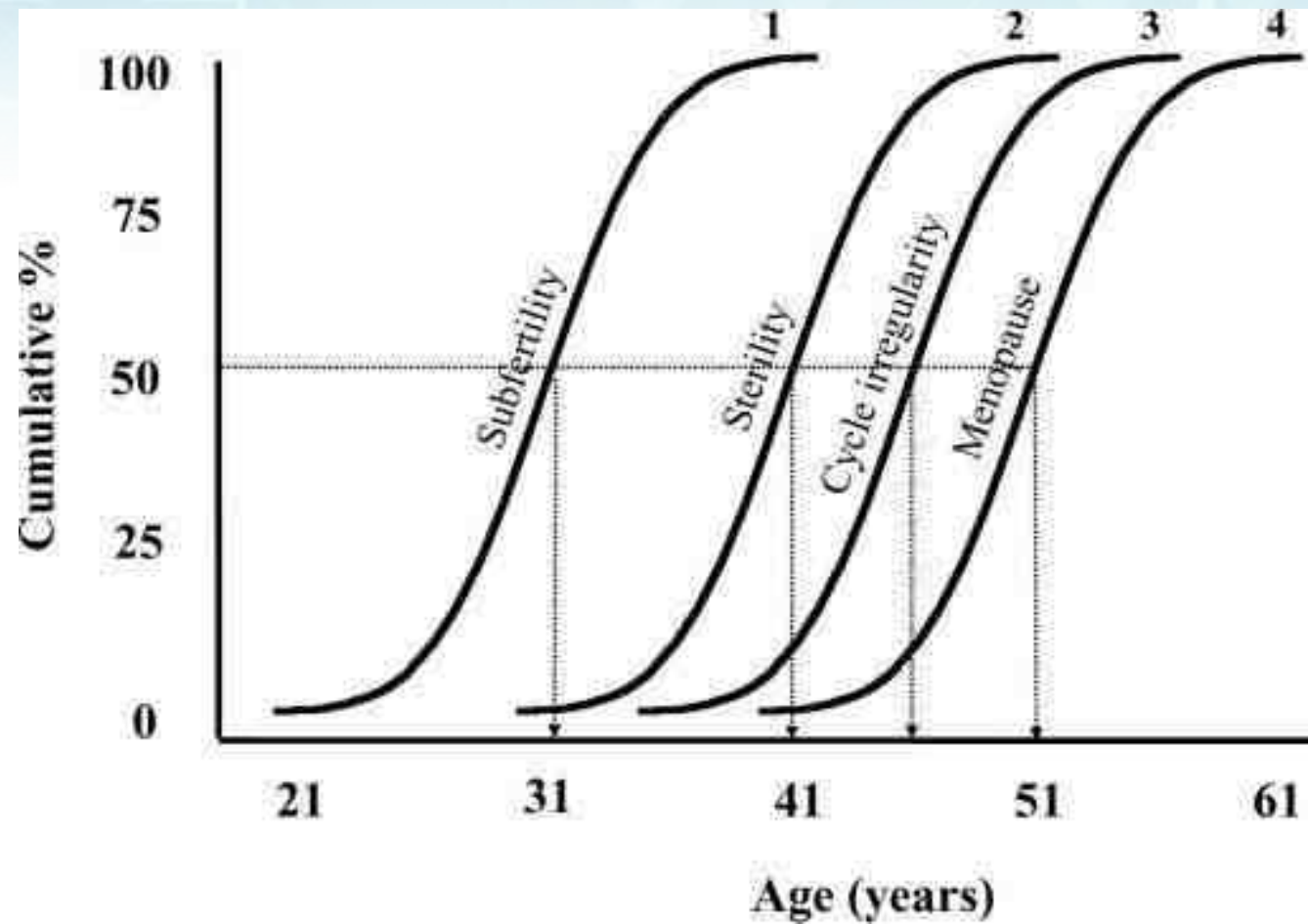
1. 35 yaşından büyük olan kadınlar;

OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



Bu testler ile over rezervinde azalma riski olan kadınların prognostik faktörlerini belirlenmesini sağlar. Bu riske sahip olan kadınlar:

1. 35 yaşından büyük olan kadınlar;
2. Ailede erken menopoz hikayesi olanlar;



OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



3. Tek overi olan, daha önce geçirmiş olduğu ovaryen cerrahisi olan, kemoterapi, veya pelvik radyasyon terapisi gibi hikayesi olan kadınlar
4. Daha önce gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt
5. Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi planlanan kişilerde
6. Açıklanamayan infertilite

Sharara ve ark. Fertil Steril.



FSH-E2 DEĞERLENDİRMESİ

- Mensin siklusunun 2-4. günleri arası yapılan serum FSH ölçümü genelde over rezervi değerlendirilmesinde kullanılır.
- Halen en sık kullanılan testtir.
- Estrojenle beraber değerlendirilmelidir.
- FSH değerlendirmesinde sikluslar arası anlamlı varyasyon olduğu literatürde belirtilmiştir.

* Broekmans FJ,. Hum Reprod Update 2006;.



FSH-E2 DEĞERLENDİRMESİ

- Yüksek FSH değerleri (>10-20 IU/L) infertil hastanın over stimülasyonuna zayıf cevap vereceğini işaret edebilir.*

Broekmans FJ,. Hum Reprod Update 2006;.

A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome

F.J.Broekmans¹, J.Kwee², D.J.Hendriks¹, B.W.Mol³ and C.B.Lambalk^{2,4}



FSH-E2 DEĞERLENDİRMESİ

Low response following ovarian stimulation

Moderate quality evidence from two studies demonstrated that an FSH greater than 8.9 IU/L is moderately useful in predicting if a low response will occur following ovarian stimulation and that a result less than 8.9 IU/L is moderately useful at excluding a low response following ovarian stimulation.

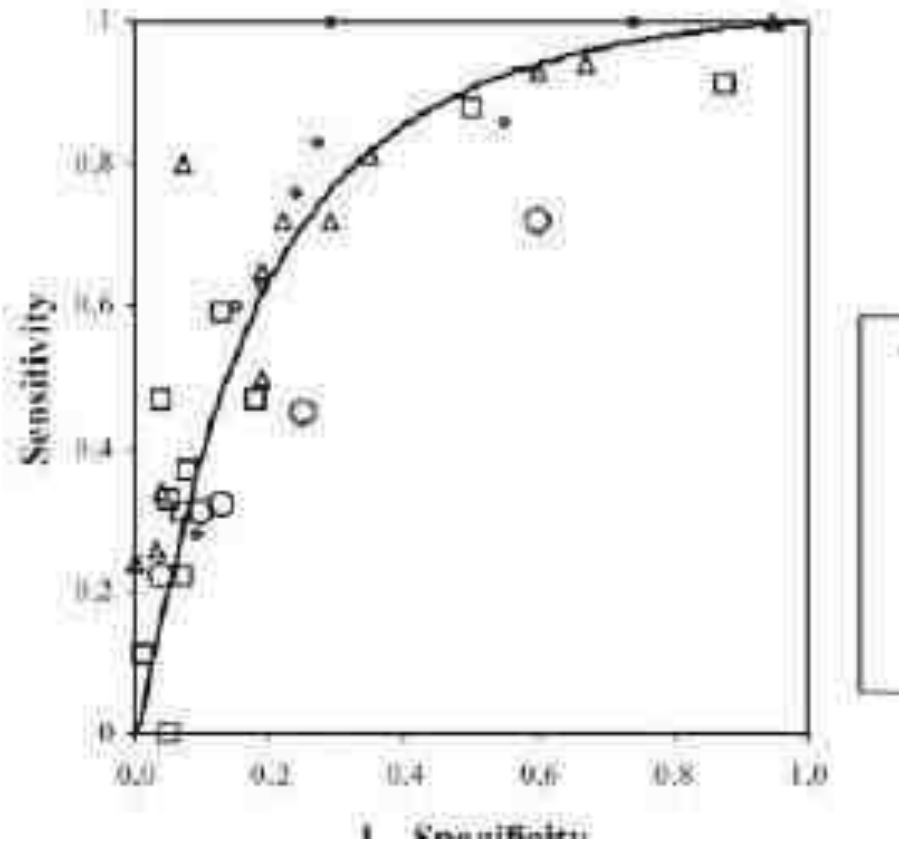


FSH-E2 DEĞERLENDİRMESİ

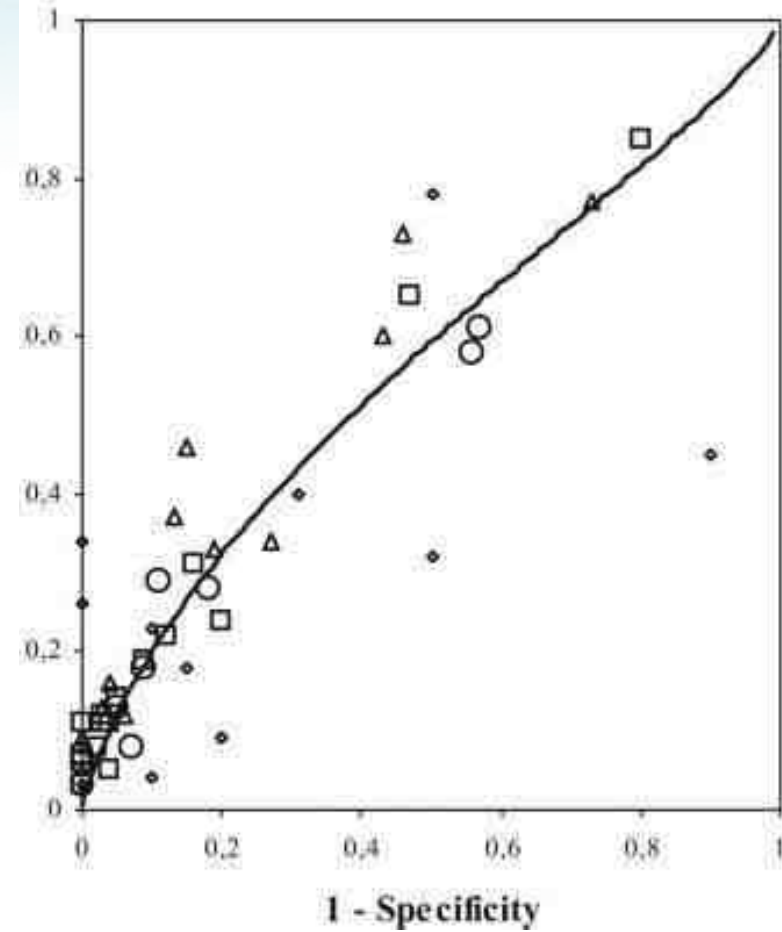
Moderate quality evidence from one study demonstrated that an FSH of more than 10 IU/L is definitely useful in predicting if a low response will occur following ovarian stimulation and that a result less than 10 IU/L is moderately useful in excluding a low response. Moderate quality evidence from one study demonstrated that an FSH of 11 IU/L or more is moderately useful in predicting a low response following ovarian stimulation. Moderate quality evidence from one study demonstrated that an FSH of 13.4 IU/L or more is moderately useful in predicting a low response following ovarian stimulation.

Moderate quality evidence from one study demonstrated that an FSH of more than 15 IU/L is definitely useful in predicting if a low response will occur following ovarian stimulation.

Basal FSH - Poor Response



Basal FSH - Non Pregnancy





FSH-E2 DEĞERLENDİRMESİ

- Yüksek FSH değerlerinde ovulasyon olsada oositin fertilizasyon kapasitesi azalmıştır.
- Embryoda daha fazla kromozomal anormal yapı ve buna bağlı olarak düşük riski artmıştır.
- IVF tedavi sonucunu göstermesi açısından peak FSH değerlerinin yüksek prediktif değere sahip olduğu kaydedilmiştir. Esposito MA,. Hum Reprod .



FSH-E₂ DEĞERLENDİRMESİ

- Tek başına E₂ değerlendirmesi, over stimülasyonuna zayıf cevap verecek hastaların önceden belirlenmesinde fayda sağlamaz.
- E₂ ölçümünün temel faydası **'normal' FSH değerlerinin** sağlıklı yorumlanmasına yönelik yardımcı olmasıdır.



FSH-E₂ DEĞERLENDİRMESİ

- FSH ölçüm değerleri normalken, serum E₂ ölçümünün yüksek olması (>60-80 pg/mL)
 - *stimülasyona zayıf cevap verme*
 - *daha yüksek IVF iptal oranı ihtimaline işaret edebilir.**

* Smotrich DB,. Fertil Steril 1995.



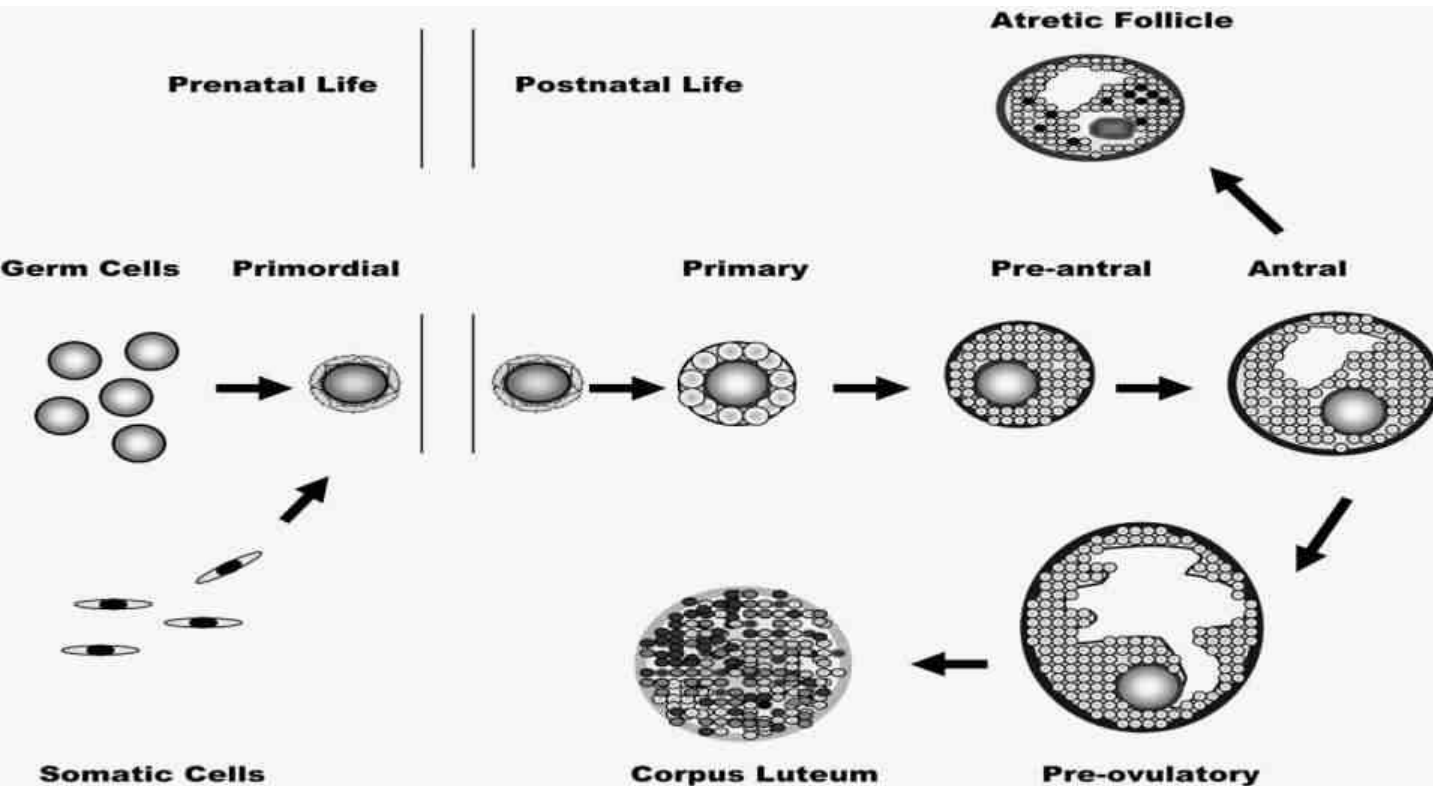
GİRİŞ

Hormonal Değerlendirmeler

1. Over Rezerv Testleri:
 - FSH-E₂
 - **AMH**
2. Ovulasyon Fonksiyon Testleri:
 - Progesteron
 - LH
3. Diğer Testler:
 - TSH
 - Prolaktin

AMH DEĞERLENDİRMESİ

- Transforming growth factor beta ailesinin bir üyesidir.
- Preantral ve antral foliküllerden üretimi olur.



AMH konsantrasyonu erken foliküllerin granuloza hücreleri tarafından üretilir.

Bu sebeple, gonadotropinlerden bağımsızdır???



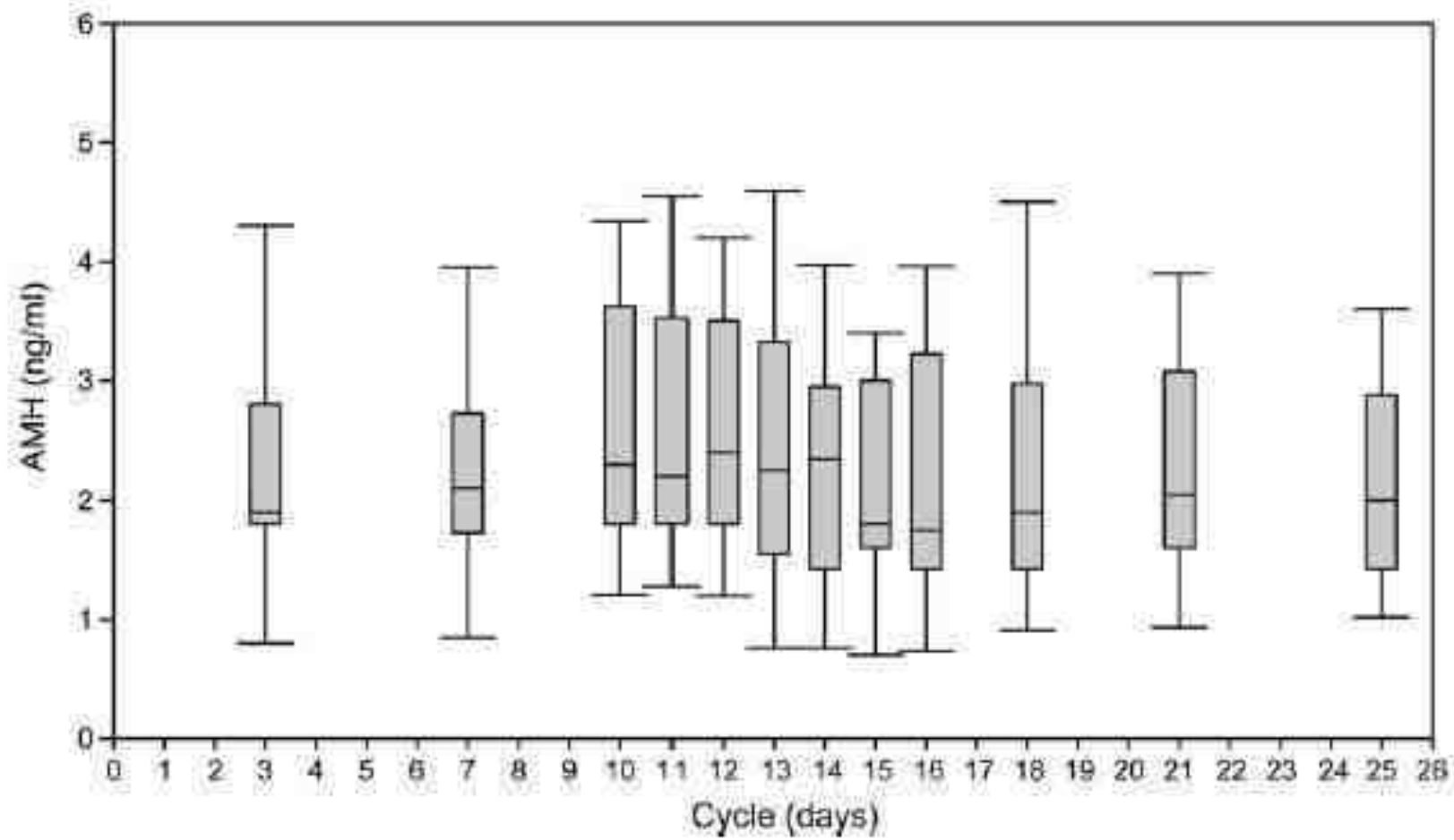
AMH DEĞERLENDİRMESİ

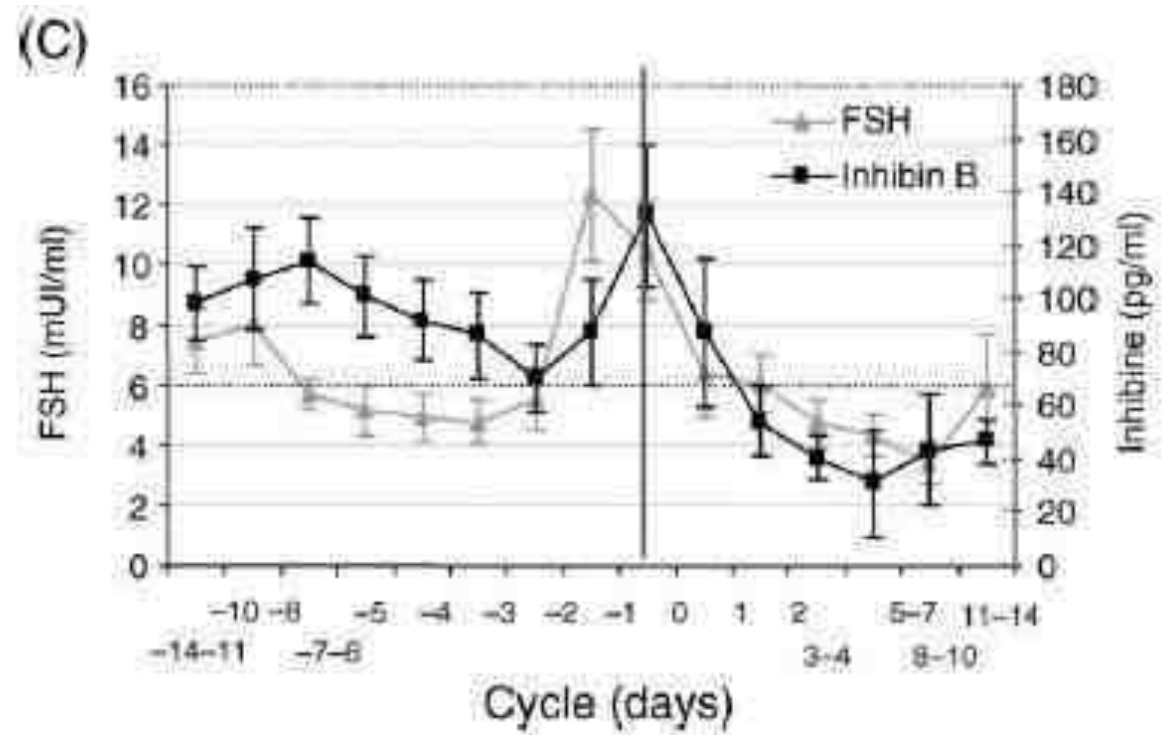
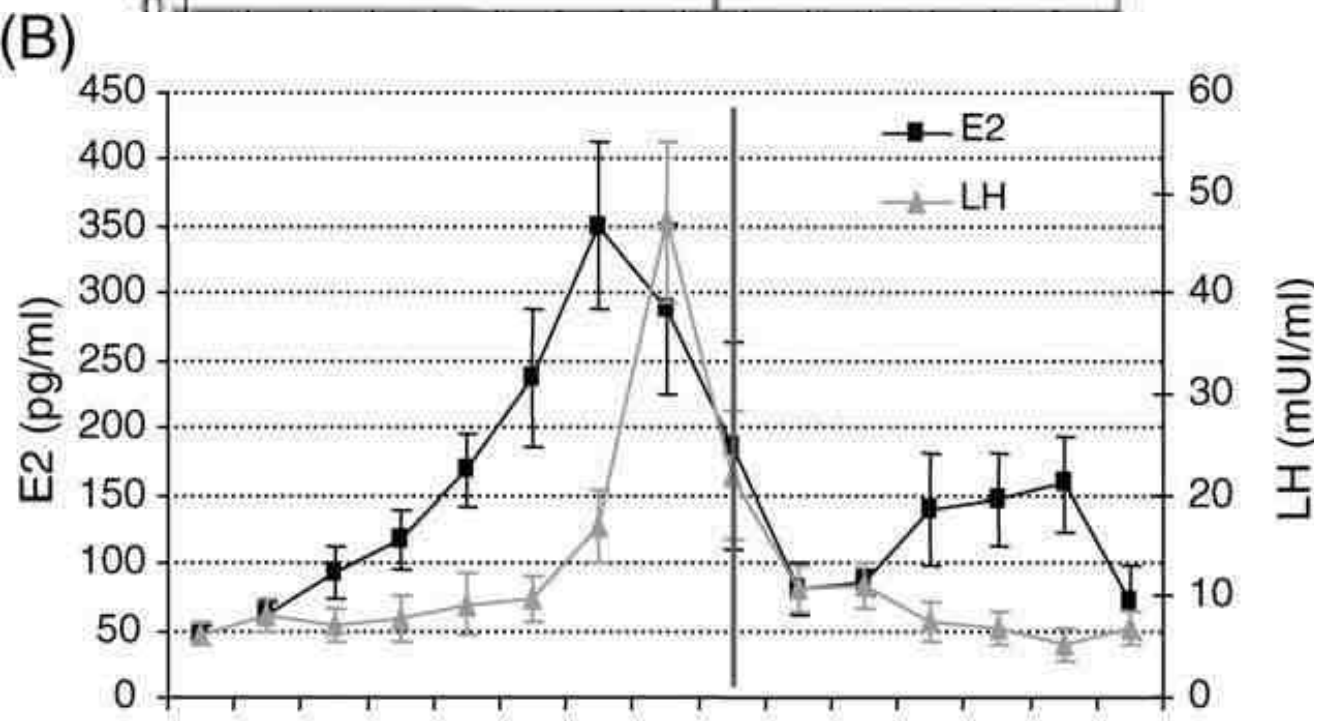
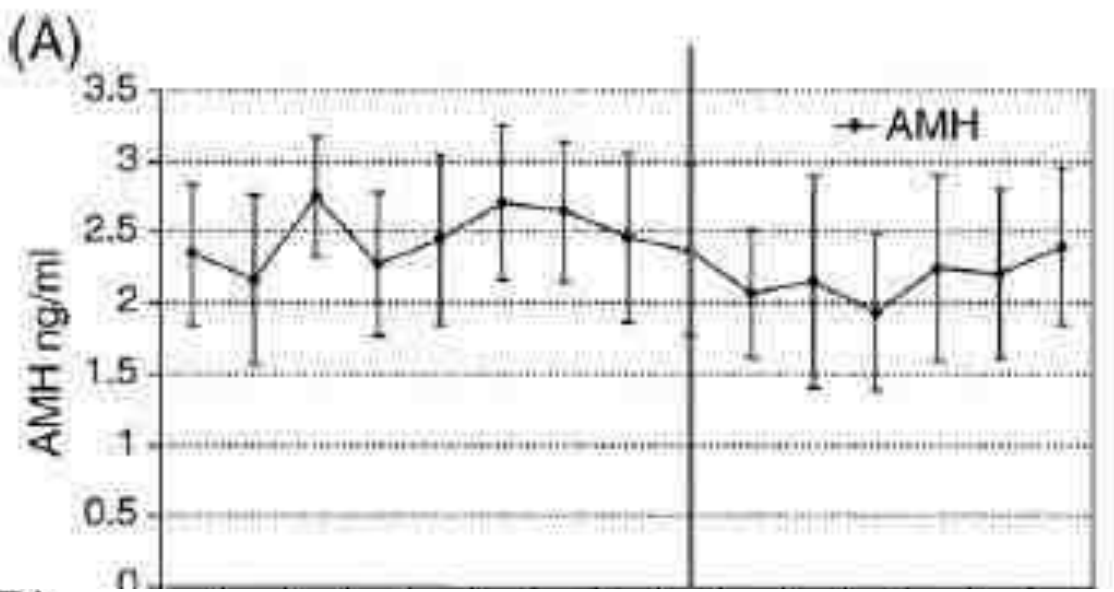
- Hem sağlıklı ovulasyonu olan hem de infertilite şikayeti olan kadınların sikluslarında stabil değerleri vardır.
- Siklusunun herhangi bir gününde ölçümü gerçekleştirilebilir.

Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women

S.Tsepelidis^{1,3}, F.Devreker^{1,3}, I.Demeestere^{1,3}, A.Flahaut², Ch.Gervy² and Y.Englert^{1,3,4}

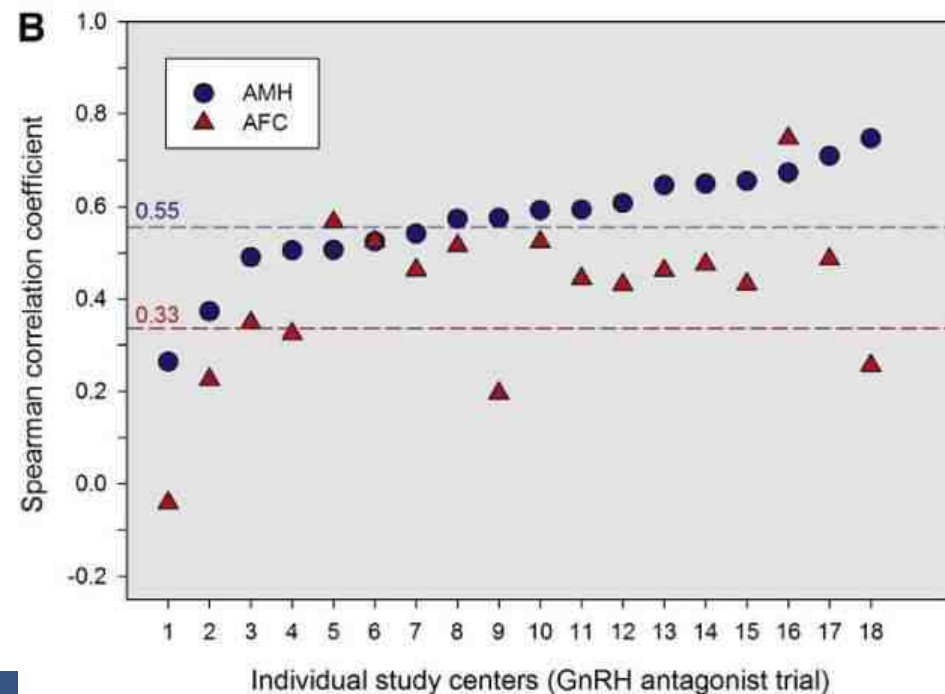
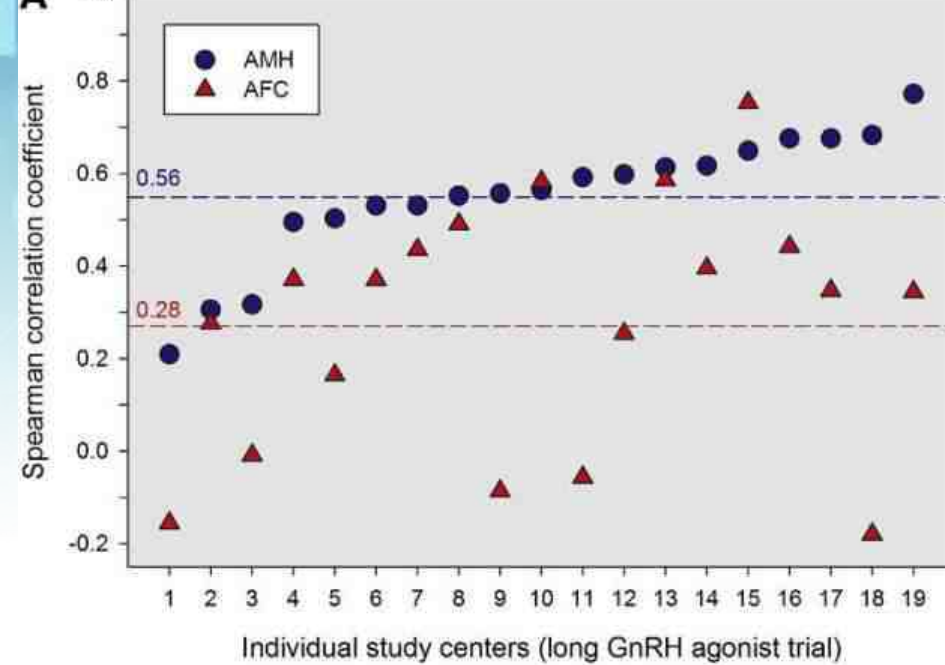
AMH DEĞERLENDİRMESİ





AMH DEĞERLENDİRMESİ

Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials





AMH DEĞERLENDİRMESİ

- Referans degerleri laboratuvarlar arası farklılık gösterebilir.
- Kanın saklanma koşulları önemlidir.



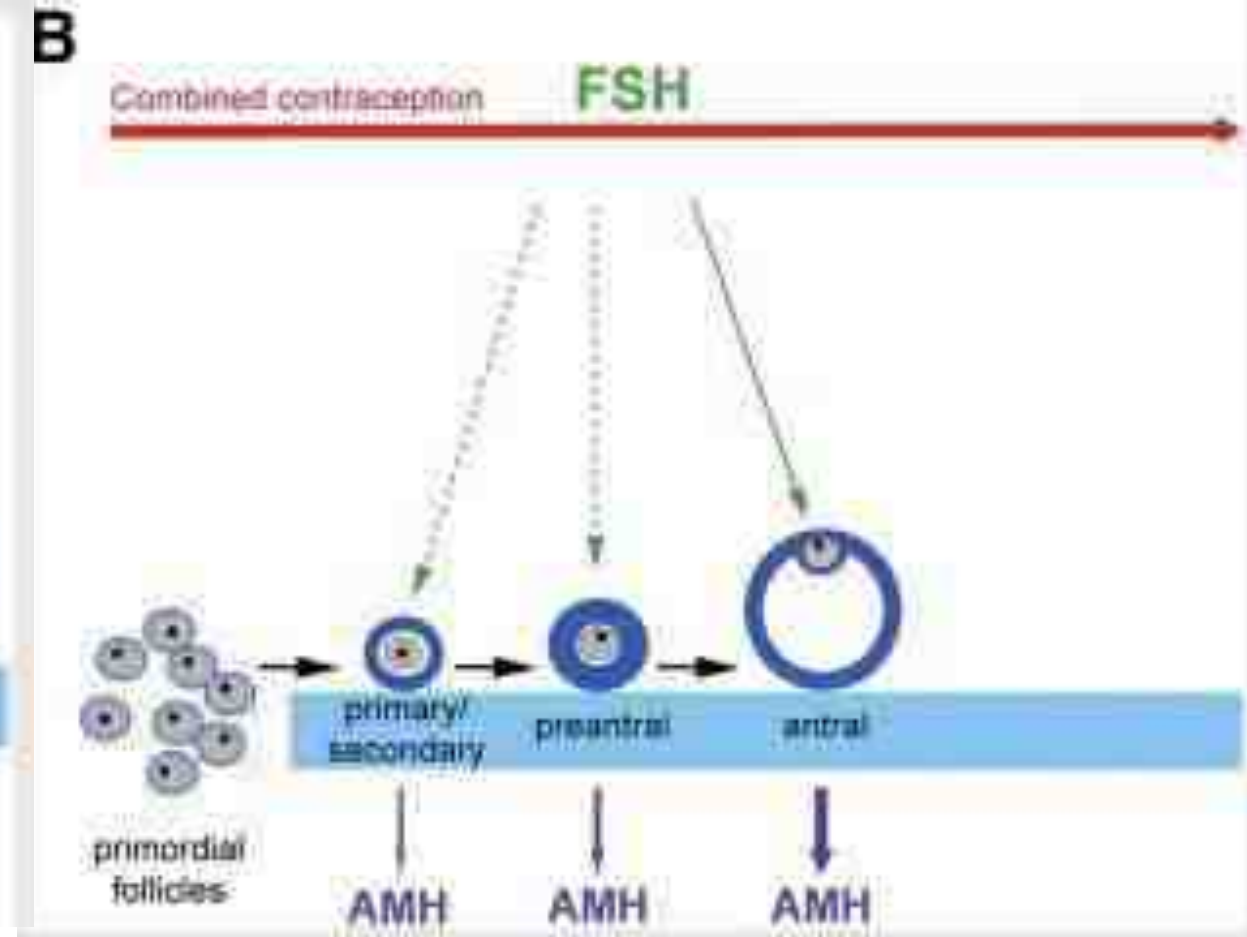
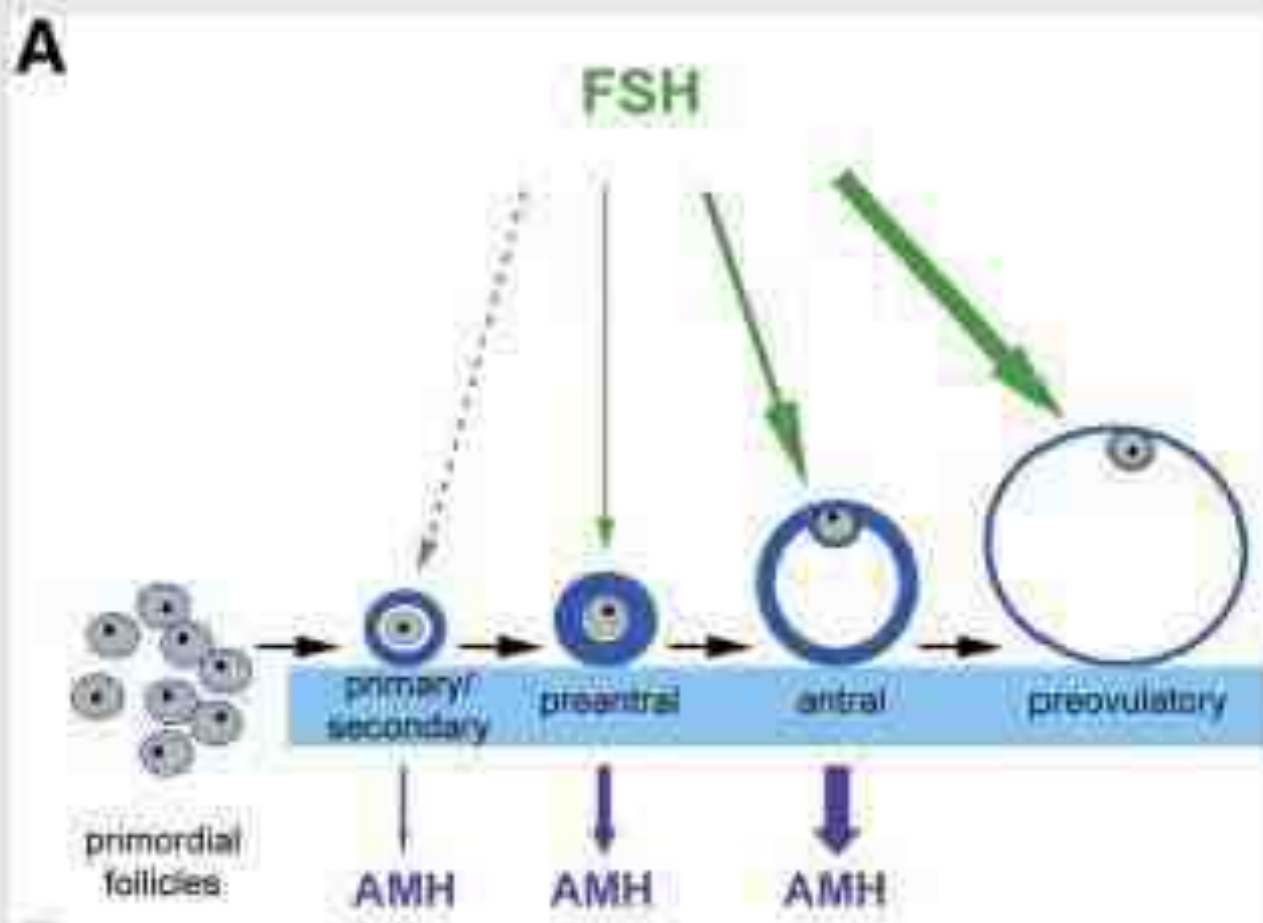
AMH DEĞERLENDİRMESİ

- Eksojen hormon kullanımına (örn: OKS, GnRH agonisti)
- Obeziteye
- Hipogonadotropik hipogonadizme
- Sigara kullanımına

bağlı olarak AMH seviyelerinin düşebileceğine işaret etmektedir.*,**

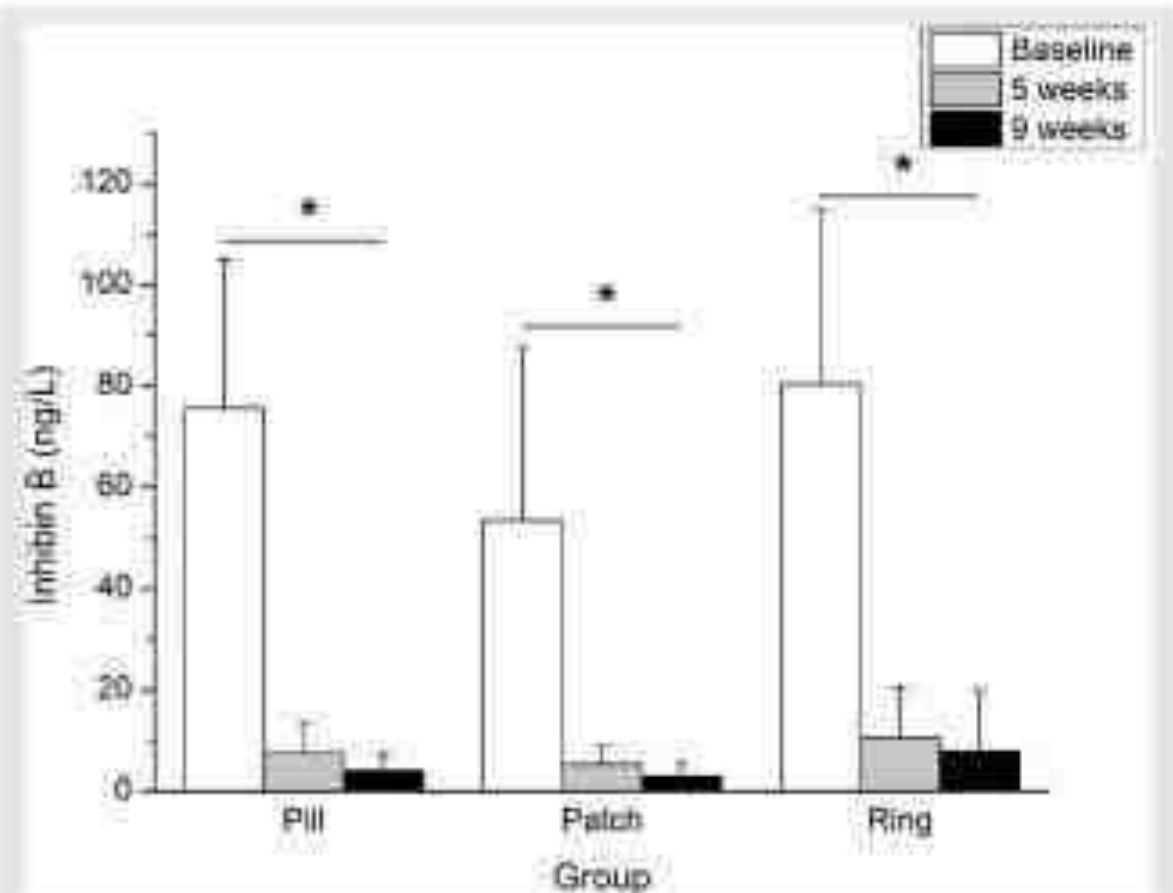
Dolleman M,. J Clin Endocrinol Metab 2013;.

Kallio S,. Fertil Steril 2013;.



** Kallio S., Fertil Steril 2013;

FIGURE 2



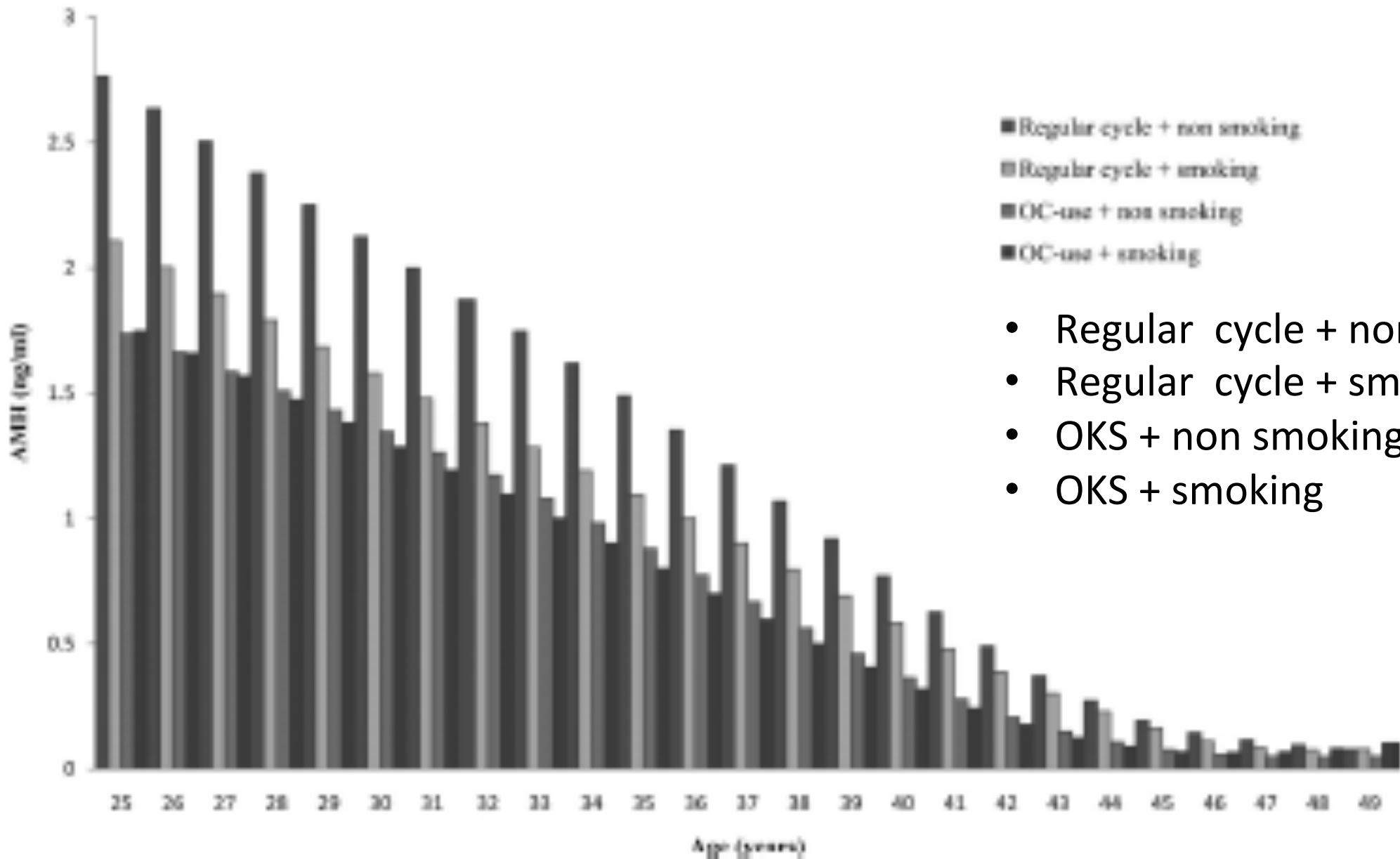
Serum inhibin B levels at baseline and after 5 and 9 weeks of administration of combined contraceptives by three different routes (oral [Pill], transdermal [Patch], and vaginal [Ring]). * $P < .001$ vs. baseline.

Kallio. AMH in combined contraceptive users. *Fertil Steril* 2013.



** Kallio S., *Fertil Steril* 2013;

Median (p50) AMH values in subgroups



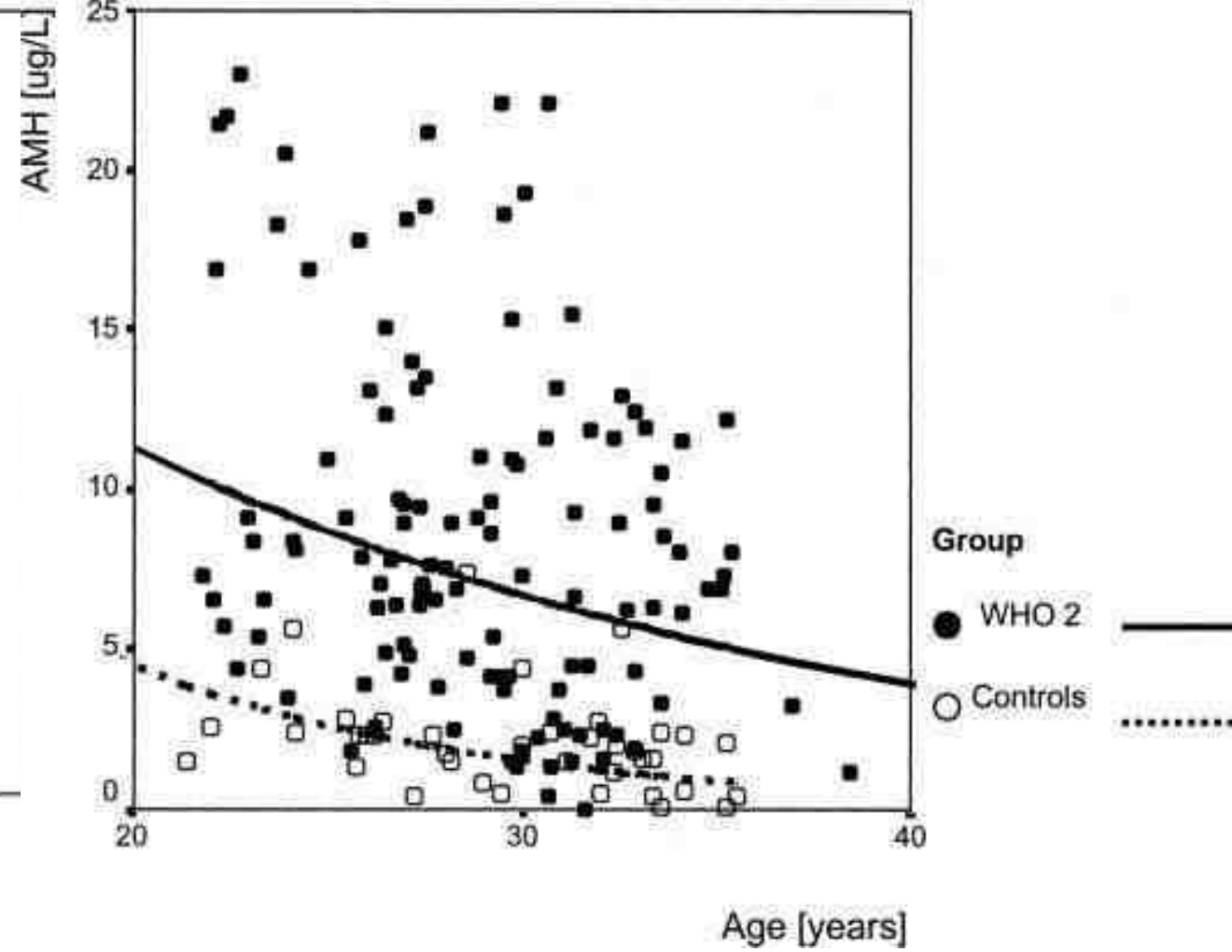
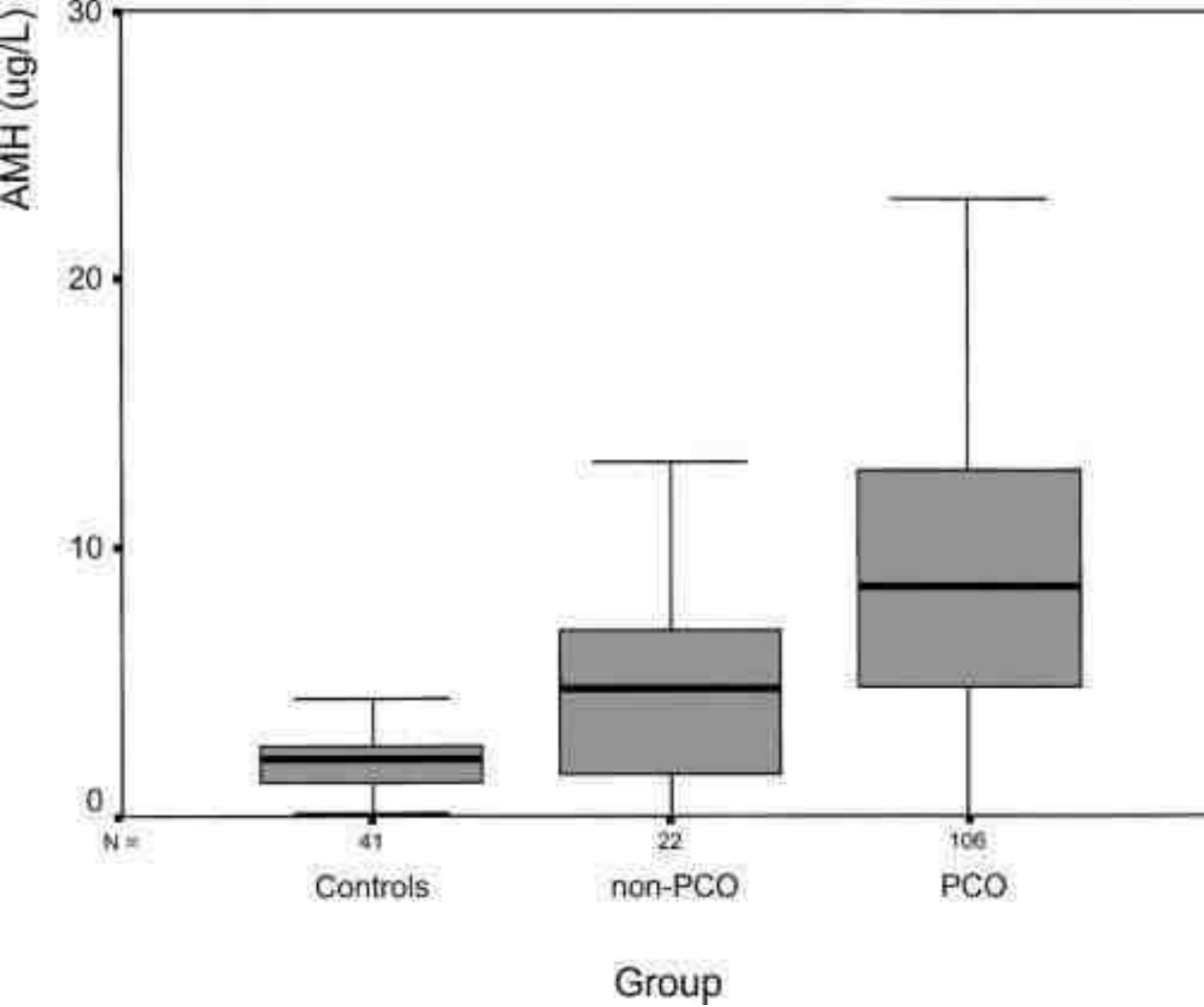
- Regular cycle + non smoking
- Regular cycle + smoking
- OKS + non smoking
- OKS + smoking





AMH DEĞERLENDİRMESİ

- PKO hastalarında AMH seviyelerinin PKO hastası olmayan kadınlara göre 2-3 kat fazla olabileceği literatürde yer almaktadır.*
- Laven JS,. J Clin Endocrinol Metab.





AMH DEĞERLENDİRMESİ

- Genel olarak, düşük serum AMH seviyesi (<1 ng/mL), over stimülasyonuna zayıf cevap verme, zayıf embriyo kalitesi ve IVF tedavisine zayıf cevaba işaret edebilir.*
- Bologna kriterlerine göre AMH'nın 0.5-1.1 ng/mL'den düşük olması



GİRİŞ

Hormonal Değerlendirmeler

1. Over Rezerv Testleri:

- FSH-E₂
- AMH

2. Ovulasyon Fonksiyon Testleri:

- **Progesteron**
- LH

3. Diğer Testler:

- TSH
- Prolaktin



PROGESTERON DEĞERLENDİRMESİ

- Serum progesteron ölçümü, siklusunun uygun zamanında yapıldığı takdirde, etkin ve doğru ovulasyon fonksiyon değerlendirmesine yardımcı olabilir.
- Sikluslarındaki doğal varyasyonların göz önünde bulundurulmalı
- Ovulasyondan 7 gün sonra ve beklenen adetten 7 gün önce bakılmalıdır.
- Ultrasonla folikül büyümesi takip edilmelidir.

PROGESTERON DEĞERLENDİRMESİ



- Düzenli adet gören kadınlarda 21.gün bakılır.
- Daha uzun siklusu olan ve örneğin 35 günde bir adet gören bayanlarda ovulasyon daha geç olacağı için siklusun son dönemlerinde bakılmalıdır.



PROGESTERON DEĞERLENDİRMESİ

- Serum progesteron değerinin **3 ng/mL'den** yüksek olması, düzgün ovulasyonun varlığını işaret edebilir.*
- Literatürde bazı araştırmalarda mid luteal faz ölçümlerinde daha yüksek **değerler (>10 ng/mL)** kabul edilir.

* Wathen NC, Br Med J



Hormonal Değerlendirmeler

1. Over Rezerv Testleri:

- FSH-E₂
- AMH

2. Ovulasyon Fonksiyon Testleri:

- Progesteron
- **LH**

3. Diğer Testler:

- TSH
- Prolaktin



LH DEĞERLENDİRMESİ

- Pulsatil GnRH salınımına bağlıdır.
- LH surge ovulasyonu tetikler
- Foliküler fazdaki yükseklik özellikle PCOS lu hastalarda görülür.
- Pelvik ultrason over morfolojisi ve endometrial kalınlık bakılmalıdır



LH DEĞERLENDİRMESİ

- LH , FSH ve E2 ile beraber değerlendirilmelidir.
- LH nın FSH ile birlikte düşük olması ve amenero ile birliktelik ise hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür.
- PCOS lu hastalarda %40 oranında artmış LH düzeyi görülmüş ve normal düzeydeki LH lı hastalara göre infertilite daha sık görülmüş.

FSH-LH-E2



Table 5.2

<i>Follicle stimulating hormone</i>	<i>Luteinizing hormone</i>	<i>Estradiol</i>	<i>Diagnosis</i>
Normal	Elevated	Usually normal	Polycystic ovary syndrome
Normal	Low	Low	Weight-related amenorrhea
Low	Low	Low	Hypogonadotropic hypogonadism, functional or organic
Elevated	Elevated	Low	If oligo-/amenorrheic: ovarian failure
Elevated	Elevated	High	If mid-cycle think of mid-cycle surge



OVULASYON BELİRLEMEDE LH

- LH kitleri sayesinde ovulasyon öncesi LH artışı kolaylıkla belirlenebilir.
- Bu kitler sayesinde, ovulasyon olacağına dair indirekt bulgu sağlanırken, fertilitenin en yüksek olacağı dönem (LH artış günü ve bir sonraki gün) belirlenmiş olur.*

* Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril



OVULASYON BELİRLEMEDE LH

- Üriner LH ölçüm sonuçları genelde serum LH ölçümü ile sağlıklı koreledir. McCarthy JJ Jr, Rockette HE.. J Reprod Med
- Öte yandan kitlerin markalarına göre hassasiyet farkları mevcuttur. McGovern PG, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al.. Fertil Steril



Hormonal Değerlendirmeler

1. Over Rezerv Testleri:

- FSH-E₂
- AMH

2. Ovulasyon Fonksiyon Testleri:

- Progesteron
- LH

3. Diğer Testler:

- **TSH**
- Prolaktin



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- Asemptomatik hipotiroidi genel popülasyonun %7'sinde görülmektedir
- Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5 inde görülür.
- İnfertil hastaların % 1.3-5.1'nde anormal tiroid fonksiyon test sonuçlarına rastlanmıştır.



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- Troid fonksiyonundaki bozukluklar üreme üzerine etkilidir.
- Tiroid bozuklukları mens ve ovulatuvar düzensizliklere yol açarak infertiliteye sebep olabilirler.
- Ovulasyon bozuklukları olan kadınların % 0.88-11.3'nde subklinik hipotiroid olduğu tahmin edilmektedir.*

Stratford GA,. Hum Fertil (Cambs)



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- TSH ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirmede en sensitif testtir.
- 0.5-4.0 U/L arası normal olarak kabul edilir.
- Gerekli durumlarda FT4 ve FT3 ölçümü yapılmalıdır.



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rutin olarak kullanımını önermemektedir.

Recommendation

Women with possible fertility problems are no more likely than the general population to have thyroid disease and the routine measurement of thyroid function should not be offered. Estimation of thyroid function should be confined to women with symptoms of thyroid disease. **[2004]**



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- Ancak ucuz ve kolay bir test olduğu için halen sık kullanılmaktadır.
- Tiroid bozukluğu olsun veya olmasın klinik rutinde infertilite hastalarında serum TSH ölçümü sıklıkla uygulanmaktadır.

TSH DEĞERLENDİRMESİ



Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- Normal FT4 ve TSH 2.5 üzerinde = İnfertilite??(yetersiz data)
- Normal FT4 ve TSH 4 üzerinde = Düşük riski
- Normal FT4 ve TSH 2.5-4 =Düşük riski??? (yetersiz data)
- TSH 4 ve üzeri= tedavinin gebelik oranlarını artırmada ve düşük riskini azaltmakta



TSH DEĞERLENDİRMESİ

- Tiroid oto antikorları düşük ve infertilite ile ilişkili bulunmuş.
- Eğer TSH 2.5 ten yüksek ve otoantikor varsa tiroid hormonu replasmanı gebelik şansını arttırmakta.



TSH - ÖNERİLER

1. İnfertil hastalarda TSH bakılmalı ve TSH 4mIU/L üzerinde ise 2.5 altına düşürülmeli (Grade B)
2. 2.5-4 arasında takip veya tedavi ile 2.5 altına (Grade C)
3. Rutin troid antikoruna bakılmamalı.
4. Eğer TSH 2.5 ve üzerinde ise antithyropoxidase (TPO) bakılmalı (Grade C)
5. Anti TPO varsa ve TSH 2.5 ve üzerinde ise tedavi et.



GİRİŞ

Hormonal Değerlendirmeler

1. Over Rezerv Testleri:
 - FSH-E₂
 - AMH
2. Ovulasyon Fonksiyon Testleri:
 - Progesteron
 - LH
3. Diğer Testler:
 - TSH
 - **Prolaktin**



PROLAKTİN DEĞERLENDİRMESİ

- Hiperprolaktinemi, hipofizden fazla prolaktin salınımı sebebiyle ortaya çıkan bir endokrin hastalıdır.
- Bazı hastalarda, düzensiz mens döngüsüne ve infertiliteye yol açabilir.
- Ovulasyonu olan infertil kadınlarda prolaktin seviyesinin artmış olma insidansı % 3.8-11.5 aralıdır.

Vanrell JA, Balasch J.. Fertil Steril 1983;39:30–3.

Laufer MR J Assist Reprod Genet 1995



PROLAKTİN DEĞERLENDİRMESİ

- Serum prolaktin ölçümü özellikle ovulator bozuklukları olan hastalarda, galaktore veya hipofiz tümörü şüphesi olduğu durumlarda uygundur.
- TSH ve prolaktin hormonları birlikte değerlendirilmeli

Recommendation

Women who are concerned about their fertility should not be offered a blood test to measure prolactin. This test should only be offered to women who have an ovulatory disorder, galactorrhoea or a pituitary tumour. **[2004]**



TEŞEKKÜRLER